

CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANÇADO EM PACIENTE COM ALTO RISCO CARDIOVASCULAR

A importância do acompanhamento multidisciplinar de pacientes com câncer de próstata.

Como o oncologista
e o cardiologista podem contribuir
no tratamento: a visão dos especialistas

Dr. Elge Werneck Araújo Júnior

(CRM-PR: 35.939)

e **Dr. Sanderson Cauduro**

(CRM-PR: 14.449)

CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANÇADO EM PACIENTE COM ALTO RISCO CARDIOVASCULAR

VISÃO DO ESPECIALISTA
URO-ONCOLOGISTA

A IMPORTÂNCIA DO ACOMPANHAMENTO MULTIDISCIPLINAR DE PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO

Dr. Elge Werneck¹
(CRM-PR: 35.939)

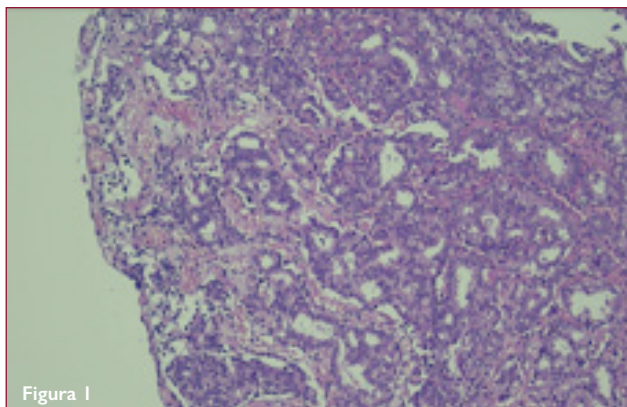
1 - Oncologista clínico do Grupo Oncoclínicas de Curitiba (PR). Membro Titular da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Membro da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO).

DO CASO E DO PACIENTE

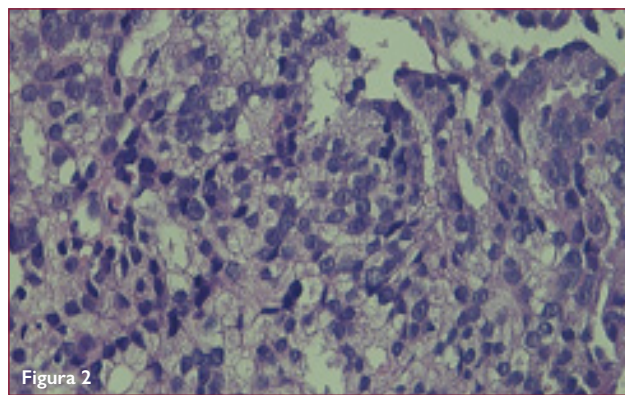
Trata-se de paciente de 77 anos, do sexo masculino, que desde seus 55 anos fez screening regularmente para neoplasia prostática. Durante todo esse tempo, os exames clínico e laboratorial apresentaram resultados normais.

Devido ao período da pandemia por Covid-19, permaneceu três anos sem avaliações médicas. Ao retornar, em 2022, foi novamente avaliado clinicamente por urologista que notou nodulação pétreo prostática suspeita. Dosagem sérica de PSA: 11,4 ng/dl. Apresenta bom padrão miccional, nega sintomas de obstrução do trato urinário inferior.

Figuras 1 e 2. Dois cortes mostrando neoplasia de alto grau, com desarranjo de arquitetura celular.



Realizou ressonância nuclear magnética de pelve (multiparamétrica), que evidenciou próstata de 40 g e identificou lesão altamente suspeita em glândula prostática, com aparente invasão de cápsula, sem achados linfonodais suspeitos (figuras 1 e 2).

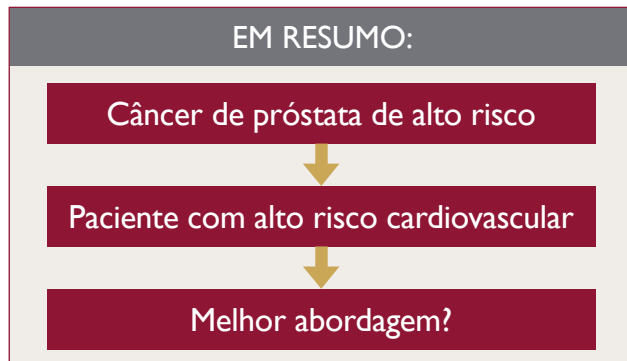


Submetido à biópsia transretal de próstata guiada por ecografia: achado de adenocarcinoma gleason 8 (4+4) ou ISUP 4, em ambos os lobos, com área suspeita para acometimento capsular (figura 2).

