



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Tratamento do Carcinoma da Próstata Resistente à Castração

**Carlos Augusto Sécio Faria**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Bruno Alexandre Guerra Jorge Pereira

Covilhã, abril de 2017

# Dedicatória

Dedico esta dissertação a todas aquelas pessoas especiais que fazem parte da minha vida, em especial aos meus pais.

## Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Bruno Pereira, por ter aceite participar neste trabalho, por ter acreditado em mim, por toda a orientação e disponibilidade prestada e cuja contribuição foi crucial para que este trabalho pudesse atingir o nível de qualidade pretendido.

Aos meus amigos por se demonstrarem sempre disponíveis para qualquer tipo de situação e por terem dado a estes anos académicos outro significado.

À Rita, que esteve sempre do meu lado, nos bons e maus momentos, e que me enche sempre de otimismo, dizendo que tudo vai correr bem.

Por último aos meus pais, pelo apoio incondicional que sempre me deram para que eu pudesse lutar pelos meus objetivos. Tudo aquilo que sou hoje, devo-o a vocês.

## Resumo

**Introdução:** O cancro da próstata é o tumor maligno mais frequente e encontra-se entre uma das principais causas de morte associadas a neoplasias no mundo ocidental. Durante vários anos a terapêutica de supressão androgénica tem sido o tratamento *standard* para pacientes com cancro da próstata metastizado. Contudo, apesar de inicialmente apresentarem uma resposta favorável, esta é geralmente de curta duração, evoluindo esta patologia para um estadio denominado de carcinoma da próstata metastático resistente à castração. Com o aumento da incidência desta patologia, tem decorrido uma vasta investigação de abordagens terapêuticas capazes de melhorar a sobrevida e a qualidade de vida destes pacientes.

**Objetivos:** Analisar a literatura atual sobre o tratamento do carcinoma da próstata metastático resistente à castração, dando especial atenção à quimioterapia, hormonoterapia, imunoterapia, terapêuticas ósseas e aos novos agentes.

**Métodos:** Para este estudo, foi realizada uma ampla pesquisa bibliográfica recorrendo principalmente à *PubMED*, *Medline*, *ScienceDirect* e *Scielo*. Foi também consultada a base de dados da *ClinicalTrials.gov* para a pesquisa de ensaios clínicos em curso na área do carcinoma da próstata metastático resistente à castração. Foram excluídos, pela leitura do título e *abstract*, artigos que versavam sobre outras fases do carcinoma da próstata que não a fase resistente à castração.

**Discussão:** Durante vários anos a quimioterapia com Docetaxel foi o tratamento *gold-standard* para o carcinoma da próstata metastático resistente à castração, com uma sobrevida geral média de 19,2 (versus 17,8) e 17,5 (versus 15,6) meses, relativamente a esquemas terapêuticos sem Docetaxel, nos ensaios clínicos TAX327 e SWOG9916, respetivamente. Outros agentes foram, entretanto, aprovados por apresentarem superioridade na sobrevida geral média relativamente a outros esquemas terapêuticos de comparação, estes incluem o Cabazitaxel, a Abiraterona, a Enzalutamida e o Sipuleucel-T. Foram ainda aprovados agentes que demonstraram benefícios a nível ósseo como o Denosumab e Alfaradina. De salientar, que existem vários agentes que não demonstraram benefício, enquanto outros ainda estão em estudo e os seus resultados ainda não foram divulgados.

**Conclusão:** O tratamento do carcinoma da próstata resistente à castração está a mudar rapidamente. Atualmente os agentes de primeira linha são o Docetaxel, Sipuleucel-T, Abiraterona, Enzalutamida e a Alfaradina. O tempo em que se deve iniciar terapêutica de segunda linha permanece pouco claro e baseia-se na progressão clínica da doença sob terapêuticas de primeira linha. O desafio atual é perceber como otimizar os agentes recentemente aprovados e qual é a melhor sequência de tratamento para este grupo específico de doentes com cancro da próstata.

# Palavras-chave

mCRPC; Quimioterapia; Hormonoterapia; Imunoterapia; Novos agentes

## Abstract

**Introduction:** Prostate cancer is the most common malignancy and is a major cause of death associated with malignancies in the Western world. For several years, androgen deprivation therapy has been the standard treatment for patients with metastatic prostate cancer. However, despite originally presenting a favorable response, it is usually of short duration, evolving this condition to a stage called metastatic castration-resistant prostate cancer. With the increased incidence of this pathology there has been an extensive research of therapeutic approaches capable of improving survival and quality of life of patients.

**Objectives:** Analyze the current literature on the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer, giving special attention to chemotherapy, hormone therapy, immunotherapy, bone therapies and new agents.

**Methods:** For this study, an extensive literature search using mainly the PubMed, Medline, ScienceDirect and Scielo was held. Was also consulted the ClinicalTrials.gov database for research of ongoing clinical trials in area of metastatic castration-resistant prostate cancer. Were excluded by reading the title and abstract, articles that focused on other stages of prostate cancer than the resistant to castration stage.

**Discussion:** For several years the chemotherapy with Docetaxel was the gold-standard treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer, with an overall survival of 19,2 (versus 17,8) and 17,5 (versus 15,6) months, relatively to therapeutic regimens without Docetaxel in clinical trials TAX327 and SWOG9916, respectively. Other agents were, however, approved because they have shown superiority in overall survival over other regimens comparison, these include Cabazitaxel, Abiraterone, Enzalutamide and Sipuleucel-T. Were also approved agents that have demonstrated benefits to bone level as Denosumab and Alpharadin (Radium-223). It should be stressed that there are several agents that not demonstrated effectiveness, while others are still under study and its results have not yet been disclosed.

**Conclusion:** Metastatic castration-resistant prostate cancer treatment is changing rapidly. Currently the first line agents are Docetaxel, Sipuleucel-T, Abiraterone, Enzalutamide and Alpharadin (Radium-223). The timing of second-line treatment remains unclear and is based on the clinical progression of the disease under first-line therapies. The current challenge is to understand how to optimize the use of the latest approved agents, and what is the best treatment sequence for these specific group of prostate cancer patients.

# Keywords

mCRPC; Chemotherapy; Hormonal therapy; Immunotherapy; Novel Agents

# Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	iv
Palavras-chave .....	v
Abstract.....	vi
Keywords .....	vii
Índice .....	viii
Lista de figuras .....	x
Lista de tabelas .....	xi
Lista de Acrónimos.....	xii
Capítulo 1 .....	1
Introdução .....	1
Capítulo 2 .....	2
Métodos.....	2
Capítulo 3 .....	3
Capítulo 3.1 - Epidemiologia .....	3
Capítulo 3.2- Biologia molecular do eixo dos androgénios - O desenvolvimento de resistência à castração .....	4
Capítulo 3.3 - Quimioterapia .....	6
3.3.1- Mitoxantrona.....	6
3.3.2- Docetaxel.....	6
3.3.3- Cabazitaxel .....	8
3.3.4- Outros Agentes .....	9
Capítulo 3.4 - Novos Agentes Hormonais .....	10
3.4.1 - Acetato de Abiraterona .....	10
3.4.2- Enzalutamida .....	12
Capítulo 3.5 - Imunoterapia .....	14
3.5.1- Sipuleucel-T.....	14
3.5.2- ProstVac-VF .....	15
3.5.3- Ipilimumab .....	15
Capítulo 3.6 - Fármacos Dirigidos à Metastização Óssea .....	17
3.6.1- Bifosfonatos.....	17
3.6.2- Inibidor do Recetor Ativador Ligando do Fator Nuclear $\kappa$ B (RANKL).....	18
3.6.3- Radiofármacos .....	19
Capítulo 3.7 - Potenciais Alvos Terapêuticos/ Fármacos em Investigação .....	20
3.7.1- Orteronel .....	20
3.7.2- ARN-509.....	20
3.7.3- Terapêuticas Dirigidas .....	21

3.7.3.1- Inibidores da Via Fosfatidilinositol 3 Quinase (PI3K) / AKT / Rapamicina (mTOR))	21
3.7.3.2- Inibidores da Angiogénese	22
3.7.3.3- Sinalização MET	24
3.7.3.4- Via da apoptose	25
Conclusão	26
Referências bibliográficas	27
ANEXOS	34
Anexo 1	35
Anexo 2	38

# Lista de figuras

Figura 1- Diferentes mecanismos de resistência à castração	5
Figura 2- Linha cronológica dos agentes aprovados	40

## Lista de tabelas

Tabela 1- Ensaio de fase III fundamentais para a aprovação de agentes para o tratamento do mCRPC	35
Tabela 2- Agentes promissores e/ou dirigidos no tratamento do mCRPC	37

## Lista de Acrónimos

AA	Acetato de abiraterona
ACTH	Hormona adrenocorticotrópica ( <i>Adrenocorticotropic hormone</i> )
ADT	Terapêutica de supressão androgénica ( <i>androgen deprivation therapy</i> )
AR	Recetores de androgénios ( <i>androgen receptor</i> )
ARNL	Recetor de androgénios de localização nuclear
CRPC	Carcinoma da próstata resistente à castração ( <i>castrate-resistant Prostate cancer</i> )
CTC	Células tumorais circulantes
EMA	European Medicines Agency
FACT-P	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy for patients with Prostate cancer</i>
FDA	Food and Drug Administration
GM-CSF	Fator estimulador de colónias de granulócitos e monócitos
LHRH	Hormona libertadora de gonadotrofina
mCRPC	Carcinoma da próstata metastático resistente a castração
OS	Sobrevivência geral média ( <i>overall survival</i> )
PAP	Fosfatase ácida prostática
PCa	Cancro da Próstata
PFS	Sobrevida livre de progressão ( <i>progression-free survival</i> )
PSA	Antigénio específico da próstata ( <i>Prostate specific antigen</i> )
RT	Radioterapia
TC	Tomografia computadorizada
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular ( <i>Vascular endothelial growth factor</i> )
vs.	<i>Versus</i>

# Capítulo 1

## Introdução

O cancro da próstata é uma das neoplasias malignas mais frequente e encontra-se em segundo lugar como a causa mais frequente de morte por cancro no mundo ocidental (1). A incidência estimada em Portugal desta patologia é de cerca de 4000 casos/ano, sendo atribuídas cerca de 1800 mortes a este tumor. Com uma deteção precoce e o desenvolvimento de terapêuticas locais cada vez mais sistematizadas e eficazes é possível curar muitos pacientes (2). Apesar do referido anteriormente aqueles que são diagnosticados com doença metastática ou que a desenvolvem posteriormente as opções terapêuticas são limitadas.

Ao longo de vários anos a terapêutica de supressão androgénica (ADT), que consiste na orquiectomia bilateral (castração cirúrgica) ou tratamento com agonistas ou antagonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) em monoterapia ou em combinação com antiandrogénicos (castração química) (3), tem sido considerada o tratamento *standard* para o PCa metastizado. Contudo, apesar de no início se verificar uma resposta favorável, esta é geralmente de curta duração. As células malignas acabam por se tornar resistentes à terapêutica hormonal (castração) após 12-18 meses do seu início (4). A doença é denominada, nesta fase, de carcinoma da próstata metastizado resistente à castração (mCRPC).

Devido ao mau prognóstico e reduzida qualidade de vida destes doentes é fundamental a existência de terapêuticas sistémicas mais eficazes. Durante a última década foram identificados novos alvos terapêuticos para o carcinoma da próstata resistente a castração o que levou ao desenvolvimento de novos fármacos.

Nesta revisão são apresentados os principais agentes terapêuticos disponíveis atualmente para o tratamento do CPRC, assim como novos agentes e alvos moleculares em estudo com potencial eficácia na sobrevida geral, no alívio dos sintomas e no aumento da qualidade de vida destes doentes, reduzindo assim a morbilidade e mortalidade associada à doença.

## Capítulo 2

### Métodos

Esta dissertação procura fazer uma revisão das terapêuticas disponíveis ou em estudo para o tratamento do carcinoma da próstata resistente à castração.

Uma ampla revisão de literatura foi realizada, recorrendo principalmente à *PubMed*, *Medline*, *ScienceDirect* e *Scielo*. Foi também consultada a base de dados da *ClinicalTrials.gov* para a pesquisa de ensaios clínicos em curso na área do CPRC. Foram excluídos, pela leitura do título e *abstract*, artigos que versavam sobre outras fases do carcinoma da próstata que não o CPRC. Esta vasta pesquisa permitiu identificar os artigos mais relevantes publicados no âmbito da medicina e urologia, até setembro de 2016. Uma pesquisa de atualização foi feita no momento da finalização da dissertação, em dezembro de 2016.

A pesquisa foi conduzida na língua inglesa, utilizando um protocolo de texto livre e incluiu principalmente os seguintes termos: “*mCRPC*”, “*chemotherapy*”, “*hormonal therapy*”, “*immunotherapy*” e “*new agents*”. Foi feita uma análise minuciosa das referências dos próprios artigos utilizados, de forma a garantir que outras publicações pertinentes fossem facilmente encontradas e eventualmente incluídas na dissertação.

