

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA CAMPINAS

CARLA MANZONI SALGADO

**AVALIAÇÃO DA MANUTENÇÃO DA TERAPIA PRIVAÇÃO ANDRÓGENA
COMUM À NOVA TERAPIA ANTIANDROGÊNICA EM PACIENTES COM
CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTES À CASTRAÇÃO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA.**

CAMPINAS

2021

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTU SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

CARLA MANZONI SALGADO

**AVALIAÇÃO DA MANUTENÇÃO DA TERAPIA DE PRIVAÇÃO ANDRÓGENA
COMUM À NOVA TERAPIA ANTIANDROGÊNICA EM PACIENTES COM
CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTES À CASTRAÇÃO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Vida, da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo
Oliveira Reis

Coorientador: Prof. Dr. Herney André Garcia-Perdomo

CAMPINAS
2021

Ficha catalográfica elaborada por Fabiana Rizziolli Pires CRB 8/6920
Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI - PUC-Campinas

616.65 S164a	<p data-bbox="483 1368 703 1395">Salgado, Carla Manzoni</p> <p data-bbox="483 1420 1246 1491">Avaliação da manutenção da terapia privação andrógena comum à nova terapia antiandrogênica em pacientes com câncer de próstata resistentes à castração: uma revisão sistemática / Carla Manzoni Salgado. - Campinas: PUC-Campinas, 2021.</p> <p data-bbox="523 1516 592 1538">43 f.: il.</p> <p data-bbox="523 1547 1273 1570">Orientador: Leonardo Oliveira Reis; Coorientador: Herney André Garcia- Perdomo.</p> <p data-bbox="483 1597 1267 1668">Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2021.</p> <p data-bbox="523 1673 683 1695">Inclui bibliografia.</p> <p data-bbox="483 1731 1246 1830">1. Próstata - Câncer. 2. Câncer - Tratamento. 3. Medicamentos - Prescrição - Câncer. I. Reis, Leonardo Oliveira. II. Garcia- Perdomo, Herney André III. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Centro de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.</p> <p data-bbox="1082 1848 1276 1870">CDD - 22. ed. 616.65</p>
-----------------	--

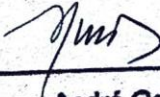
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTU SENSU EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
CARLA MANZONI SALGADO

**AVALIAÇÃO DA MANUTENÇÃO DA TERAPIA DE PRIVAÇÃO ANDRÓGENA
COMUM À NOVA TERAPIA ANTIANDROGÊNICA EM PACIENTES COM
CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTES À CASTRAÇÃO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA.**


Dissertação defendida e aprovada dia 16 de
novembro de 2021 pela comissão
examinadora:


Dr. Leonardo O. Reis
Urologia
CRM: 105293

Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis
Orientador e presidente da comissão
examinadora.
Pontifícia Universidade Católica de
Campinas



Prof. Dr. Herney André Garcia-Perdomo
Coorientador.
Universidad de Valle, Cali, Colômbia



Prof. Dr. José Luis Braga de Aquino
Pontifícia Universidade Católica de
Campinas



Prof. Dr. Fernando Korkes
Faculdade de Medicina do ABC

Fernando Korkes
Médico - CRM 109987-SP

Aos meus pais, Célia e Ederaldo, que sempre me fizeram acreditar na educação como meio transformador.

A meu marido Paulo pelo amor, estímulo, compreensão e paciência em todos os momentos.

Aos meus filhos Julia e Bruno, que diariamente me inspiram a ser uma pessoa cada vez melhor.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof Dr Leonardo Oliveira Reis, orientador, e ao Dr Herney André Garcia-Perdomo, coorientador, pelos valiosos ensinamentos e estímulo durante todo o trabalho.

Aos membros da banca de qualificação, Prof Dra Carla Cristina Enes Gomes e Dr Bruno Cezar Framil Sanches pelas preciosas correções.

Aos membros da banca de defesa, Prof Dr José Luis Braga de Aquino e Dr Fernando Korkes por aceitarem gentilmente meu convite.

Ao corpo docente do curso de pós-graduação Mestrado em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, em especial ao Prof Dr Sérgio Luiz Pinheiro, coordenador, pelo interesse e esforços em prol da pesquisa e do crescimento acadêmico da instituição.

E finalmente, aos meus colegas de turma, pela convivência e amizade, durante esses 24 meses, mesmo que on line.