COMORBIDADES

- Hipertensão arterial: paciente portador de HAS há 25 anos, atualmente em uso de três hipotensores (IECA, bloqueador de canal de cálcio e diurético);
- Obesidade: IMC > 30;
- Hipercolesterolemia;
- Hipertrigliceridemia;
- Doença arterial coronária: realizou angioplastia com implante de stents coronários há oito anos, sem menção de infarto agudo do miocárdio;
- Tabagista pregresso: fumou por 25 anos, interrompeu hábito há 30 anos;
- Medicamentos de uso contínuo: clopidogrel, ezetimiba, diurético, inibidor de ECA, bloqueador de canal de cálcio;

- História familiar: desconhece câncer na família;
- Nega uso excessivo de álcool e diabetes mellitus.



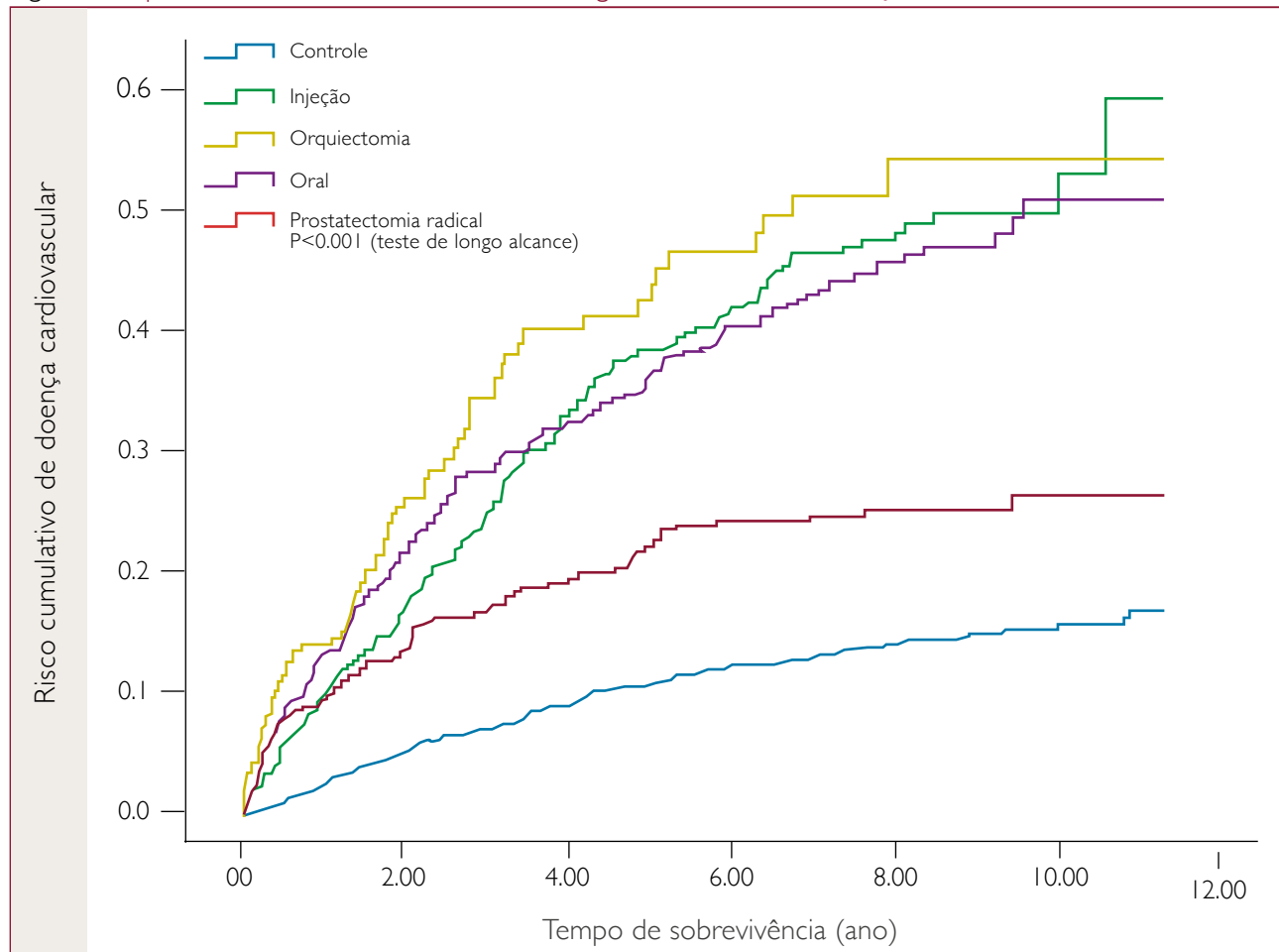
DO TRATAMENTO

Apesar da prostatectomia radical (com ou sem linfadenectomia) ser considerada para os casos de alto risco, a idade, as comorbidades e o desejo do paciente excluíram essa alternativa.

A opção recaiu sobre tratamento concomitante de radioterapia associada à hormonioterapia.