## Capítulo 3

### Capítulo 3.1 - Epidemiologia

O cancro da próstata é o cancro mais comum, se excluirmos os cancros cutâneos, em idosos masculinos na Europa. É um problema de saúde major especialmente em países desenvolvidos afetando uma grande proporção da população. Esta patologia apresenta uma incidência maior no Norte da Europa e na Europa Ocidental (>200 por 100.000 homens), contudo nas restantes regiões deste continente a incidência desta patologia têm vindo a aumentar continuamente (5). É de realçar ainda que existe uma diferença na sobrevida dos pacientes diagnosticados na Europa Oriental para aqueles que são diagnosticados nas outras partes da Europa (6).

Durante a última década a sobrevida a 5 anos ao PCa tem vindo a aumentar sendo que no ano de 1999/2001 era de 73,4% e que em 2005/2007 era de 83,4% (6). Devido ao aumento da sobrevida a esta patologia e ao concomitante aumento da sua incidência, também é expectável que o impacto económico desta aumente.

Nos Estados Unidos foi estimada a incidência de 180.890 novos casos e 26.120 mortes no ano de 2016 (7). Realizou-se um estudo que através de um modelo dinâmico permitiu estimar a prevalência tanto do carcinoma da próstata como da forma resistente à castração em 2009 e em 2020 nos EUA. Os resultados obtidos foram que em 2009 existiam cerca de 2.219.280 homens com PCa e em 2020 existirão cerca de 3.072.480, no que diz respeito à forma resistente à castração os dados apontam para a existência de cerca de 36.100 em 2009 e em 2020 existirão cerca de 42.970 pacientes com esta forma da doença. No que toca aos valores relacionados com a mortalidade no PCa os números apontam para 168.280 mortes em 2009 e 219.360 mortes em 2020, em que 20,5% e 19,5% respetivamente são em pacientes com mCRPC. Em relação ao percurso das diferentes formas da doença, a maioria dos pacientes (86% ou 36.870 casos) com mCRPC a forma da sua doença deriva de uma fase anterior CRPC não metastática (8). Assim através da análise epidemiológica destes dados podemos concluir que os pacientes com CRPC não metastático e aqueles com mCRPC são aqueles que mais precisam de novas terapêuticas mais efetivas e eficazes de forma a prolongar a sobrevivência ou a atrasar a progressão da doença.

## Capítulo 3.2- Biologia molecular do eixo dos androgénios - O desenvolvimento de resistência à castração

Os recetores de androgénios (AR) são membros de uma superfamília de recetores nucleares, que incluem recetores de esteroides sexuais (androgénios, estrogénios, progesterona), de esteroides adrenais (mineralocorticóides, glucocorticóides), de hormonas tiroideias, vitamina D e retinóides. Estes recetores quando estimulados por ligantes específicos desencadeiam a transcrição de genes alvo dentro de células específicas. As diferentes formas de supressão androgénica produzem os seus efeitos ao reduzirem a capacidade dos androgénios ativarem os ARs, quer seja pela redução da produção de androgénios ou pelo bloqueio da ligação dos androgénios aos seus recetores. Contudo existem AR que não são afetados diretamente pela ADT, levando à hipótese de que o mCRPC é o resultado da reativação de determinadas vias mediadas pelos ARs.

Existem algumas hipóteses que podem explicar o processo de resistência à castração (Figura 1):

- a) **Hipersensibilidade:** os ARs tornam-se hipersensíveis e podem ser ativados por níveis muito reduzidos de androgénios (9). Cerca de um terço dos pacientes com CRPC apresentam amplificação do gene ARs o que significa que mais cópias de ARs vão estar disponíveis (10).
- b) **Promiscuidade:** mutações nos genes dos ARs tornam-nos promíscuos para outros ligandos não-androgénicos, mutações nos genes destes recetores podem fazer com que a sua atividade esteja aumentada (11).
- c) **AR outlaw:** ligandos não-androgénicos estimuladores dos ARs como fatores de crescimento (fator de crescimento epitelial (EGF) ou fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)), a interleucina 6 (IL-6) ou as proteínas cinases A e C (PKA e PKC) aumentam a atividade dos recetores na ausência de androgénios (12,13). Neste caso, os ARs tornam-se independentes dos níveis de androgénios (10).
- d) **Bypass:** no *bypass* aos ARs ocorre uma ativação paralela ou alternativa de vias de sobrevivência celular que permitem ao PCa dependente de androgénios perdurar mesmo na ausência destes últimos (14).
- e) **Lurker cell:** considera que uma pequena população de *stem cells* pré-existentes na próstata e naturalmente resistentes à castração (sem expressão de ARs) se desenvolvem e multiplicam mesmo sob privação androgénica. Em vez de uma capacidade adquirida, este modelo sugere uma condição própria da glândula prostática.

É de notar que mesmo quando o cancro progride apesar dos níveis de castração, este raramente se torna resistente à ação dos androgénios. Isto foi provado através de estudos realizados por Fowler e Whitmore (15), em que 87% dos pacientes com CRPC demonstravam

aumento sintomático do tumor quando lhes eram administrados androgénios exogéneos. Desta forma, o termo neoplasia hormono-independente, anteriormente utilizado para definir um PCa em progressão apesar da supressão androgénica clássica, não é totalmente correto, uma vez que apesar do cancro progredir sob níveis de castração pode responder a manipulações hormonais secundárias. Após o aparecimento de novos agentes hormonais, o termo mais adequado é carcinoma da próstata resistente à castração.

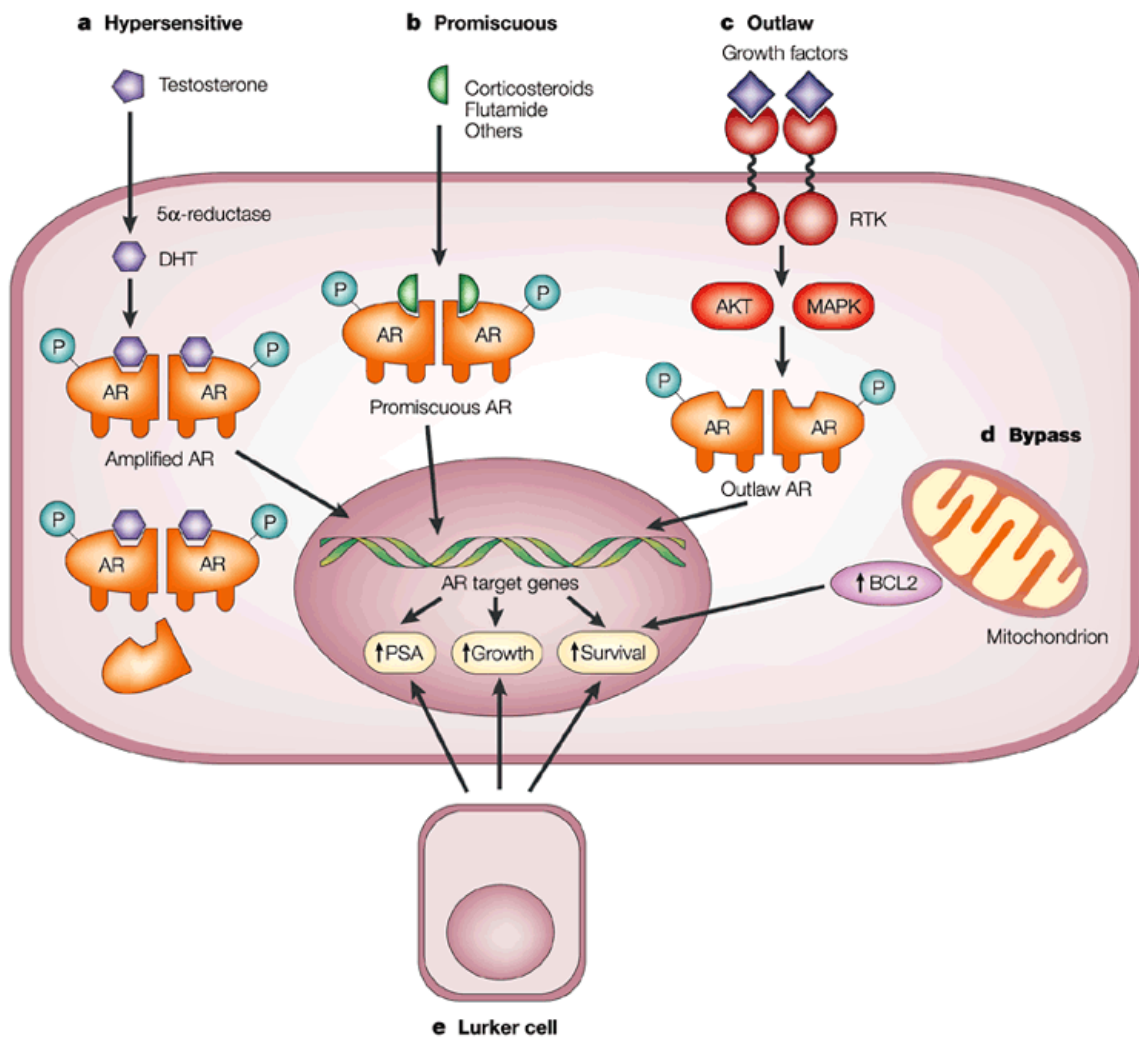


Figura 1- Diferentes mecanismos de resistência à castração (14)

## Capítulo 3.3 - Quimioterapia

O tratamento com quimioterapia de doentes com CRPC é geralmente iniciado na fase metastática e sintomática e apenas está indicado em doentes não-metastizados em contexto de ensaios clínicos (16). A maioria dos agentes quimioterápicos usados na oncologia têm vindo a ser usados isoladamente ou em combinação. Exemplos históricos incluem a Ciclofosfamida, 5-Fluoracilo, Estramustina, Etoposido, Cisplatina, Doxorrubicina, Mitoxantrona, Docetaxel, entre outros (17). Com a exceção do Docetaxel, do Cabazitaxel e da Mitoxantrona, os restantes agentes não são utilizados uma vez que não demonstravam uma melhoria do estado clínico nem da sobrevida do paciente.

### 3.3.1- Mitoxantrona

O primeiro passo para o tratamento do mCRPC com agentes quimioterápicos surgiu com a Mitoxantrona. Este agente é um inibidor da topoisomerase II, que apesar de ter demonstrado uma melhoria sintomática modesta, não demonstrou qualquer evidência de atividade antitumoral (18). De salientar que este agente apresentou efeitos paliativos quando combinado com baixas doses de corticosteroides (29% vs 12%;  $p=0.01$ ) (19). Em dois ensaios de fase III comparou-se o uso de Mitoxantrona e Prednisona versus Prednisona isolada (20) e Mitoxantrona com Hidrocortisona versus Hidrocortisona isolada (21), os resultados de ambos os estudos demonstraram uma melhoria de vários parâmetros relacionados com a qualidade de vida, mas sem melhoria significativa na sobrevivência geral média (OS - *overall survival*). Estes estudos justificaram a aprovação por parte da FDA em 1997 de Mitoxantrona com Prednisona em pacientes com mCRPC. Apesar da utilização deste fármaco ter vindo a diminuir devido ao aparecimento de agentes mais eficazes, a Mitoxantrona ainda poderá ser útil em doentes que progridem sob Docetaxel ou Cabazitaxel, ou naqueles em que agentes citotóxicos potentes não são bem tolerados.

### 3.3.2- Docetaxel

O primeiro agente quimioterápico a mostrar melhoria da qualidade de vida e na OS em doentes com mCRPC foi o Docetaxel. Um grande avanço no tratamento do CRPC ocorreu com o surgimento deste agente pertencente à família dos taxanos e que desempenha a sua função através da ligação à tubulina dos microtúbulos e à sua estabilização, induzindo assim o bloqueio do ciclo celular e a inibição da proliferação celular (22).

Os primeiros estudos com Docetaxel em monoterapia sugeriram que este agente poderia ter atividade antitumoral significativa no PCa mesmo quando usado isoladamente

(22). Em 2004, o Docetaxel tornou-se o fármaco de 1ª linha para o tratamento do mCRPC baseado num estudo de fase III o TAX 327, que demonstrou uma superioridade deste agente em comparação com o tratamento anterior (Mitoxantrona e Prednisona) (23). O TAX 327 estudou 1006 pacientes não submetidos a tratamentos citostáticos prévios e que tinham um score de dor estável, foram estudados 3 esquemas terapêuticos (todos os pacientes recebiam terapia concomitante com 5mg de Prednisona 2 vezes por dia): um grupo recebia tratamento intravenoso com 12mg/m<sup>2</sup> de Mitoxantrona a cada 21 dias, outro grupo era tratado com 75mg/m<sup>2</sup> de Docetaxel intravenoso a cada 21 dias e outro recebia 30 mg/m<sup>2</sup> de Docetaxel a cada 7 dias (23). Os pacientes mantinham-se sob terapêutica de supressão androgénica (exemplo: agonistas LHRH ou orquiectomia), mas outros tipos de agentes hormonais de segunda linha eram descontinuados. O tempo previsto de tratamento em todos os grupos de estudo foi de 30 semanas, contudo foram mais os pacientes que completaram o tratamento no grupo que era tratado com Docetaxel a cada 21 dias em relação aos que receberam tratamento com Mitoxantrona devido às diferenças na progressão da doença (46% vs. 25%) (23). Após um seguimento médio de 20,7 meses, a OS no grupo que recebia Docetaxel a cada 21 dias foi de 18,9 meses (com uma resposta à dor de 35% e uma taxa de redução do PSA de 45%) comparativamente aos que recebiam Docetaxel semanalmente em que a OS foi de 17,4 meses (31% e 48% respetivamente) (23). Os pacientes que foram tratados com Mitoxantrona apresentaram uma OS de 16,5 meses, uma resposta à dor de 22% e uma taxa de redução do PSA de 32% (23). O estudo TAX 327 demonstrou que o tratamento com Docetaxel a cada 21 dias era superior a Docetaxel semanal em dose mais baixa ou Mitoxantrona. Este é um estudo muito importante uma vez que evidenciou, pela primeira vez, que a quimioterapia poderia aumentar a sobrevida em pacientes com mCRPC (24).