EPÍGRAFE

“Pensar é o trabalho mais complicado que existe, o que é provavelmente a razão pela qual tão poucos se envolvem. “

Henry Ford
(1863-1947)

RESUMO

Introdução: Pacientes com câncer de próstata avançado, em algum momento do tratamento não respondem à terapia de privação androgênica tradicional. O desenvolvimento de novos agentes hormonais, os antiandrogênicos de segunda geração, demonstraram clara eficácia e mudaram o cenário do tratamento dos pacientes com câncer de próstata resistente à castração. **Objetivos:** Avaliar a manutenção da terapia antiandrogênica comum aos novos antiandrogênicos versus somente uso dos novos antiandrogênicos isolados em pacientes com câncer de próstata avançado resistentes a castração. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática, sem produção de metanálise, onde a pesquisa bibliográfica foi feita nas bases de dados Medline, Embase, Lilacs e Cochrane. Incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e estudos de vida real, com pacientes com diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma de próstata com doença avançada resistente à castração e que receberam os novos antiandrogênicos com ou sem a terapia de privação androgênica tradicional. **Resultados:** Foram identificados 2181 artigos através da busca pelas palavras-chaves, onde três estudos foram incluídos com um total de 246 pacientes. Dois estudos foram ensaios clínicos randomizados e o outro foi um estudo retrospectivo, os quais demonstraram resultados semelhantes para ambos os braços, tanto do uso da combinação como dos novos antiandrogênicos isolados em relação a resposta do PSA, sobrevida livre de progressão radiológica e níveis de testosterona, além da análise de custo com economia evitada no braço sem manutenção de ADT. Apesar dos dados positivos, ainda não se pode ainda afirmar categoricamente se há benefício estatístico, na suspensão do bloqueio durante o uso dos novos antiandrogênicos, devido a heterogeneidade dos estudos. **Conclusão:** Ainda não existe clara definição se existe o mesmo benefício do tratamento combinado de terapia antiandrogênica e novos antiandrógenos em relação aos antiandrógenos isolados no cenário de câncer de próstata avançado resistente à castração.

Palavras-chave: Câncer de próstata resistente a castração. Terapia de privação andrógena comum. Novos antiandrogênicos.

ABSTRACT

Introduction: Patients with advanced prostate cancer, at some point in their treatment, do not respond to traditional androgen deprivation therapy. The development of new hormonal agents, the second-generation antiandrogens, demonstrated clear efficacy and changed the treatment scenario for patients with castration-resistant prostate cancer. **Objectives:** To evaluate the maintenance of antiandrogen therapy common to new antiandrogens versus only the use of new isolated antiandrogens in patients with advanced castration-resistant prostate cancer. **Methods:** A systematic review was carried out, without the production of meta-analysis, where the literature search was carried out in Medline, Embase, Lilacs and Cochrane databases. Randomized clinical trials, cohort studies and real-life studies were included, with patients with a confirmed histological diagnosis of prostate adenocarcinoma with advanced castration-resistant disease and who received the new antiandrogens with or without traditional androgen deprivation therapy. **Results:** 2181 articles were identified by searching for keywords, where three studies were included with a total of 246 patients. Two studies were randomized clinical trials and the other was a retrospective study, which showed similar results for both arms, both for the use of the combination and the new isolated antiandrogens in relation to PSA response, radiological progression-free survival, and testosterone levels, in addition to cost analysis with savings avoided in the ADT maintenance-free arm. Despite the positive data, it is still not possible to categorically state whether there is a statistical benefit in suspending the blockade during the use of new antiandrogens, due to the heterogeneity of the studies. **Conclusion:** There is still no clear definition if there is the same benefit of the combined treatment of antiandrogen therapy and new antiandrogens in relation to isolated antiandrogens in the setting of advanced castration-resistant prostate cancer.

Keywords: Castration-resistant prostate cancer. Common Androgen Deprivation Therapy. New antiandrogens.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Acetato de abiraterona
ACS	American Cancer Society
ADT	Terapia antiandrogênica
APA	Apalutamida
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUA	American Urological Association
CO	Cintilografia óssea
CP	Câncer de próstata
CPRC	Câncer de próstata resistente a castração
EAU	European Association of Urology
FDA	Food and Drug Administration
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LHRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PSA	Prostata-specific antigen
rPFS	Sobrevida livre de progressão radiológica
RM	Ressonância magnética
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TC	Tomografia computadorizada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Epidemiologia do câncer de próstata	12
1.2 Câncer de próstata metastático.....	12
1.3 Câncer de próstata resistente à castração	13
1.4 Estratégia de tratamento no cenário de resistência à castração	14
1.5 A importância dessa revisão sistemática.....	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Geral	17
2.2 Objetivos Específicos	17
3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	18
3.1 Protocolo e registro	18
3.2 Critérios de elegibilidade	18
3.2.1 Tipos de participantes incluídos nos estudos	18
3.2.2 Tipos de intervenções	19
3.2.3 Tipos de desfechos avaliados	19
3.2.4 Métodos de avaliação dos desfechos	19
3.3 Identificação dos estudos e estratégias de buscas	20
3.3.1 Buscas eletrônicas	20
3.3.2 Seleção dos estudos	22
3.3.3 Avaliação dos riscos de vieses.....	22
4 RESULTADOS	23
4.1 Resultados das buscas	23
4.2 Características dos estudos incluídos	24
4.3 Risco de vieses dos estudos incluídos.....	33
5 DISCUSSÃO	35
6 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	40