A discussão sobre o tempo de exposição à castração foi analisada em vários estudos, sendo que metanálise publicada em 2022 buscou esclarecer melhor agenda para essa terapia. Com redução de risco de recidiva bioquímica de 44% e 15% em mortalidade (HR: 0,85; p=0.0016), os autores concluíram que a supressão estendida (18 a 36 meses) é superior a períodos mais curtos (4 a 6 meses).⁵ Uma das grandes limitações desse estudo foi não ter avaliado desfechos de segurança, em especial dos riscos cardiovasculares. Essa situação é imprescindível, vistas as complicações atribuídas à supressão androgênica. Como mostra publicação asiática de 2022, e ilustrada na figura 3, a castração aumenta os riscos para doenças cardiovasculares (HR: 1.53; p=0.001) quando comparada àqueles tratados sem manejo hormonal.⁶

Figura 3. Supressão de testosterona claramente agrava os riscos de doenças cardíacas e vasculares.



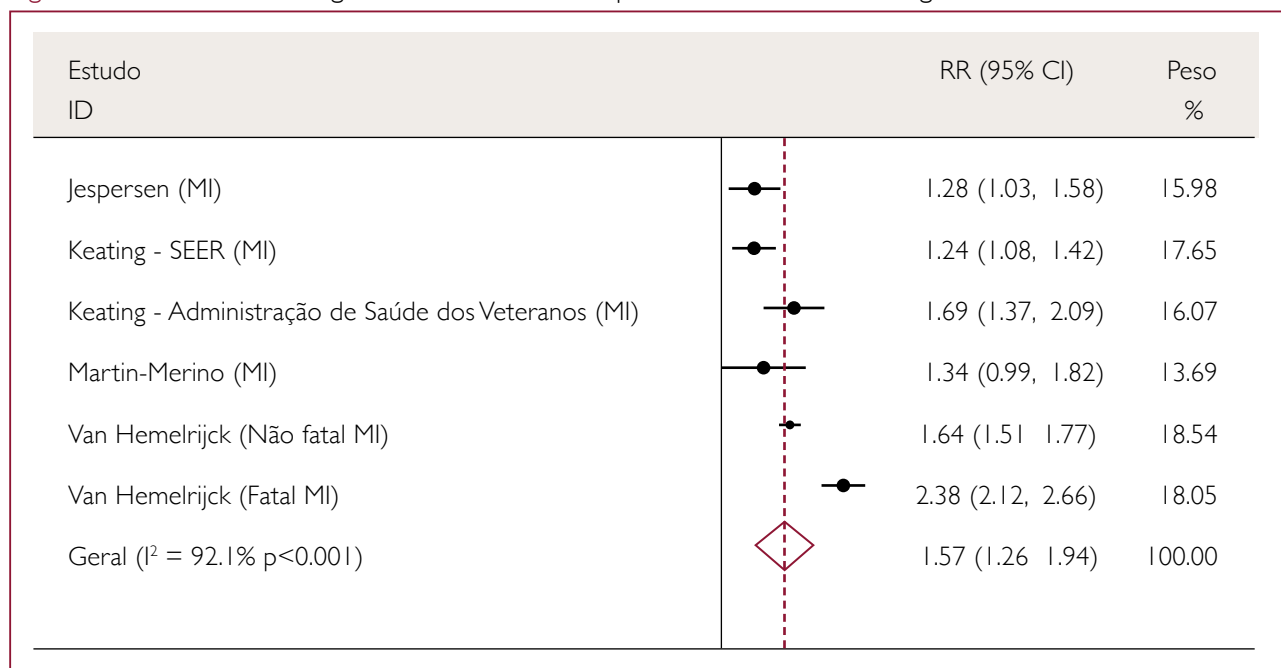
Adaptado de Li, J. R. et al, PLoS One, 2022, 17(6):e0270292.