A toxicidade do tratamento com Docetaxel a cada 21 dias versus Docetaxel a cada 7 dias foi notável devido a um aumento dos eventos hematológicos naqueles com a toma a cada 21 dias (3% febre neutropénica vs 0%; 32% neutropenia vs 1,5%), contudo esta formulação apresentou uma taxa menor de náuseas, vômitos, fadiga, diarreia, entre outros (23). A neuropatia também foi mais frequente naqueles com toma a cada 21 dias (1,8% versus 0,9%). O efeito destes fármacos na qualidade de vida foi avaliado pelo questionário FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy for patients with Prostate cancer*). Os resultados entre as duas formulações de Docetaxel não diferiram muito, mas ambas foram mais favoráveis do que nos pacientes tratados com Mitoxantrona (23).

O estudo SWOG 9916 (*Southwest Oncology Group*) foi o segundo maior estudo de fase III a avaliar o uso de Docetaxel (25). Neste estudo 770 pacientes com mCRPC foram randomizados para tratamento com Estramustina (280 mg três vezes por dia) e Docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup> intravenoso a cada 21 dias) versus Mitoxantrona (12mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias) mais Prednisona. Os resultados foram mais favoráveis no grupo tratado com Docetaxel no que concerne à OS (17,5 versus 15,6 meses; p=0,02), e a sobrevida livre de progressão (PFS - *progression-free survival*) (6,5 versus 3,2 meses; p<0.001) e à taxa de redução do PSA (50% versus 27%; p<0,001) (25). É de referir que devido ao elevado número de eventos

tromboembólicos nos pacientes tratados com Estramustina, foi adicionado ao esquema terapêutico baixas doses profiláticas de Varfarina e Aspirina. Também neste grupo de pacientes 20% e 15% dos pacientes apresentaram toxicidade gastrointestinal e cardíaca, respetivamente (25).

Com base nestes resultados, o Docetaxel, numa administração em cada 3 semanas, foi aprovado pela FDA e pela EMA em maio e novembro de 2004, respetivamente, no tratamento citotóxico de primeira-linha do mCRPC (Anexo 1, tabela 1). Assim, embora as comparações entre estes dois estudos em relação ao uso do Docetaxel possam não ser as mais apropriadas devido a diferenças no cronograma, na população dos pacientes e na dose do Docetaxel (60mg/m<sup>2</sup> no SWOG 9916 e 75mg/m<sup>2</sup> no TAX 327), conclui-se que é improvável que ao usar Estramustina esta aumente significativamente a atividade do Docetaxel. Por esta razão, e por o seu uso estar associado a eventos tromboembólicos, este fármaco é geralmente preterido.

### 3.3.3- Cabazitaxel

O Cabazitaxel é um taxano semissintético desenvolvido para ultrapassar a resistência ao Docetaxel (26). Estudos pré-clínicos demonstraram que este agente tem uma atividade antitumoral igual ou superior ao Docetaxel, inclusivamente em células resistentes a este último (26). O estudo TROPIC, comparou o Cabazitaxel à Mitoxantrona em 755 doentes com mCRPC após tratamento com Docetaxel, deste grupo de pacientes, 377 foram randomizados para receberem tratamento com Mitoxantrona intravenosa numa dose 12mg/m<sup>2</sup> a cada três semanas (juntamente com 10mg de Prednisona oral diária), e 378 pacientes receberam tratamento com 25 mg/m<sup>2</sup> de Cabazitaxel a cada três semanas (e Prednisona) (27). O Cabazitaxel foi associado a uma redução de 30% do risco de morte, aumentando a OS de 12,7 para 15,1 meses (27). O grupo tratado com Cabazitaxel também apresentou melhores resultados na sobrevida livre progressão bioquímica (6,4 versus 3,1 meses), na sobrevida livre de progressão radiográfica (14,4% versus 4,4%) e no aumento da resposta dos níveis de PSA (39,2% versus 17,8%) (27). Não existiram diferenças em ambos os ramos em estudo no que diz respeito à redução das queixas álgicas ou à sua progressão (27).

Devido aos resultados referidos anteriormente, o Cabazitaxel foi aprovado pela FDA, em junho de 2010, e pela EMA, em março de 2011, no tratamento do mCRPC em doentes previamente tratados com Docetaxel (Anexo 1, tabela 1).

Foram publicados dois estudos recentes em que se avaliou o Cabazitaxel como agente de 1ª linha. O estudo FIRSTANA randomizou 1168 pacientes em três grupos - um grupo foi tratado com Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> (389 pacientes), outro com Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> (388 pacientes), sendo o último grupo tratado com Docetaxel (391 pacientes) (Anexo 1, tabela 2) (28). Neste estudo o Cabazitaxel não foi superior ao Docetaxel no que diz respeito à OS (28). O estudo TAXYNERGY teve a particularidade de permitir a troca de tratamento aos pacientes do Docetaxel para o Cabazitaxel e vice-versa. Neste estudo também eram medidas as células

tumorais circulantes (CTC) (29). A mudança entre os dois taxanos era feita caso os pacientes não alcançassem um declínio no PSA de 30% após 4 ciclos de tratamento (29). Cerca de 55% dos pacientes demonstraram uma redução no PSA  $\geq 50\%$ , isto significa que ocorreu um declínio no recetor de androgénios de localização nuclear (ARNL) nas CTCs de 6,5%, por outro lado os pacientes que não tiveram essa redução nos valores do PSA os ARNLs nas CTCs aumentaram em 6,1% (29). Os resultados da OS ainda não foram alcançados após um *follow-up* de 14 meses (Anexo1, tabela 2) (29). É de realçar que este foi o primeiro estudo a correlacionar os ARNLs nas CTCs com a atividade dos taxanos.

### 3.3.4- Outros Agentes

Embora o Docetaxel seja o tratamento de 1ª linha nos pacientes com mCRPC e o benefício deste na sobrevida seja notável, a progressão da doença é inevitável e requer medidas adicionais. Estima-se que, até ao surgimento de novos agentes no tratamento do mCRPC, até cerca de 80% dos pacientes europeus com doença resistente ao docetaxel receberiam tratamentos de segunda linha de quimioterapia (30).

Apesar de terem sido propostos vários esquemas de tratamento de 2ª linha, nomeadamente com Mitoxantrona, Estramustina, entre outros, devido à ausência de vantagem na sobrevida e ao aparecimento de novos fármacos, estes viram o seu papel diminuído no tratamento do mCRPC.

## Capítulo 3.4 - Novos Agentes Hormonais

A ADT é o *gold-standard* para o tratamento do carcinoma da próstata antes de ser atingida a resistência à castração. Esta terapêutica deve mesmo ser continuada em doentes com CRPC, mesmo naqueles submetidos a quimioterapia ou a novos agentes hormonais.

A estimulação permanente dos recetores de androgénios é fundamental para os tumores da próstata progredirem apesar da ADT (31). É reconhecido que os ARs e a sinalização dependente da ligação a estes comumente mantem-se ativa e aumentada em homens com níveis de testosterona correspondente a níveis de castração (<50ng/dl) (32). Após a castração médica ou cirúrgica, locais extragonadais como as suprarrenais mantêm a produção persistentemente baixa de androgénios (31). As terapias hormonais *standard* apesar de inibirem a síntese de androgénios gonadais, não tem qualquer efeito nos androgénios sintetizados pelas glândulas suprarrenais ou em outros locais extragonadais que podem produzir até 10% da quantidade de androgénios totais (33). De salientar que existem tumores que adquirem a capacidade de transformarem os esteroides adrenais em androgénios, contribuindo assim para a manutenção da ativação do recetor de androgénios (31). Também foi levantada a hipótese que o CRPC poderá produzir autonomamente androgénios intratumorais (33). De notar também que já foi demonstrada um aumento da expressão da CYP17 em homens com CRPC.

Todas estas evidências referidas anteriormente permitiram chegar à conclusão que o CRPC não é, na realidade, independente de androgénios e que por vezes a sua atividade permanece relacionada com as hormonas. Assim a inibição da persistente produção de androgénios e da sinalização mediada pelo seu recetor constituem estratégias terapêuticas de relevo para a abordagem ao mCRPC (31).

### 3.4.1 - Acetato de Abiraterona

O Acetato de abiraterona (AA) é um novo agente oral que inibe seletivamente a isoforma 17 (CYP17) do citocromo P450, um regulador chave da síntese de androgénios extragonadais. Estudos de fase I/II usando o AA em homens com CRPC (tanto antes como depois do Docetaxel) demonstraram uma boa resposta dos níveis de PSA (descida >50%) e uma resposta parcial a nível radiológico nos homens com metástases ósseas e nos tecidos moles (34,35).

Os efeitos adversos mais comuns deste fármaco são a hipocalcemia, hipertensão e edema dos membros inferiores (35). Estes sintomas são explicados por uma síndrome secundária ao excesso de mineralocorticóides, que melhora com a adição de um antagonista do recetor de mineralocorticóides - a Eplerenona ou Prednisona, que atenuam nos níveis de ACTH (*adrenocorticotropic hormone*). É de referir que pacientes que estejam a ser tratados com AA devem continuar a receber tratamento com agonistas/antagonistas LHRH (hormona

libertadora de gonadotrofina), uma vez que a atividade isolada da Abiraterona é desconhecida (35).

Com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do AA em pacientes com CRPC, foi desenvolvido um ensaio clínico de fase III COU-AA-301 em que participavam pacientes com mCRPC tratados previamente com Docetaxel (36). Este ensaio randomizou os pacientes de forma a que um grupo recebesse tratamento com Abiraterona 1000 mg juntamente com Prednisona 10 mg, por dia (n= 797 pacientes), versus Prednisona no grupo controlo (n=398 pacientes) (36). Os primeiros resultados publicados foram favoráveis aos pacientes tratados com Abiraterona no que diz respeito à OS (14,8 vs 10,9 meses), à PFS (5,6 vs 3,6 meses), ao aumento do tempo necessário para a progressão do PSA (10,2 vs 6,6 meses) e ao aumento da resposta do PSA ao tratamento (38% vs 10%) (36). Este fármaco também apresentou, em relação ao placebo, melhores resultados no que concerne ao alívio das dores, fadiga, atraso na progressão da dor e na prevenção de eventos ósseos (37). Baseado nos resultados obtidos neste estudo a FDA e a EMA aprovaram em abril de 2010 e em setembro de 2011 respetivamente, o uso de Abiraterona em pacientes com mCRPC que já tivessem recebido terapêutica prévia com Docetaxel (Anexo 1, tabela 1).

Devido ao sucesso que a Abiraterona alcançou no tratamento de pacientes com mCRPC pós-Docetaxel foi realizado um novo estudo o COU-AA-302, em que foram recrutados 1088 pacientes assintomáticos ou minimamente sintomáticos não sujeitos a quimioterapia prévia que posteriormente foram randomizados em 2 grupos - AA + Prednisona vs placebo + Prednisona (38). Neste estudo verificou-se uma diferença estatística significativa na PFS entre os 2 grupos: 8,3 meses para o grupo placebo vs 16,5 meses para o grupo tratado com AA (38). Mais tarde foram publicados os resultados referentes à OS, sendo estes favoráveis também à Abiraterona (35,6 vs 30,1 meses;  $p < 0,0151$ ) (39). Baseando-se nos resultados deste segundo estudo a FDA e a EMA decidiram aumentar, a dezembro de 2012 e novembro de 2012, respetivamente, o espectro de pacientes em que estava recomendado o tratamento com Acetato de abiraterona, passando assim a incluir tanto os pacientes com mCRPC que tivessem recebido tanto terapêutica prévia com Docetaxel como aqueles que não receberam (Anexo 1, tabela 1). É de notar que a Abiraterona não é atualmente recomendada para doentes com CRPC não metastático.