Uma metanálise de 2015 reforçou esses achados. Houve elevação superior a 50% tanto no desenvolvimento de quadros fatais quanto de não fatais, sejam eles cardíacos (HR: 1,57) (figura 4) ou neurológicos vasculares (HR: 1,51) para aqueles pacientes tratados com análogos do LHRH.⁷

A opção terapêutica de bloqueio hormonal escolhida, vistos tais dados, foi oferecer degarelix a este paciente. Por tratar-se de um antagonista

de GnRH, proporciona diminuição rápida dos níveis séricos de testosterona e não causa flare-up, além de apresentar riscos diferentes dos observados perante exposição com análogos, mantendo eficácia (não inferioridade). Como mostra estudo que comparou ambas as drogas, houve redução de eventos cardiovasculares maiores no grupo de pacientes expostos ao degarelix (figura 5).⁹

Figura 4. Risco de infarto agudo do miocárdio em pacientes tratados com agonistas LHRH.



Adaptado de Eur Urol. 2015 Sep;68(3):386-96.

Figura 5. Observa-se um risco muito maior de eventos maiores cardiovasculares (MACCE) para pacientes sob tratamento com agonistas.

	GnRH Antagonista (n=41)	GnRH Agonista (n=39)
Morte	-	2
MI	-	1
CVA	-	2
Cateterismo cardíaco com stent	1	3
Total MACCE [#]	2.4% (1)**	20.5% (8)

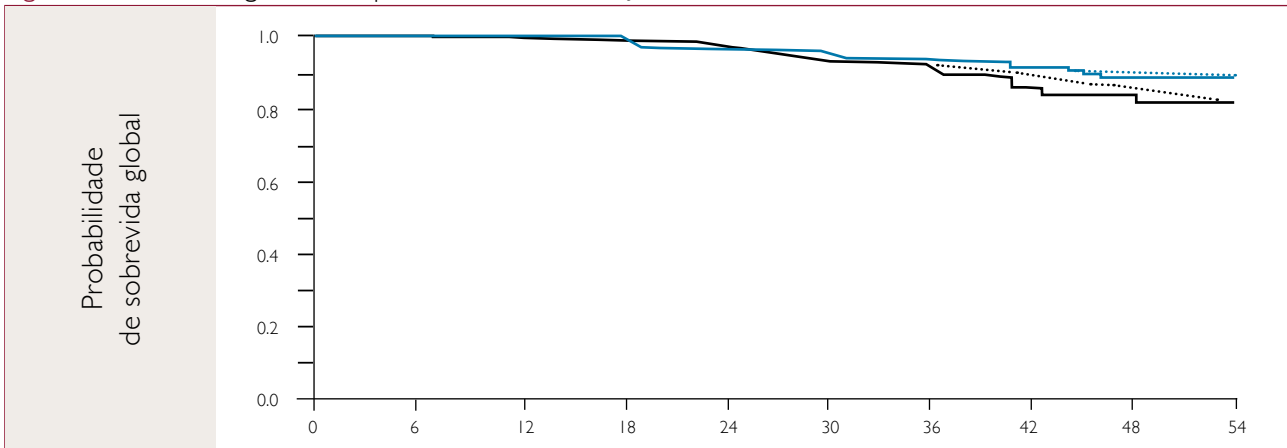
Adaptado de David Margel et al.

Considerando-se as condições previamente descritas, a terapêutica oferecida foi radioterapia externa associada a 18 meses de antagonista (degarelix 240 mg dose única de ataque, seguida de 80 mg mensalmente, de manutenção). Fundamental tentar minimizar os riscos da castração central, vista a toxicidade que será atribuída (sem opções alternativas) com a associação de

abiraterona por 24 meses, que completa o tripé terapêutico desse caso. Como publicado, essa associação reduz em 25% a mortalidade e em 79% a progressão de PSA (figuras 6 e 7). Apesar dos benefícios, o uso de abiraterona aumentou a toxicidade, em especial quadros de hipertensão, merecendo ainda mais cautela durante a exposição a essas drogas.¹⁰

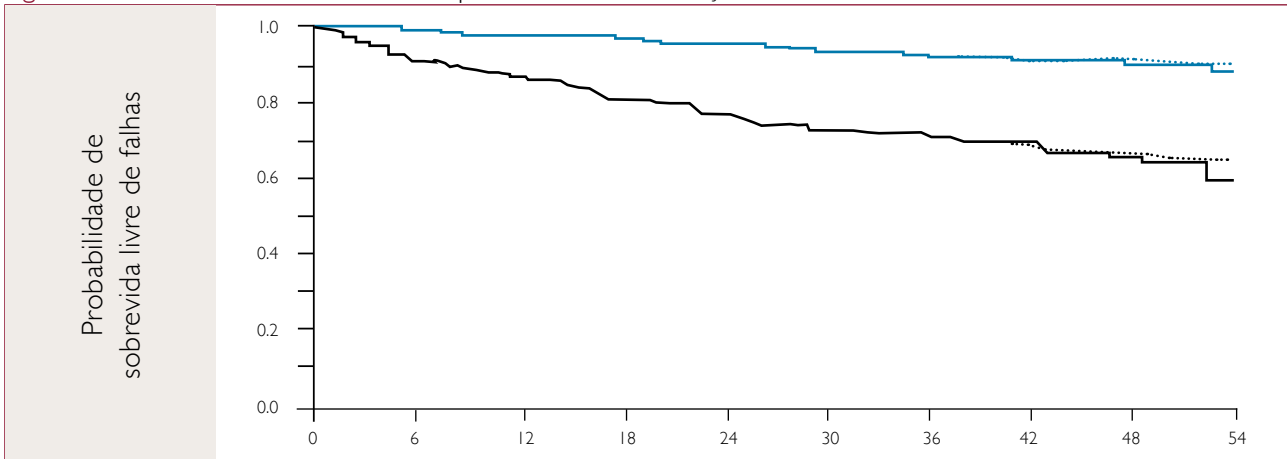
A ASSOCIAÇÃO DE ABIRATERONA REDUZ A MORTALIDADE E PROGRESSÃO DE PSA, COMO EVIDENCIAM AS CURVAS EM AZUL CLARO. (FIGURAS 6 E 7).

Figura 6. Sobrevida global em pacientes com doença não metastática.



Adaptado de N Engl J Med. 2017 Jul 27;377(4):338-351.

Figura 7. Sobrevida livre de falhas em pacientes com doença não metastática.



Adaptado de N Engl J Med. 2017 Jul 27;377(4):338-351.



SEGURANÇA CARDIOVASCULAR NA TERAPIA DE PRIVAÇÃO ANDROGÊNICA EM PACIENTE COM CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANÇADO

Dr. Sanderson Cauduro²
(CRM-PR: 14.449)

2 - Diretor do Serviço de Cardiologia do Hospital Erasto Gaertner de Curitiba (PR). Especialista em Cardio-oncologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Fellowship em Ecocardiografia Mayo Clinic (EUA).

O risco cardiovascular é um fator significativo a ser considerado no tratamento de pacientes com câncer de próstata apenas com terapia de privação androgênica (ADT) ou em combinação com novos agentes hormonais.^{11,12} Um percentual significativo destes pacientes iniciam seus tratamentos com um ou mais fatores de risco, tais como: obesidade, sedentarismo, diabetes, hipertensão. O paciente descrito anteriormente tem doença arterial coronária prévia tratada, o que confere um risco ainda maior em um cenário em que deverá permanecer em tratamento por período estendido associado a outras drogas.

DIFERENÇAS HIPOTÉTICAS NO MECANISMO DE AÇÃO DOS AGONISTAS E ANTAGONISTAS DE GNRH EM RELAÇÃO AOS EVENTOS CARDIOVASCULARES

Modelos animais mostraram que placas vasculares existentes podem desestabilizar-se durante o tratamento com agonistas de GnRH. Células T CD3 positivas embutidas em placas ateroscleróticas expressam receptores de GnRH. A ativação de células T pode causar liberação de citocinas e estimulação de macrófagos para secretar colagenases, levando à ruptura de uma placa aterosclerótica e causando evento cardiovascular agudo.¹³ O tratamento com um antagonista de GnRH não mostrou esse efeito na estabilidade da placa.^{14,15}

COMORBIDADES EM PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA: ALTO RISCO