### 3.4.2- Enzalutamida

A Enzalutamida é um potente antagonista não-esteroide dos ARs de administração oral, que permite uma abordagem ligeiramente diferente aos ARs a qual apresenta mais vantagens do que os agentes já existentes desta classe (40). É importante salientar que este fármaco mantém uma atividade forte como antagonista mesmo em pacientes num estadio de doença resistente à castração (40). Este agente tem a particularidade de não apresentar atividade agonista parcial perante os ARs. Para além dos mecanismos de ação referidos anteriormente, a Enzalutamida ainda impede a translocação dos ARs do citoplasma (onde estes estão inativos) para o núcleo (onde estes vão agir como fatores transcripcionais), impedindo assim a interação entre os ARs e o complexo transcricional (41).

A Enzalutamida (160mg, via oral, diariamente) foi estudada num ensaio clínico de fase II com dois grupos de pacientes, o primeiro era constituído por pacientes quimioterapia *naïve* e o segundo grupo por pacientes que tinham recebido tratamento prévio com quimioterapia, sendo que se registou uma queda dos níveis de PSA >50% em 62% e 51% dos grupos, respetivamente (42). Para além disso a PFS foi de 6,7 meses no segundo grupo e maior a 17 meses nos pacientes quimioterapia *naïve*, o que demonstrou que este agente tem uma atividade potente (42). Os efeitos secundários da Enzalutamida são geralmente ligeiros e incluem fadiga (27%) e náuseas (9%) (42).

Uma potencial vantagem da Enzalutamida em relação a Abiraterona é o facto de não ser necessário a administração de corticosteróides. De referir que a literatura sugere que a Enzalutamida pode ver a sua eficácia diminuída caso seja administrada juntamente com Prednisona. Tal poderá ser explicado pela eventual ativação promiscua dos ARs pela Prednisona ou pelo agonismo direto do recetor de glucocorticóides (43).

Um estudo de fase III (AFFIRM), randomizou 1199 pacientes (*status* ECOG de 0,1 ou 2) com mCRPC pré-tratados com Docetaxel em dois grupos: um que era tratado com Enzalutamida (n=780) e outro com placebo (n=390). Este estudo tinha como objetivo avaliar a OS em pacientes tratados com Enzalutamida (44). O estudo demonstrou resultados mais favoráveis no grupo tratado com Enzalutamida no que diz respeito à OS (18,4 vs 13,6 meses;  $p < 0,001$ ) e à PFS (8,3 vs 3 meses;  $p < 0,001$ ) (44). Um aumento na OS foi encontrado em todos os subgrupos, excepto no subgrupo com ECOG *performance status* de 2 (similar ao que ocorreu nos estudos com a Abiraterona). A descida superior a 50% do PSA foi de 54% nos pacientes tratados com Enzalutamida e de 1,5% nos pacientes que receberam o placebo (44). Os efeitos adversos foram mínimos, incluíam fadiga, diarreia e afrontamentos (44). Baseado nos resultados deste estudo a FDA e a EMA aprovaram este agente em agosto de 2012 e em junho de 2013, respetivamente, para o tratamento de pacientes com mCRPC que receberam previamente tratamento com Docetaxel (Anexo 1, tabela 1).

De forma a avaliar a eficácia da Enzalutamida no tratamento de pacientes que não receberam tratamento citostático foi realizado o estudo PREVAIL. Neste estudo de fase III foram randomizados 1717 pacientes com mCRPC quimioterapia *naïve* em dois grupos:

Enzalutamida versus placebo (45). Comparando os resultados destes dois grupos o tratamento com Enzalutamida reduziu o risco de morte em 29% e o risco de progressão radiográfica da doença em 81% (45). Devido aos resultados deste estudo, obteve em 2014 extensão para o seu uso em doentes com mCRPC sem quimioterapia prévia (Anexo 1, tabela 1).

Um estudo demonstrou que a deteção através das células tumorais de uma variante do RNA mensageiro 7 dos recetores de androgénios (AR-V7) aparenta estar relacionada com a resistência tanto ao AA como à Enzalutamida. Os resultados relatados demonstraram que os doentes AR-V7 positivo não apresentavam qualquer benefício com as terapêuticas hormonais referidas anteriormente (46). De salientar que o estudo em causa não provou uma relação de causa-efeito direta entre a resistência e a presença do AR-V7, podendo este ser apenas um marcador de um estado mais avançado ou grave da doença (46). Contudo, caso esta relação seja corroborada por novos estudos, o AR-V7 poderá ser usado como biomarcador de resistência ao tratamento com AA e à Enzalutamida (46).

## Capítulo 3.5 - Imunoterapia

Uma estratégia alternativa ou complementar é o uso de agentes imunologicamente ativos. Geralmente, o PCa não é considerado para imunoterapia, no entanto por ser uma doença de desenvolvimento lento e por produzir diversas proteínas específicas que podem funcionar como antigénios tumorais como por exemplo: o PSA, fosfatase ácida prostática (PAP), entre outros, esta abordagem imunológica poderá ser o ideal, pois permite a estimulação do sistema imunitário de forma a que este atue contra as células cancerígenas (47).

Várias abordagens estão atualmente a ser estudadas sendo uma das mais importantes o tratamento com Sipuleucel-T.

### 3.5.1- Sipuleucel-T

O Sipuleucel-T (Provenge) é uma vacina derivada de células dendríticas autólogas CD54+, que são retiradas dos indivíduos e depois combinadas com proteínas de fusão compostas por PAP (fosfatase ácida prostática) e GM-CSF (fator estimulador de colónias de granulócitos e monócitos), com o objetivo de estimular uma resposta imune contra o mCRPC.

Num estudo de fase III que comparava o tratamento com Sipuleucel-T com placebo em 127 pacientes assintomáticos com mCRPC, não demonstrou diferenças significativas tanto no PFS quer na progressão da dor (48). De notar que os pacientes que pertenciam ao grupo de placebo podiam a qualquer altura da progressão da doença receber o tratamento com a vacina, enquanto que os que pertenciam ao grupo que era inicialmente tratado com a vacina na altura da progressão eram tratados pelo seu médico (48). Foi realizada uma atualização aos 3 anos deste estudo, o que revelou uma melhoria significativa na OS nos pacientes tratados desde do início com Sipuleucel-T. Análises após a conclusão do ensaio clínico sugeriram que os benefícios do tratamento com esta vacina podiam ser limitados a um subgrupo de pacientes, homens com PCa  $\leq 7$  no *score* de Gleason. No que diz respeito a efeitos secundários esta vacina é geralmente bem tolerada, apresentando efeitos adversos mínimos tal como febre e calafrios (48).

De forma a avaliar a eficácia desta vacina de forma definitiva e numa grande população, foi realizado um estudo de fase III (IMPACT) em homens com mCRPC assintomático ou com sintomas ligeiros (49). Este levou a aprovação desta vacina em abril de 2010 e em setembro de 2013 pela FDA e EMA, respetivamente (Anexo 1, tabela 1). Neste estudo foram randomizados 512 pacientes numa proporção de 2:1 em que o maior grupo era tratado com a vacina enquanto que o grupo mais pequeno recebia o placebo (49). De salientar que neste estudo não participaram pacientes com metástases viscerais, mesmo que tivessem medicações com opióides e a maioria dos pacientes (85%) nunca tinham realizado quimioterapia. A OS foi mais favorável nos pacientes que receberam a vacina (25,8 vs 21,7 meses;  $p=0,03$ ) e cerca de

64% dos pacientes no grupo do placebo também receberam Sipuleucel-T quando da progressão da doença (49). É de frisar que nos pacientes tratados previamente com quimioterapia os resultados do tratamento com a vacina, apesar de positivos, não foram tão significativos. Assim, apesar de este tratamento ter sido aprovado para todos os pacientes com mCRPC assintomático ou ligeiramente sintomático, esta vacina terá uma maior eficácia nos pacientes quimioterapia *naïve* (49). De notar que o Sipuleucel-T não tem indicação para tratamento de doentes com metástases viscerais ou naqueles que precisam de opióides. A sequência ótima de opções terapêuticas que permite melhorar a sobrevida ainda não foi determinada (não se sabe se devesse usar primeiro quimioterapia e depois o Sipuleucel-T ou devesse fazer o oposto). Esta vacina apresenta como limitações o elevado custo económico e a elevada complexidade clínica. O Sipuleucel-T não está disponível fora dos EUA e, com o surgimento de novos agentes no tratamento do mCRPC, tem vindo a perder, progressivamente, expressão.

### 3.5.2- ProstVac-VF

O ProstVac-VF é uma vacina composta por dois vetores víricos recombinantes, cada um codificante para transgenes do PSA, e três moléculas co-estimuladoras (B7-1, ICAM-1 e LFA-3), capazes de estimular a resposta imune local (50). Esta vacina, administrada por via subcutânea ao longo de vários meses, ao contrário do Sipuleucel-T, não é um produto personalizado e a sua produção é relativamente barata (50).

Um ensaio clínico de fase II em que foi estudado o efeito desta vacina na OS em comparação com o placebo em homens com mCRPC demonstrou um benefício de 8,5 meses (25,1 meses versus 16,6 meses) a favor do ProstVac-VF (51).

Devido aos bons resultados obtidos em estudos anteriores no que toca à OS, foi realizado um estudo de fase III PROSPECT em que foram estudados 1200 pacientes com mCRPC assintomático ou minimamente sintomáticos que não tinham recebido tratamento prévio com quimioterapia. Estes doentes foram randomizados em 3 grupos: um grupo era tratado com o ProstVac-VF isoladamente, outro grupo era tratado com o ProstVac-VF mais GM-CSF subcutâneo e um terceiro grupo recebia tratamento com o placebo (52). Os resultados finais deste estudo ainda não foram divulgados (Anexo 1, tabela 2). (52).

### 3.5.3- Ipilimumab

Uma forma de inibir a evasão das células tumorais à atividade imunológica é através do bloqueio de pontos-chave, como é o caso do CTLA-4 (*Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen-4*), prevenindo assim a normal atenuação da resposta antitumoral (53). Testes em

modelos animais deste tipo de abordagem demonstraram resultados promissores a nível da indução da rejeição tumoral, mesmo nos locais de metástases (54).

Vários ensaios clínicos usando anticorpos monoclonais anti-CTLA-4, foram realizados em pacientes com mCRPC. Estes ensaios incluem tanto estudos de fase I como de fase II e abrangem tratamentos com o Ipilimumab isolado ou em combinação com radioterapia (55), ou com GM-CSF (56). Os diversos estudos evidenciaram uma redução do PSA em mais de 50% em cerca de 10-20% dos pacientes e uma resposta radiológica em apenas 5% dos pacientes (57). De realçar que estes resultados têm pouco valor uma vez que tanto a resposta dos níveis de PSA como a resposta radiográfica do tumor raramente são reportados nos estudos com terapêuticas imunológicas.

Os efeitos adversos mais comuns desta imunoterapia foram a fadiga (42%), as náuseas (35%), o prurido (24%), a obstipação (21%) e *rash* cutâneo (19%). De notar que como o CTLA-4 normalmente serve para atenuar a autoimunidade, pode ocorrer toxicidade imunológica devido a bloqueios indevidos. Estes eventos adversos relacionados com a imunidade são: colites (15-20%), hepatites (5%), insuficiência adrenal e outras endocrinopatias (2%), dermatites e vitiligo (2%) e hipofisites (1%) (58,59).

Tendo em consideração estes resultados encorajadores, foram realizados ensaios clínicos de fase III para a vacina tanto em pacientes quimioterapia *naïve* como pós-quimioterapia. O primeiro ensaio clínico a estar completo foi um estudo de fase III (CA184-043), em que foram estudados 799 pacientes com mCRPC que tinham recebido tratamento prévio com quimioterapia. Todos os doentes receberam radioterapia imunoestimulatória em baixa dose (8 Gy) para as metástases ósseas. Um grupo recebeu tratamento com o Ipilimumab (administrado por via intravenosa a cada 3 semanas durante 12 semanas e depois a cada 12 semanas) enquanto que o outro grupo recebeu placebo (59). Apesar dos pacientes tratados com o Ipilimumab apresentarem uma resposta superior dos níveis de PSA (13,1% vs 5,3%,  $p=0,001$ ) e uma melhoria na PFS, não existiu uma melhoria estatisticamente significativa em relação ao ramo de estudo tratado com placebo (59). Pacientes sem metástases viscerais foram aqueles que obtiveram melhores resultados com esta vacina tais como aqueles com níveis normais de hemoglobina e fosfatase alcalina. Este agente ainda não foi aprovado para o uso em pacientes com mCRPC, aguardando-se assim a realização de mais estudos de fase III para eventual consideração (Anexo 1, tabela 2).

## Capítulo 3.6 - Fármacos Dirigidos à Metastização Óssea

Na maioria das neoplasias, as alterações fundamentais para a formação de metástases ósseas são alterações na remodelação óssea (60). Sobre circunstâncias normais esta é iniciada por um aumento dos osteoclastos seguido por um aumento da diferenciação e maturação dos osteoblastos, que resulta na formação de novo osso e na reparação da absorção inicial. A perda óssea associada ao PCa pode resultar de uma atividade excessiva dos osteoclastos associada a uma supressão androgénica de longa duração, que pode, por sua vez, causar reabsorção da matriz orgânica e mineral óssea. As células tumorais também podem provocar libertação dos minerais e reabsorção da matriz em áreas com metástases (60). Para além do referido anteriormente, várias citocinas, fatores de crescimento, fatores de necrose tumoral e proteínas ósseas morfogénicas demonstraram, em diversos ensaios clínicos, desempenhar um papel importante tanto na atividade osteoblástica como na osteoclástica (61).

No PCa as metástases ósseas são resultantes, maioritariamente, da atividade osteoblástica (60). Este fenómeno pode resultar da secreção específica de um fator de crescimento específico, que é responsável pela indução dos osteoblastos. Ao contrário de outras neoplasias, a hipercalcemia é rara no PCa.

### 3.6.1- Bifosfonatos

Com o decorrer do tempo, os bifosfonatos tornaram-se parte integrante da terapêutica para as metástases ósseas do cancro da próstata (62). Estes agentes reduzem a reabsorção óssea através da inibição da atividade e proliferação osteoclástica. O Ácido zoledrónico é um potente bifosfonato intravenoso, que foi aprovado, em primeiro lugar, para o tratamento da hipercalcemia e da diminuição da densidade mineral óssea em mulheres pós-menopausa (63). Em pacientes com mCRPC progressivo e metástases ósseas, o Ácido zoledrónico demonstrou eficácia em reduzir o número de eventos ósseos (dores, fraturas, entre outros) (64) e a aumentar a densidade mineral óssea em pacientes com PCa não metastático que estão a receber ADT de longa duração (65).

Atualmente, o Ácido zoledrónico está indicado em pacientes com CRPC progressivo e com evidência de metástases ósseas. É administrado numa dose de 4 mg por via intravenosa e é repetida a sua administração a cada 4 semanas durante vários meses. Os efeitos adversos mais comuns deste agente são a fadiga, mialgias, febre, anemia e uma elevação ligeira da creatina. Nalguns casos foi descrita a existência de hipocalcemia, sendo recomendado a administração de suplementos de cálcio orais (1000mg/dia) e vitamina D (800mg/dia) (65). Um efeito adverso raro, mas que deverá ser acautelado, é a osteonecrose asséptica da mandíbula. A etiologia deste fenómeno é desconhecida.

Outros bifosfonatos foram também investigados para o tratamento das complicações do PCa, incluindo o Alendronato, Etidronato, Ibandronato, entre outros, contudo o seu benefício não foi conclusivo em ensaios clínicos realizados para esse efeito (62, 66).

### 3.6.2- Inibidor do Recetor Ativador Ligando do Fator Nuclear $\kappa$ B (RANKL)

Um mecanismo importante para o surgimento de metástases ósseas consiste na interação entre as células tumorais e o microambiente da medula óssea. Algumas citocinas tumorais já demonstraram a capacidade de induzir a expressão do RANKL (recetor ativador ligando do fator nuclear Kb) que se liga e ativa o RANK encontrado nos osteoclastos (67). A inibição da via RANKL tem sido muito estudada e representa uma estratégia de tratamento direcionada às lesões ósseas. De entre as várias estratégias utilizadas está o uso de anticorpos monoclonais dirigidos ao RANKL e o uso de osteoprotegerina recombinante (o recetor natural do RANKL) - com ambos a atividade osteoclástica fica significativamente inibida (68).

O Denosumab é um anticorpo monoclonal humano dirigido ao RANKL. Num estudo de fase II em que participaram 50 pacientes com PCa metastático, o Denosumab (administrado por via subcutânea a cada 4 semanas) reduziu a reabsorção óssea de forma mais eficaz comparativamente ao Ácido zoledrónico e também diminuiu o número de eventos ósseos (69).

Devido aos bons indicadores foi desenvolvido um estudo de fase III com o objetivo de comparar o Denosumab e Ácido zoledrónico na prevenção de eventos ósseos em pacientes com mCRPC que não receberam tratamento prévio com bifosfonatos. Neste estudo participaram 1904 pacientes, um grupo de pacientes tratados com bifosfonatos (n=953) e um grupo de pacientes tratados com Denosumab (n=951) (70). Os pacientes tratados com Denosumab beneficiavam de mais tempo para a ocorrência do primeiro evento ósseo quando comparados com o grupo tratado com bifosfonatos (20,7 vs 17,1 meses, p=0,008) (70). De salientar que não se verificaram diferenças no que concerne à OS e à PFS em ambos os ramos em estudo. Devido aos resultados deste estudo (e em outros dois estudos realizados com este fármaco para o tratamento do cancro da mama e outros tumores sólidos metastáticos) a FDA e a EMA aprovaram em novembro de 2010 e em julho de 2011, respetivamente, o Denosumab para a prevenção de eventos ósseos em doentes com metástases ósseas provenientes de tumores sólidos (Anexo 1, tabela 1).

Os efeitos adversos mais comuns do Denosumab foram fadiga, náuseas, hipofosfatémia e hipocalcemia (grau $\geq$ 3 em 5% dos pacientes). Os doentes tratados com este fármaco, correm o risco de desenvolver osteonecrose asséptica da mandíbula (2-4% dos pacientes), pelo que é recomendada a suplementação concomitante com cálcio e vitamina D (69, 70).

A dose recomendada do Denosumab é de 120 mg administrado por via subcutânea a cada 4 semanas, de realçar que não necessita de monitorização, nem ajuste da dose, sendo uma vantagem clara comparativamente ao Ácido zoledrónico.

### 3.6.3- Radiofármacos

A Alfaradina (rádio-223) é um novo radiofármaco emissor de partículas  $\alpha$ , de alta energia e de curto alcance, mimético do cálcio, que induz rotura do dsDNA após captação pelo tecido ósseo (particularmente pelas metástases osteoblásticas). Contrariamente a radiofármacos emissores de radiação  $\beta$  (Estrôncio-89 e Samário-153), exibe menor penetração nos tecidos circundantes e induz com maior facilidade a morte celular (71).

Num ensaio clínico de fase III, o ALSYMPCA, foi testada a eficácia da Alfaradina em 921 pacientes com mCRPC e metástases ósseas, submetidos previamente a tratamento com Docetaxel ou que não eram elegíveis para quimioterapia (71). Um grupo de doentes foi tratado com um máximo de seis administrações endovenosas de Alfaradina e outro com placebo, sendo cada administração intervalada por um intervalo de quatro semanas, durante seis meses. A Alfaradina evidenciou um incremento de 30% na OS (14,9 versus 11,3 meses;  $p < 0,0001$ ) e atraso no tempo para o primeiro evento ósseo, com um perfil de segurança favorável (71). De realçar que, em termos de efeitos adversos, a incidência destes e a sua severidade foi maior no grupo tratado com placebo. A diarreia foi o evento adverso mais comum nos pacientes tratados com rádio-223 e a toxicidade hematológica foi rara (71). A Alfaradina foi aprovada pela FDA em maio de 2013 e pela EMA em novembro de 2013 para o tratamento de CRPC com metástases ósseas sintomáticas e na ausência de metástases viscerais (Anexo 1, tabela 1).

## Capítulo 3.7 - Potenciais Alvos Terapêuticos/ Fármacos em Investigação

Apesar dos resultados promissores dos agentes aprovados e anteriormente descritos, a eficácia destes no tratamento do mCRPC mantém-se limitada, pelo que persiste o estímulo para a investigação e desenvolvimento de novos fármacos que possam continuar a alterar o curso da doença. Decorreram e estão a decorrer diversos ensaios clínicos com o objetivo de aprofundar o conhecimento sobre a fisiopatologia tumoral, de forma a identificar novos alvos e novas estratégias terapêuticas sobre os quais possam atuar os novos agentes terapêuticos de uma forma mais eficaz e segura.

### 3.7.1- Orteronel

Devido ao sucesso da inibição da CYP17 pelo AA foram estudados outros agentes similares. O Orteronel (TAK-700) apresenta um mecanismo de ação análogo ao da Abiraterona, sendo um inibidor reversível e seletivo de uma das duas reações enzimáticas catalisadas pela CYP17, a 17,20-liase. Devida à fraca inibição da 17-hidroxilase, os efeitos sobre a síntese de glucocorticóides são praticamente nulos, sendo desnecessária a coadministração de prednisona (72). Este agente foi avaliado em dois grandes estudos de fase III em doentes com mCRPC pré ou pós-QT, após randomização em dois grupos: Orteronel com Prednisona versus placebo e Prednisona. No estudo ELM-PC4 (pré-Docetaxel) os resultados foram desapontadores no que à OS diz respeito (31,4 vs 29,5 meses;  $p= 0,31$ ) (73). Não obstante, os doentes tratados com este agente apresentaram um aumento da PFS radiográfica (73). No estudo internacional ELM-PC5 (pós-Docetaxel), o Orteronel apresentou resultados favoráveis no que concerne à PFS (8,3 vs 5,7 meses;  $p<0,001$ ) e no tempo de progressão bioquímica (5,5 vs 2,9 meses;  $p<0,0001$ ) (74). O Orteronel não apresentou um benefício estatisticamente significativo na OS, o que poderá ser explicado pelo facto deste agente ser um inibidor reversível (74). De momento, e com base nestes ensaios clínicos, o orteronel não tem aprovação no tratamento do mCRPC.

### 3.7.2- ARN-509

O ARN-509 é um novo antagonista puro dos ARs que, à semelhança da Enzalutamida, também impede a translocação dos ARs nucleares e a sua ligação ao ADN (75). Tem a vantagem de não condicionar convulsões como efeito adverso, dado que não ultrapassa a barreira hematoencefálica. Evidências da sua atividade clínica foram demonstradas a partir de um estudo de fase I em que 30 pacientes com mCRPC que, foram tratados com doses

diárias entre 30 e 480 mg de ARN-509 (75). Não obstante, o ARN-509 não está isento de efeitos adversos que incluem fadiga (47%), diarreia (30%), cefaleias (20%) e afrontamentos (13%) (75). Estão em curso ensaios clínicos para avaliar o ARN-509 em doentes com CPRC não-metastizado (76) e mCRPC com ou sem tratamento prévio por AA (77) (Anexo 1, tabela 2).

### 3.7.3- Terapêuticas Dirigidas

A compreensão da patogénese do carcinoma da próstata possibilitou o desenvolvimento de potenciais terapêuticas, que têm como alvo etapas cruciais do desenvolvimento da doença. Apesar de existirem várias vias sob avaliação a maioria destas novas abordagens não obtiveram sucesso (78). Por esse motivo, vão ser abordadas apenas as terapêuticas mais promissoras e que apresentaram até à data melhores resultados.

#### 3.7.3.1- Inibidores da Via Fosfatidilinositol 3 Quinase (PI3K) / AKT / Rapamicina (mTOR)

A via fosfatidilinositol 3 quinase (PI3K) é de extrema importância estando presente em vários tipos de cancro. Está relacionada com a sobrevivência celular, diferenciação, proliferação, crescimento, metabolismo, migração e angiogénese (79). Esta via é regulada negativamente pela PTEN (*protein tyrosine phosphatase*), uma proteína muitas vezes ausente no cancro da próstata (79). A cascata de sinalização desta via permite a resistência e a sobrevivência à apoptose através de diferentes mecanismos, incluindo interações com membros da família Bcl-2 como o BAD e BAX, o fator nuclear KB (NF- $\kappa$ B) e Mdm2. O produto final desta via é a proteína mTOR, e a sua ativação conduz a um aumento da síntese de proteínas através da fosforilação de proteínas ribossomais e a translocação de diversos fatores. Devido ao referido anteriormente a proteína mTOR é um importante modulador do crescimento celular (80).

Um grupo de estudo orientado por Taylor (81) realizou perfis genómicos em cerca de 218 pacientes com carcinoma da próstata primário ou metastático. Os resultados deste estudo demonstraram que existem alterações na via PI3K em cerca de metade dos pacientes com neoplasia primária e em quase todos os doentes metastizados. Cerca de 40% dos pacientes demonstraram perda da função da PTEN tanto por deleção, silenciamento ou redução da sua expressão (81). Em contraste com muitos outros cancros, a mutação ativa do gene PIK3CA é rara. Existem também mutações com perda de atividade de subunidades regulatórias como a PIK3R1 e PIK3R3, sugerindo assim outro mecanismo de ativação da PI3K no PCa (81).

Apesar deste conhecimento, as terapêuticas dirigidas à via PI3K têm apresentado resultados modestos. Estudos de inibidores da mTOR como a Rapamicina, o Everolimus e o

Temsirolimus tanto como agentes isolados como em combinação com antagonistas dos ARs falharam em demonstrar vantagens em pacientes com mCRPC (82). De notar, que baseado nas evidências pré-clínicas que os Inibidores da mTOR pudessem reverter a resistência à quimioterapia em pacientes com deficiência de PTEN, estão a decorrer estudos em que são combinados Inibidores da mTOR com Docetaxel (83).