Cerca de 2/3 de uma coorte de 2.492 homens com câncer de próstata tinham alto risco cardiovascular, 22% apresentavam doença cardiovascular estabelecida, 16% diabetes, 45% hipertensão e 31% obesidade.¹⁶ Vale lembrar que doença cardiovascular é a principal causa de mortes não relacionadas ao câncer em homens com câncer de próstata. Os conhecidos efeitos desfavoráveis da ADT sobre os fatores de risco cardiovascular, como aumento de lipídios, pressão arterial, glicemia e ganho de gordura corporal, mostram que o controle dos fatores de risco é um aspecto importante do cuidado de indivíduos em ADT, pois este tratamento é o pilar no manejo de pacientes com câncer de próstata, e compreender seu impacto no risco cardiovascular é fundamental no prognóstico global.¹⁷

A utilização de novos agentes hormonais, como abiraterona, enzalutamida, apalutamida ou darolutamida, pode afetar negativamente o risco cardiovascular em homens que já estão em terapia de privação androgênica (ADT), como demonstrado por análises retrospectivas de estudos de fase III realizados com cada medicamento.^{20,21} Além disso, uma coorte transversal de mais de 90.000 veteranos dos EUA com câncer de próstata destacou que o risco cardiovascular é elevado, porém, subavaliado e provavelmente subtratado.¹⁸ Por meio de um estudo observacional europeu que utilizou dados do mundo real, foi mostrado que homens tratados com antagonistas de GnRH e que possuíam histórico de doença cardiovascular tinham um risco 30% maior de eventos cardiovasculares, 63% maior de infarto agudo do miocárdio e 74% maior de arritmia, quando comparados com homens tratados com agonistas de GnRH.¹⁹ Por outro lado, uma metanálise de dados de eventos adversos de estudos randomizados de fase 2 relatou menos eventos cardiovasculares em pacientes tratados com o antagonista de GnRH degarelix, em comparação com agonistas de GnRH.²⁰

A falta de dados conclusivos em estudos comparativos prospectivos sobre as diferentes drogas sugere que a colaboração entre urologistas, oncologistas e cardiologistas é essencial para gerenciar o impacto da terapia de privação androgênica (ADT) em pacientes com câncer de próstata, com o objetivo de minimizar os efeitos cardiovasculares. A conscientização e a educação, juntamente com a busca por ferramentas e intervenções inovadoras, certamente podem contribuir para a criação de um programa educacional eficaz e facilitar a identificação precoce do risco cardiovascular em pacientes com câncer de próstata.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Briganti, A. et al. Impact of age and comorbidities on long-term survival of patients with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy: a multi-institutional competing-risks analysis. *Eur Urol*, 2013, Apr, 63(4): 693-701. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.054. Epub 2012, Sep 5.
2. Hanks, G. E. et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol*, 2003, 21(21): 3972. doi: 10.1200/JCO.2003.11.023.
3. Horwitz, E. M. et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2008, May, 20, 26(15): 2497-504. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9021. Epub 2008, Apr 14.
4. Bolla, M. et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2009, Jun, 11, 360(24): 2516-27. doi: 10.1056/NEJMoa0810095.
5. Kishan, A. U. et al. Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2022, Feb, 23(2): 304-316. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00705-1. Epub 2022, Jan 17.
6. Li, J. R. et al. Conventional androgen deprivation therapy is associated with an increased risk of cardiovascular disease in advanced prostate cancer, a nationwide population-based study. *PLoS ONE*, 2022, 17(6): e0270292.
7. Bosco, C. et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and non-fatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol*, 2015, Sep, 68(3):386-96. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.039. Epub 2014, Dec 5.
8. Klotz, L. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*, 2008, 102(11):1531-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x.
9. Margel, D. et al. Cardiovascular Morbidity in a Randomized Trial Comparing GnRH Agonist and GnRH Antagonist among Patients with Advanced Prostate Cancer and Preexisting Cardiovascular Disease. *J Urol* 2019, Dec, 202(6):1199-1208. doi: 10.1097/JU.0000000000000384. Epub 2019, Jun 12.
10. James, N. D. et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*, 2017, July, 27, 377(4): 338-351.
11. Morgans, A. K. et al. Androgen receptor inhibitor treatments: cardiovascular adverse events and comorbidity considerations in patients with non-metastatic prostate cancer. *Urol Oncol*, 2021, 39: 52-62.
12. Di Nunno, V. et al. New hormonal agents in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: meta-analysis of efficacy and safety outcomes. *Clin Genitourin Cancer*, 2019, Oct, 17(5): e871-e877.
13. Gong, J. et al. Reduced cardiorespiratory fitness and increased cardiovascular mortality after prolonged androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JACC CardioOncol*, 2020, 2: 553-563.
14. Knutsson, A. et al. Treatment with a GnRH receptor agonist, but not the GnRH receptor antagonist degarelix, induces atherosclerotic plaque instability in ApoE^{-/-} mice. *Sci Rep*, 2016, 6: 26220.
15. Tivesten, Å. et al. Cardiovascular risk with androgen deprivation therapy for prostate cancer: potential mechanisms. *Urol Oncol*, 2015, 33:464-475.
16. Leong, D. P. et al. Cardiovascular risk in men with prostate cancer: insights from the RADICAL PC study. *J Urol*, 2020, 203:1109-1116.
17. Levine, G. N. et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation*, 2010, 121: 833-840.
18. Sun, L. et al. Assessment and management of cardiovascular risk factors among us veterans with prostate cancer. *JAMA Netw Open*, 2021, 4: e210070.
19. George, G. et al. Risk of cardiovascular disease following gonadotropin-releasing hormone agonists vs antagonists in prostate cancer: real-world evidence from five databases. *Int J Cancer*, 2021, 148: 2203-2211.
20. Nead, K. T. et al. Association of androgen deprivation therapy and thromboembolic events: a systematic review and meta-analysis. *Urology*, 2018, 114: 155-162.
21. Ehdai, B. et al. Androgen deprivation and thromboembolic events in men with prostate cancer. *Cancer*, 2012, 118: 3397-3406.