### 3.7.3.2- Inibidores da Angiogénese

Com o objetivo de prevenir o crescimento vascular do tumor, têm sido desenvolvidas várias estratégias terapêuticas que têm mostrado bons resultados em vários tipos de tumores. Existe uma forte evidência pré-clínica para o estudo de inibidores da angiogénese no cancro da próstata, uma vez que este processo aparenta ser de extrema importância no desenvolvimento e progressão desta patologia.

Um dos fatores mais importantes para a angiogénese é o fator induzido pela hipóxia  $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ ). Os níveis deste fator são regulados pelos valores de oxigénio e por fatores de crescimento. O HIF- $1\alpha$  controla a expressão de vários elementos envolvidos na angiogénese como o VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) (84). Este último fator atua diretamente nas células endoteliais de forma a estimular a sua proliferação e permeabilidade vascular, constituindo assim a matriz para a implementação tumoral. Desta forma tanto os mecanismos dependentes de hipóxia como os independentes podem induzir angiogénese (84). No PCa, a neovascularização não é apenas estimulada pela hipóxia, mas também pela sinalização de fatores de crescimento aberrantes (85).

Muitos inibidores do VEGF foram testados no PCa e muitos deles foram aprovados pela FDA e EMA para o tratamento de outros tumores sólidos. O mais conhecido é o Bevacizumab, um anticorpo monoclonal humanizado dirigido ao VEGF. Um estudo de fase III avaliou este fármaco em pacientes com mCRPC (86). Os doentes eram tratados com Docetaxel e Bevacizumab (15 mg/kg IV a cada 21 dias) versus placebo. Neste estudo que envolveu cerca de 1050 doentes (86), o PFS foi mais favorável nos pacientes tratados com Bevacizumab em relação aos que receberam placebo (9,9 vs 7,5 meses;  $p < 0,001$ ). Mas a OS não foi significativamente diferente entre os dois grupos (22,6 vs 21,5 meses,  $p = 0,18$ ) (86). Por outro lado, verificaram-se efeitos adversos severos como hipertensão, hemorragia/perfuração gastrointestinal, mucosite e pneumonite. Devidos aos resultados deste estudo nem a FDA nem a EMA aprovaram o Bevacizumab para o tratamento de pacientes com carcinoma da próstata avançado (Anexo 1, tabela 2). Estão a decorrer ensaios no sentido de avaliar a sua utilidade em combinação com a ADT em pacientes com PCa não metastático ou recorrente e em combinação com Inibidores mTOR (Everolímus e Temsirolimus) em pacientes com mCRPC.

Uma alternativa terapêutica antiangiogénica é o Aflibercept que bloqueia ativamente o VEGF. Este agente é um recetor que se liga ao VEGF circulante e impede-o de se ligar ao seu recetor celular. Este fármaco foi estudado no ensaio clínico de VENICE (fase III) em pacientes com mCRPC sintomáticos e que contou com 1200 participantes (Docetaxel e

Aflibercept versus Docetaxel e placebo) (87). Nos resultados obtidos não houve diferenças significativas na OS e PFS e a toxicidade foi mais elevada no grupo tratado com Aflibercept (Anexo 1, tabela 2) (87). Devido aos resultados menos favoráveis não estão programados ensaios com este fármaco em doentes com cancro da próstata.

Diversos estudos de fase II foram realizados de forma a encontrarem moléculas inibitórias da via de sinalização do VEGF, mas apenas um destes agentes (Sunitinib) entrou em estudos de fase III. O Sunitinib é um inibidor tirosina quinase, que bloqueia o VEGFR2 e o fator de crescimento derivado de plaquetas  $\beta$ . Foi realizado um estudo de fase III (SUN1120) em pacientes com mCRPC em que a doença progrediu após tratamento com Docetaxel. Neste estudo foram randomizados 870 pacientes em dois ramos tratados com Sunitinib e Prednisona versus placebo (88). Apesar de a PFS ter sido superior no grupo do Sunitinib (5,6 vs 4,1 meses,  $p < 0,001$ ), não houve uma diferença estatisticamente significativa na OS entre os dois grupos (13,1 vs 11,8 meses,  $p = 0,17$ ) (88). Devido a estes resultados nem a FDA nem a EMA validaram este fármaco para o tratamento do PCa (Anexo 1, tabela 2).

Apesar dos resultados desapontadores dos ensaios referidos anteriormente, novos agentes antiangiogénicos continuaram a ser estudados. Entre estes e um dos mais promissores é o Tasquinimod, um análogo de 2ª geração da quinolona-3-carboxamida. Este agente inibe a angiogénese através da prevenção do surgimento de altos níveis de HIF-1 $\alpha$  e, por conseguinte, a expressão de níveis aberrantes de VEGF. Parece induzir também a expressão de um fator endógeno antiangiogénico, a trombospondina-1 (89). Através de um mecanismo alternativo, este agente inibe o S100A9, uma proteína que está relacionada com a diferenciação e progressão do ciclo celular. A inibição desta proteína previne o recrutamento de supressores celulares derivados da linhagem mieloide (MDSCs), que são importantes no microambiente tumoral, uma vez que podem ajudar o tumor a escapar à imunidade do hospedeiro (89). Foi realizado um estudo de fase II com o Tasquinimod em pacientes com mCRPC quimioterapia *naïve*. Cerca de 200 pacientes foram randomizados (2:1) - um grupo era tratado com este agente e o outro com placebo. A PFS foi maior no grupo tratado com Tasquinimod (7,6 vs 3,3 meses;  $p = 0,004$ ). Este agente apresentou efeitos mínimos no PSA e poucos homens conseguiram alcançar uma redução bioquímica significativa (90). Os efeitos adversos mais comuns foram fadiga, náuseas, obstipação e anorexia. Verificaram-se toxicidades de grau 3 ou superiores no que concerne à elevação assintomática dos níveis de lípase e amilase sérica, anemia e trombozes venosas (90). Foi realizado um estudo de fase III 10TASQ10 com 1245 pacientes quimioterapia *naïve*, em que um grupo era tratado com Tasquinimod ( $n = 832$ ) e outro grupo recebia placebo ( $n = 431$ ). No que diz respeito à PFS radiológica, os resultados foram mais favoráveis ao grupo tratado com Tasquinimod (7,0 vs 4,4 meses;  $p < 0,001$ ), enquanto que a OS foi mais prolongada no grupo controlo (placebo) (24,0 vs 21,3 meses;  $p = 0,25$ ) (91). De realçar que, os efeitos adversos de grau  $\geq 3$  foram mais frequentes nos pacientes tratados com Tasquinimod (42,3 vs 33,6%) e os efeitos mais comuns foram a anemia, fadiga e dor (91). Perante estes resultados desapontadores, este agente não tem sido desenvolvido para o tratamento do mCRPC (Anexo 1, tabela 2).

### 3.7.3.3- Sinalização MET

O c-MET é um recetor celular de superfície para o fator de crescimento dos hepatócitos (HGF). A sinalização HGF/c-MET é importante em muitos processos fisiológicos como a embriogénese, organogénese, angiogénese, entre outros (92). Esta via de sinalização também promove a evasão à imunidade, motilidade e a formação de metástases através de mudanças estruturais no citoesqueleto e alteração das integrinas expressas (92).

Expressões anormais do c-MET foram observadas em diversos cancros, existindo uma grande diversidade de mecanismos que pode levar a esta expressão anormal. Devido à importância desta via foram investigados inibidores em pacientes com PCa avançado. Apesar de terem sido usadas várias abordagens, o Cabozantinib (XL184) é o inibidor mais promissor da via c-MET. Este fármaco é um inibidor da tirosina quinase que inibe tanto a via c-MET como o VEGFR2. Em ensaios clínicos de fase I os efeitos adversos mais comuns foram diarreia, fadiga, diminuição do apetite e rash cutâneo. Os benefícios clínicos foram observados num largo espectro de tumores (93).

Devido aos resultados dos ensaios preliminares, foi formulado um estudo de fase II em pacientes com diversos tipos de cancro, entre eles doentes com mCRPC. A dose selecionada para este estudo foi de 100 mg diárias. Todos os pacientes receberam tratamento com este agente durante 12 semanas e depois foram randomizados em dois grupos: um que continuou tratamento activo com Cabozantinib e um grupo controlo sob placebo, também durante 12 semanas (94). O comité de supervisão do estudo suspendeu a randomização após 122 pacientes demonstrarem melhorias sem precedentes nas cintigrafias ósseas em vários tipos de tumores, incluindo em alguns doentes com cancro na próstata. Nessa altura o PFS era muito favorável nos pacientes tratados com Cabozantinib (23,9 vs 5,9 semanas) (94). Apesar da taxa de resposta radiográfica da doença nos pacientes com mCRPC ter sido de apenas 5%, 75% dos doentes evidenciavam estabilidade da doença. Este fármaco parece ser particularmente ativo em metástases ósseas, com 12% dos pacientes a apresentarem remissão completa nas cintigrafias ósseas. Reduções nos *scores* de dor e no uso de fármacos analgésicos foram observados numa proporção significativa de pacientes (94). É de realçar que o valor de PSA não foi um parâmetro fiável de resposta ao Cabozantinib sendo que, em alguns casos, se verificou um aumento dos níveis do PSA simultaneamente com uma redução das lesões primárias ou metastáticas (94). As toxicidades neste estudo foram similares às do estudo de fase I, embora no estudo de fase II se tivessem observado maior número de toxicidades de grau 3 ou superior (94).

O Cabozantinib foi estudado também em dois estudos de fase III em homens com mCRPC e doença progressiva pós-Docetaxel e após um dos novos agentes hormonais (Abiraterona ou Enzalutamida). O COMET-1, o primeiro estudo onde participaram 1028 pacientes, pretendia avaliar a eficácia do Cabozantinib como agente isolado comparativamente ao placebo. Os resultados a nível da OS e PFS radiológica foram favoráveis ao grupo tratado com Cabozantinib (11,0 vs 9,8 meses;  $p=0,213$ ) e (5,6 vs 2,8 meses;  $p>0,01$ )

respetivamente (95). De salientar que no grupo tratado com Cabozantinib, as melhorias referidas anteriormente e ao nível ósseo, não se refletem ao nível do PSA. Apresentam ainda maior número de descontinuações e efeitos adversos de grau 3 e 4 comparativamente com o grupo controlo (Anexo 1, tabela 2) (95). O estudo COMET-2 pretendia investigar os efeitos do Cabozantinib comparativamente à Mitoxantrona/Prednisona na qualidade de vida e no controlo da dor moderada a severa em pacientes tratados previamente com Docetaxel e AA e/ou Enzalutamida (96). As taxas de dor foram de 15% para os pacientes tratados com Cabozantinib e de 17% nos tratados com Mitoxantrona/Prednisona. Por outro lado, a OS foi mais favorável aqueles tratados com Cabozantinib (9 versus 7,9 meses) (Anexo 1, tabela 2) (96).

#### 3.7.3.4- Via da apoptose

O Custirsen (OGX-011) é um oligonucleotídeo “antisense” que bloqueia a produção de clusterina, uma proteína com ação antiapoptótica, através de mecanismos que incluem a inibição do Bcl-2, molécula próapoptótica. Níveis elevados de clusterina, presentes em vários tipos de carcinoma, estão associados a progressão tumoral, resistência ao tratamento e menor sobrevida (97). Num estudo de fase II, 82 doentes com mCRPC receberam Docetaxel e Prednisona com ou sem Custirsen. A OS foi superior com o esquema que incluía Custirsen (23,8 vs 16,9 meses;  $p=0.06$ ), apesar de semelhantes taxas de redução do PSA e PFS nos dois grupos (97). Os efeitos adversos associados ao Custirsen foram: fadiga (48%), febre (30-50%), diarreia (40-60%) e *rash* cutâneo (20-40%) (97).

Estão em curso dois estudos de fase III: o estudo SYNERGY em que se pretende comparar a eficácia do Custirsen com ou sem Docetaxel em 1022 doentes com mCRPC quimioterapia *naïve* (Anexo 1, tabela 2) (98); o estudo AFFINITY que pretende comparar a eficácia do Custirsen combinado com Cabazitaxel comparativamente a Cabazitaxel isolado, em 630 doentes com mCRPC que progrediram após quimioterapia com Docetaxel (Anexo 1, tabela 2) (99). O principal objetivo destes estudos tem sido provar que a inibição clusterina pode reverter a resistência à quimioterapia no mCRPC.

## Conclusão

Na Europa, o cancro da próstata é um dos mais comuns no sexo masculino e a sua incidência tem vindo a aumentar. Concomitantemente a este aumento, a taxa de sobrevivência devido à deteção mais precoce e a tratamentos cada vez mais eficazes, também aumentou, o que faz com que a sua prevalência continue a aumentar.

No início do tratamento verifica-se uma resposta favorável. Contudo, esta é de curta duração, o que é evidenciado pela capacidade das células tumorais se tornarem resistentes à terapêutica hormonal. Nesta fase, a doença é classificada como resistente à castração, o que acarreta uma reduzida qualidade de vida e mau prognóstico para o paciente.