Firmagon® - degarelix. **USO ADULTO. APRESENTAÇÃO COMERCIAL:** Solução injetável de 120 mg em embalagens com 2 frascos ampola de pó liofilizado e solução injetável de 80 mg em embalagens com 1 frasco ampola de pó liofilizado, mais diluentes, seringas e agulhas para a injeção. **INDICAÇÕES:** Tratamento de pacientes adultos do sexo masculino com câncer de próstata avançado sensível à privação androgênica. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da formulação, crianças e mulheres. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Prolongamento do intervalo QT nos ECGs; elevação dos níveis de transaminase hepática; pacientes com comprometimento renal grave; redução da densidade óssea e da tolerância à glicose; desenvolvimento ou agravamento da diabetes. **REAÇÕES ADVERSAS:** Rubor; eventos adversos no local da injeção; anemia; aumento do peso; insônia; tontura; enxaqueca; diarreia; náusea; aumento das transaminases hepáticas; hiperidrose; erupção; dor musculoesquelética e desconforto; ginecomastia; atrofia testicular; disfunção erétil; calafrios; pirexia; astenia; fadiga; sintomas “flu-like”. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E COM EXAMES LABORATORIAIS:** Os resultados dos testes das funções pituitárias e gonadais podem alterar; valores acentuadamente anormais de transaminase hepática, potássio, creatinina e ureia; redução acentuada nos valores hematológicos, hematócritos e hemoglobina; alterações nas medições de ECG. **POSOLOGIA:** A dose inicial é de 240 mg administrados com duas injeções subcutâneas de 120 mg cada. A dose de manutenção de 80 mg é administrada com uma injeção subcutânea mensal. Dispensa o uso de antiandrogênio como proteção contra “flare”. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Material de uso exclusivo à classe médica. Para informações completas, consultar a bula do produto. Informações adicionais disponíveis aos profissionais de saúde mediante solicitação. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** Reg. MS: 1.2876.0017. Farm. Resp.: Silvia Takahashi Viana – CRF/SP 38.932. Laboratórios Ferring Ltda. – Praça São Marcos, 624 – 05455-050 - São Paulo - SP / CNPJ: 74.232.034/0001-48. SAC: www.ferring.com.br - 0800 772 4656 (Versão 3)

CONTRAINDICAÇÕES: Firmagon® está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da formulação, assim como em mulheres e crianças. **Interações medicamentosas:** Nenhum estudo formal de interação medicamento-medicamento foi realizado.

Acesse nosso site: www.ferring.com.br



70.040.100
BR-FN-2300003 - Agosto/23

Laboratórios Ferring Ltda.
Praça São Marcos, 624 • 05455-050
(11) 3024.7500 • São Paulo • SP • sacbr@fering.com



FALE FERRING
0800 772 4656