Nos últimos anos, foram desenvolvidas e estudadas uma panóplia de estratégias diferentes para o tratamento do mCRPC. Algumas destas, apresentaram benefícios clínicos sendo desta forma aprovadas pelas entidades reguladoras (FDA e EMA) (Anexo 1, tabela 1 e Anexo 2, figura 2). Enquanto que outras, não tiveram a sua eficácia comprovada quando estudadas em ambiente clínico. Contudo, ainda existe um grande conjunto de novos agentes e terapêuticas dirigidas em estudo (Anexo 1, tabela 2), que já apresentaram benefícios em estudos de menores dimensões e que aguardam a sua aprovação caso revelem vantagens em estudos mais representativos.

É crucial notar, que o tratamento do mCRPC encontra-se em constante evolução e o aumento do conhecimento acerca desta patologia e da sua heterogeneidade conduziu e continua a desenvolver novas abordagens que incluem tanto agentes antigos como os novos agentes. Atualmente, os agentes de primeira são:

- Docetaxel: aprovado para o tratamento do mCRPC;
- Sipuleucel-T: aprovado para o tratamento do mCRPC assintomático ou ligeiramente sintomático (apenas nos EUA);
- Acetato de abiraterona: aprovado para tratamento do mCRPC tanto em paciente quimioterapia *naïve* como pós-Docetaxel;
- Enzalutamida: aprovado para tratamento do mCRPC previamente tratado com Docetaxel;
- Alfaradina (Radium-223): aprovado para tratamento do mCRPC metástases ósseas na ausência de metástases viscerais.

O *timing* no qual se deve iniciar terapêutica de segunda linha permanece, no entanto, pouco definido e baseia-se na progressão clínica da doença sob terapêutica de primeira linha.

O desafio atual, passa pela criação de critérios de seleção capazes de orientar para o tratamento mais adequado para um determinado doente, surgindo assim a necessidade de definir biomarcadores e indicadores genéticos que estratifiquem os doentes do conjunto global de pacientes que poderão beneficiar com determinado tipo de tratamento específico. De realçar também a importância de estabelecer qual é a melhor sequência terapêutica dos agentes abordados.

## Referências bibliográficas

- 1- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
- 2- Walczak JR, Carducci MA. Prostate cancer: a practical approach to current management of recurrent disease. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(2):243-9.
- 3- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matvee V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(4):467-79.
- 4- Lassi K, Dawson NA. Emerging therapies in castrate-resistant prostate cancer. *Curr Opin Oncol.* 2009;21(3):260-5.
- 5- Arnold, M., et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer,* 2015;51(9): 1164.
- 6- De Angelis, R., et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol,* 2014;15(1): 23.
- 7- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016.* Atlanta: American Cancer Society; 2016.
- 8- Scher HI, Solo K, Valant J, Todd MB, Mehra M. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139440.
- 9- Linja MJ, Visakorpi T. Alterations of androgen receptor in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;92(1):255-64.
- 10- Linja MJ, Savinainen KJ, Saramäki OR, et al. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61(9):3550-5.
- 11- Marcelli M, Ittmann M, Mariani S, Sutherland R, Nigam R, Murthy L, et al. Androgen receptor mutations in prostate cancer. *Cancer Res.* 2000;60(4):944-9.
- 12- Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, et al. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor. *Cancer Res* 1994;54(2): 5474-8.
- 13- Nazareth L V, Weigel NL. Activation of the human androgen receptor through a protein kinase A signaling pathway. *J Biol Chem.* 1996;271(33):19900-7.
- 14- Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1(7):34-45.
- 15- Fowler JE, Whitmore WF. Considerations for the use of testosterone with systemic chemotherapy in prostatic cancer. *Cancer.* 1982;49(7):1373-7.

- 16- Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, Lin DW, Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, Penson DF, Kibel AS. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013;190(2):429-38.
- 17- Eisenberger MA. Chemotherapy for prostate carcinoma. *NCI Monogr* 1988;7:151-63.
- 18- Osborne CK, Drelichman A, Von Hoff DD, Crawford ED. Mitoxantrone: modest activity in a phase II trial in advanced prostate cancer. *Cancer Treat Rep*.1983;67(12):1133-5.
- 19- Moore MJ, Osoba D, Murphy K, Tannock IF, Armitage A, Findlay B, et al. Use of palliative end points to evaluate the effects of mitoxantrone and low-dose prednisone in patients with hormonally resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12(4):689-94.
- 20- Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, 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(6):1756-64.
- 21- 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;17(8): 2506-13.
- 22- Beer TM. Advances in systemic therapy for prostate cancer: chemotherapy for androgen-independent prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23(4):225-32.
- 23- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502-12.
- 24- Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008; 26(2):242-5.
- 25- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513-20.
- 26- Bissery MC. Preclinical evaluation of new taxoids. *Curr Pharm Des*. 2001;7 (13):1251-7.
- 27- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisolone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
- 28- C. Cabazitaxel No Better Than Docetaxel in Metastatic. 2016;2-3.
- 29- Pal SK, Hauke RJ, Sonpavde G, Oh WK, Bhardwaj N, Gnjatic S. Published on. 2016;15(D):10-1.
- 30- Colloca G, Venturino A, Checcaglini F. Second-line chemotherapy in metastatic docetaxel-resistant prostate cancer: a review. *Med Oncol*. 2012;29(2):776-85.
- 31- Molina A, Belldegrun A. Novel therapeutic strategies for castration resistant prostate cancer: inhibition of persistent androgen production and androgen receptor mediated

- signaling. *J Urol*. 2011;185(3):787-94
- 32- Debes JD, Tindall DJ. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1488-90.
- 33- Mostaghel EA, Page ST, Lin DW, et al. Intraprostatic androgens and androgenregulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2007;67(10):5033-41.
- 34- Attard G, Reid AH, Yap TA, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008;26(28): 4563-71.
- 35- Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxeltreated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(9): 1496-501.
- 36- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Improved survival from metastatic prostate cancer with abiraterone acetate. *N Engl J Med* 2011; 364(21):1995-2005.
- 37- Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983-92.
- 38- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-48.
- 39- Rathkopf DE, Smith MR, Bono JS De, Logothetis CJ, Shore ND, Souza P De, et al. HHS Public Access Cancer Patients Without Prior Chemotherapy ( COU-AA-302 ). 2015;66(5):815-25.
- 40- Watson PA, Chen YF, Balbas MD, et al. Constitutively active androgen receptor splice variants expressed in castration-resistant prostate cancer require full-length androgen receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107 (39): 16759-65.
- 41- Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324(5928):787-90.
- 42- Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010;375 (9724): 1437-46.
- 43- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Impact of on-study corticosteroid use on efficacy and safety in the phase III AFFIRM study of enzalutamide, an androgen receptor inhibitor. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl. 6):abstract 6.
- 44- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97.
- 45- Beer TM, Armstrong AJ, Sternberg CN, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic prostate cancer (mCRPC): results of the phase 3 PREVAIL study. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl.4):abstract 1.
- 46- Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*.

- 2014;371(11):1028-38.
- 47- Drake CG. Prostate cancer as a model for tumour immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2010;10(8):580-93.
- 48- Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3089-94.
- 49- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(5):411-22.
- 50- DiPaola RS, Plante M, Kaufman H, Petrylak DP, Israeli R, Lattime E, Manson K, Schuetz T. A phase I trial of pox PSA vaccines (PROSTVAC-VF) with B7-1, ICAM-1, and LFA-3 co-stimulatory molecules (TRICOM) in patients with prostate cancer. *J Transl Med*. 2006 Jan 3;4:1.
- 51- Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1099-105.
- 52- ClinicalTrials.gov registry. A Randomized, Double-blind, Phase 3 Efficacy Trial of PROSTVACV/F +/- GM-CSF in Men With Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (Prospect) identifier NCT01322490 (acedido a 15 de outubro de 2016) Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01322490>
- 53- Salama AKS, Hodi FS. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4. Vol. 17, *Clinical Cancer Research*. 2011. p. 4622-8.
- 54- Kwon ED, Foster BA, Hurwitz AA, Madias C, Allison JP, Greenberg NM, et al. Elimination of residual metastatic prostate cancer after surgery and adjunctive cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) blockade immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(26):15074-9.
- 55- Small EJ, Tchekmedyian NS, Rini BI, Fong L, Lowy I, Allison JP. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(6):1810-5.
- 56- Fong L, Kwek SS, O'Brien S, et al. Potentiating endogenous antitumor immunity to prostate cancer through combination immunotherapy with CTLA4 blockade and GM-CSF. *Cancer Res* 2009;69(2):609-15.
- 57- Slovin SF, Higano CS, Hamid O, Tejwani S, Harzstark A, Alumkal JJ, et al. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: Results from an open-label, multicenter phase i/ii study. *Ann Oncol*. 2013;24(7):1813-21.
- 58- Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, et al. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary* 2010;13(1):29-38.

- 59- Drake CG, Kwon ED, Fizazi K, et al. Results of subset analyses on overall survival (OS) from study CA184-043: Ipilimumab versus placebo in postdocetaxel metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl.4):abstract 2.
- 60- Galasko C. Mechanisms of bone destruction in the development of skeletal metastasis. *Nature* 1986;263(5577):507-8.
- 61- Reddi AH, Cunningham NS. Bone induction by osteogenin and bone morphogenetic proteins. *Biomaterials*. 1990;11:33-4.
- 62- Van den Wyngaert T, Huizing MT, Fossion E, et al. Bisphosphonates in oncology: rising stars or fallen heroes. *Oncologist* 2009;14(2):181-91.
- 63- Green JR, Rogers MJ. Pharmacologic profile of zoledronic acid: A highly potent inhibitor of bone resorption. *Drug Dev Res*. 2002;55(4):210-24.
- 64- Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 879-82.
- 65- Smith MR, Eastham J, Gleason D, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169(6):2008-12.
- 66- Berry S, Waldron T, Winkler E, et al. The use of bisphosphonates in men with hormone-refractory prostate cancer: a systematic review of randomized trials. *Can J Urol* 2006;13(4):3180-8.
- 67- Brown JM, Corey E, Lee ZD, et al. Osteoprotegerin and rank ligand expression in prostate cancer. *Urology* 2001;57(4):611-6.
- 68- Schwarz EM, Ritchlin CT. Clinical development of anti-RANKL therapy. 2007;6.
- 69- Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1564-71.
- 70- Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-22.
- 71- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;18;369:213-23.
- 72- Hara T, Kouno J, Kaku T, Takeuchi T, Kusaka M, Tasaka A, Yamaoka M. Effect of a novel 17,20-lyase inhibitor, orteronel (TAK-700), on androgen synthesis in male rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;134:80-91.
- 73- Saad F, Fizazi K, Jinga V, Efstathiou E, Fong PC, Hart LL, et al. Orteronel plus prednisone in patients with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer (ELM-PC 4): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):338-48.
- 74- Fizazi K, Jones R, Oudard S, Efstathiou E, Saad F, de Wit R, et al. Phase III,

- randomized, double-blind, multicenter trial comparing orteronel (TAK-700) plus prednisone with placebo plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that has progressed during or after docetaxel-based therapy: ELM-PC 5. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):723-31.
- 75- Rathkopf DE, Morris MJ, Fox JJ, et al. Phase I study of ARN-509, a novel antiandrogen, in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(28):3525-30.
- 76- ClinicalTrials.gov registry. A Study of ARN-509 in Men With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (SPARTAN) identifier NCT01946204 (acedido a 29 de outubro de 2016) Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01946204>
- 77- ClinicalTrials.gov registry. Safety, Pharmacokinetic and Proof-of-Concept Study of ARN-509 in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) identifier NCT01171898 (acedido a 2 de novembro de 2016) Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01171898>
- 78- Wozney JL, Antonarakis ES. Growth factor and signaling pathways and their relevance to prostate cancer therapeutics. *Cancer Metastasis Rev* 2014;33(2-3):581-94.
- 79- Courtney KD, Corcoran RB, Engelman JA. The PI3K pathway as drug target in human cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1075-83.
- 80- Dancy J. mTOR signaling and drug development in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(4):209-19.
- 81- Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell* 2010;18(1):11-22.
- 82- Amato RJ, Jac J, Mohammad T, et al. Pilot study of rapamycin in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2008; 6(2):97-102.
- 83- Duran I, Montagut C, Calvo E, et al. Overcoming docetaxel resistance in advanced castration-resistant prostate cancer (CRPC): a phase I/II trial of the combination of temsirolimus and docetaxel. *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl.5):abstract 250.
- 84- Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003;3(10): 721-32.
- 85- Ferrer FA, Miller LJ, Andrawis RI, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human prostate cancer: in situ and in vitro expression of VEGF by human prostate cancer cells. *J Urol* 1997;157(6): 2329-33.
- 86- Kelly WK, Halabi S, Carducci M, George D, Mahoney JF, Stadler WM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1534-40.
- 87- Tannock I, Fizazi K, Ivanov S, et al. Aflibercept versus placebo in combination with docetaxel and prednisone for treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (VENICE): a phase III, double-blind randomized trial. *Lancet Oncol* 2013;14(8):760-8.

- 88- Michaelson MD, Oudard S, Ou YC, et al. Randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib plus prednisone versus prednisone alone in progressive, metastatic, castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(2):76-82.
- 89- Isaacs JT. The long and winding road for the development of tasquinimod as an oral second-generation quinolone-3-carboxamide antiangiogenic drug for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19:1235-43.
- 90- Pili R, Haggman M, Stadler WM, Gingrich JR, Assikis VJ, Bjorok A, et al. Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study of tasquinimod in men with minimally symptomatic metastatic castrate-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(30):4022-8.
- 91- Sternberg C, Armstrong A, Pili R, Ng S, Huddart R, Agarwal N, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study of Tasquinimod in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(22):2636-43.
- 92- Scagliotti GV, Novello S, von Pawel J. The emerging role of MET/HGF inhibitors in oncology. *Cancer Treat Rev* 2013;39(7):793-801.
- 93- Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, et al. Activity of XL184 (cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(19):2660-6.
- 94- Smith DC, Smith MR, Sweeney C, et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol* 2013;31(4):412-9.
- 95- Smith M, De Bono J, Sternberg C, Le Moulec S, Oudard S, De Giorgi U, et al. Phase III Study of Cabozantinib in Previously Treated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: COMET-1. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3005-13.
- 96- Kelly WK, Halabi S, Carducci M, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1534-40.
- 97- Chi KN, Hotte SJ, Yu EY, et al. Randomized phase II study of docetaxel and prednisone with or without OGX-011 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4247-54.
- 98- ClinicalTrials.gov registry. Comparison of Docetaxel/Prednisone to Docetaxel/Prednisone in Combination With OGX-011 in Men With Prostate Cancer (SYNERGY) identifier NCT01188187 (acedido a 10 de novembro de 2016) Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01188187>
- 99- ClinicalTrials.gov registry. Comparison of Cabazitaxel/Prednisone Alone or in Combination With Custirsen for 2nd Line Chemotherapy in Prostate Cancer (AFFINITY) identifier NCT01578655. (acedido a 10 novembro de 2016) Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01578655>

## **ANEXOS**

## Anexo 1

Tabela 1- Ensaios de fase III fundamentais para a aprovação de agentes para o tratamento do mCRPC

Fármaco	Ensaio Clínico	Critérios de Inclusão	Comparação	Resultados	Aprovação
Docetaxel	TAX 327 (23)	mCRPC quimioterapia <i>naïve</i>	Docetaxel (a cada 21 dias) Versus Docetaxel (semanal) Versus Mitoxantrona (a cada 21 dias)	OS: 18,9 vs 17,4 vs 16,5 meses	FDA: maio de 2004 EMA: novembro de 2004
	SWOG 9916 (25)	mCRPC	Docetaxel + Estramustina + Prednisona Versus Mitoxantrona + Prednisona	OS: 17,5 vs 15,6 meses	
Cabazitaxel	TROPIC (27)	mCRPC após Docetaxel	Cabazitaxel + Prednisona Versus Mitoxantrona + Prednisona	OS: 15,1 vs 12,7 meses	FDA: junho de 2010 EMA: março de 2011
Acetato de Abiraterona	COU-AA-301 (36,37)	mCRPC após Docetaxel	AA + Prednisona Versus Placebo + Prednisona	OS: 14,8 vs 10,9 meses	FDA: abril de 2010 EMA: setembro de 2011
	COU-AA-302 (38,39)	mCRPC quimioterapia <i>naïve</i>	AA + Prednisona Versus Placebo + Prednisona	OS: 35,6 vs 30,1 meses	FDA: dezembro de 2012 EMA: novembro de 2012
Enzalutamida	AFFIRM (44)	mCRPC pós Docetaxel	Enzalutamida Versus Placebo	OS: 18,4 vs 13,6 meses	FDA: agosto de 2012 EMA: junho de 2013
	PREVAIL (NCT01212991) (45)	mCRPC quimioterapia <i>naïve</i>	Enzalutamida Versus Placebo	Demonstrou uma redução no risco de morte em 29% e no risco de progressão radiográfica da doença em 81%.	Em 2014 obteve extensão da indicação para utilização em doentes com mCRPC sem quimioterapia prévia.

**Tratamento do Carcinoma da Próstata Resistente à Castração**

Tabela 1- Ensaios de fase III fundamentais para a aprovação de agentes para o tratamento do mCRPC (continuação)

Fármaco	Ensaio Clínico	Crítérios de Inclusão	Comparação	Resultados	Aprovação
Sipuleucel-T	IMPACT (49)	mCRPC assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos	Sipuleucel-T Versus Placebo	OS: 25,8 vs 21,7 meses	FDA: abril de 2010 EMA: setembro de 2013
Denosumab	NCT00321620 (70)	mCRPC que não receberam tratamento prévio com bifosfonatos	Denosumab Versus Ácido Zoledrónico	Tempo para ocorrência do primeiro evento ósseo (20,7 vs 17,1 meses)	FDA: novembro de 2010 EMA: julho 2011
Alfaradina (Radium-223)	ALSYMPCA (71)	mCRPC e metástases ósseas, após docetaxel ou que não sejam candidatos a quimioterapia	Alfaradina Versus Placebo	OS: 14,9 vs 11,3 meses	FDA: maio de 2013 EMA: novembro de 2013

Tratamento do Carcinoma da Próstata Resistente à Castração

Tabela 2- Agentes promissores e/ou dirigidas no tratamento do mCRPC

Fármaco	Ensaio Clínico	Critérios de Inclusão	Comparação	Resultados
Cabazitaxel	FIRSTANA (NCT01308567) (28)	mCRPC quimioterapia <i>naïve</i>	Cabazitaxel 20mg/m <sup>2</sup> Versus Cabazitaxel 25mg/m <sup>2</sup> Versus Docetaxel	OS: 24,5 vs 25,2 vs 24,3 meses respectivamente
	TAXYNERGY (NCT01718353) (29)	mCRPC quimioterapia <i>naïve</i>	Cabazitaxel + Prednisona Versus Docetaxel + Prednisona (foi permitido aos pacientes de trocar entre taxanos)	35 pacientes (55,6%) com um declínio de PSA ≥50%
ProstVac-VF	PROSPECT (NCT01322490) (52)	mCRPC quimioterapia <i>naïve</i>	ProstVac-VF isoladamente Versus ProstVac-VF + GM-CSF subcutâneo Versus Placebo	Estudo a decorrer
Ipilimumab	CA184-043 (NCT00861614) (59)	mCRPC após Docetaxel	Ipilimumab Versus Placebo	Estudo concluído OS: 11,04 vs 10,02 meses (não é significativa a melhoria)
ARN-509	SPARTAN (NCT01946204) (76)	CRPC	ARN-509 Versus Placebo	Estudo em fase de recrutamento
	NCT01171898 (77)	mCRPC com ou sem tratamento prévio com AA	Várias dosagens do agente	Sem resultados publicados

Tabela 2- Agentes promissores e/ou dirigidas no tratamento do mCRPC (continuação)

Fármaco	Ensaio Clínico	Critérios de Inclusão	Comparação	Resultados
Bevacizumab	CALGB 90401 (NCT00110214) (86)	mCRPC quimioterapia <i>naïve</i>	Docetaxel + Bevacizumab Versus Placebo	Estudo concluído OS: 22,6 vs 21,5 meses (não é significativa a melhoria)
Aflibercept	VENICE (NCT00519285) (87)	mCRPC	Aflibercept + Docetaxel Versus Placebo + Docetaxel	Estudo concluído OS: 22,14 vs 21,22 meses (não é significativa a melhoria)
Sunitinib	SUN1120 (NCT00676650)(88)	mCRPC após Docetaxel	Sunitinib + Prednisona Versus Placebo + Prednisona	Estudo concluído OS: 13,1 vs 11,8 meses (não é significativa a melhoria)
Tasquinimod	10TASQ10 (NCT01234311) (91)	mCRPC quimioterapia <i>naïve</i>	Tasquinimod Versus Placebo	Estudo concluído OS: 21,3 vs 24,0 meses (resultados negativos no que toca à OS)

Tratamento do Carcinoma da Próstata Resistente à Castração

Tabela 2- Agentes promissores e/ou dirigidas no tratamento do mCRPC (continuação)

Fármaco	Ensaio Clínico	Crterios de Inclusão	Comparação	Resultados
Cabozantinib (XL184)	COMET-1 (NCT01605227) (95)	mCRPC após Docetaxel e agentes dirigidos aos ARs	Cabozantinib Versus Placebo	Estudo concluído OS: 11,0 vs 9,8 meses
	COMET-2 (NCT01522443) (96)	mCRPC com dores ósseas, devido a metástases, não controladas por opióides	Cabozantinib Versus Mitoxantrona/Prednisona	As taxas de dor foram 15% vs 17% OS: 9 vs 7,9 meses
Custirsen (OGX-011)	SYNERGY (NCT01188187) (98)	mCRPC quimioterapia <i>naïve</i>	Custirsen + Docetaxel + Prednisona Versus Custirsen + Prednisona	Estudo concluído, mas sem resultados publicados
	AFFINITY (NCT01578655) (99)	mCRPC após Docetaxel	Custirsen + Cabazitaxel Versus Cabazitaxel isolado	Estudo concluído, mas sem resultados publicados

Anexo 2

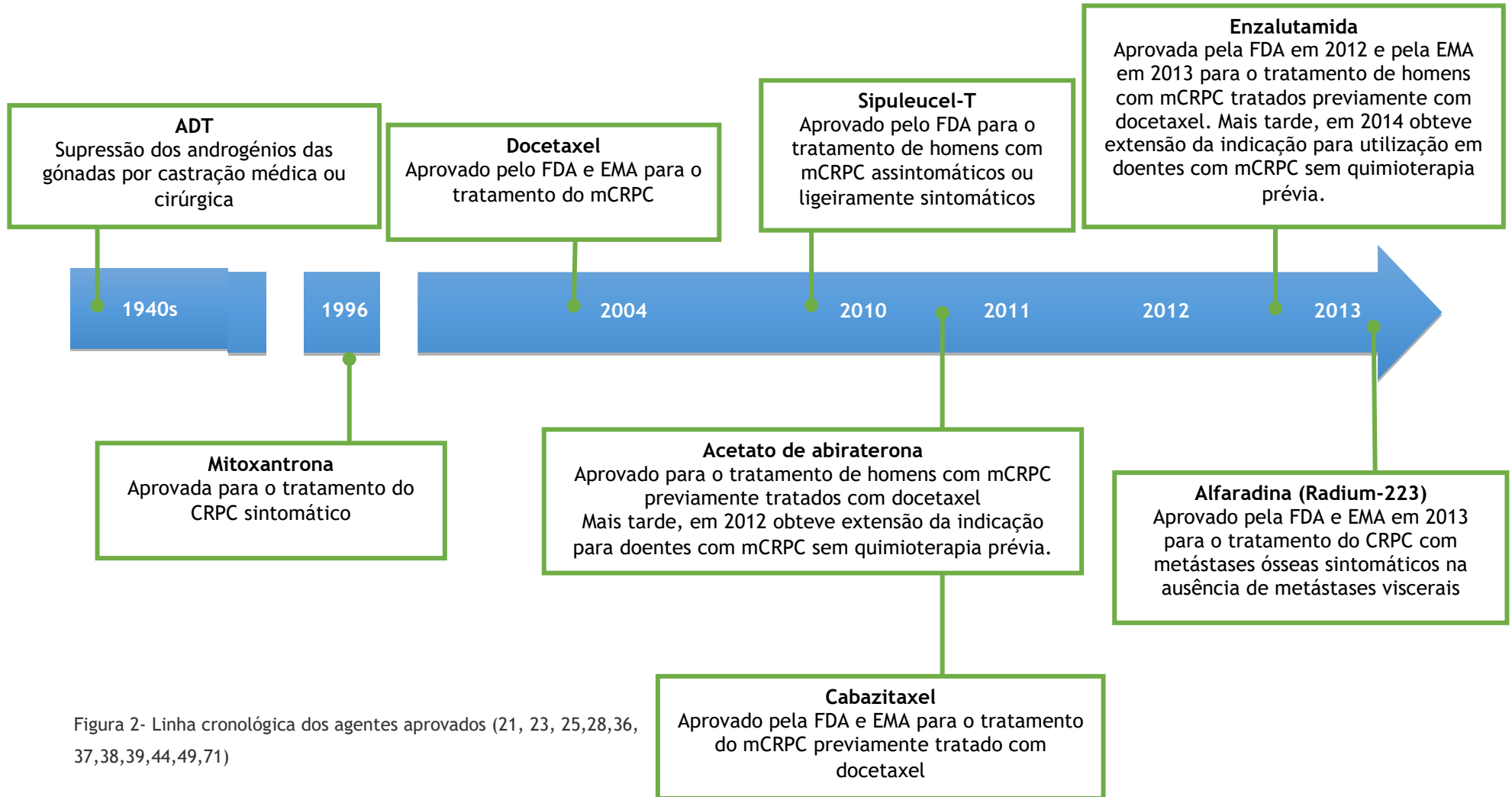


Figura 2- Linha cronológica dos agentes aprovados (21, 23, 25,28,36, 37,38,39,44,49,71)

