

Câncer de próstata resistente à castração não metastático: uma revisão integrativa

Prostate cancer resistant to non-metastatic castration: an integrative review

DOI:10.34117/bjdv6n11-250

Recebimento dos originais: 03/10/2020

Aceitação para publicação: 12/11/2020

Lorena Coelho Neves Silva

Graduanda em Medicina

Faculdade Presidente Antônio Carlos- FAHESA-ITAPC PALMAS

Quadra 202 Sul, Rua NS B, Conjunto 02, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77001-036

E-mail: lorena_neves1000@hotmail.com

João Francisco Maranhão Silva

Graduando em Medicina

Faculdade Presidente Antônio Carlos- FAHESA-ITAPC PALMAS

Quadra 202 Sul, Rua NS B, Conjunto 02, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77001-036

E-mail: joaofranciscomar@hotmail.com

Fernanda Macedo Moraes

Graduanda em Medicina

Faculdade Presidente Antônio Carlos- FAHESA-ITAPC PALMAS

Quadra 202 Sul, Rua NS B, Conjunto 02, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77001-036

E-mail: femacedomoraes@hotmail.com

Giovanna Fernando Pereira Falavigna

Graduanda em Medicina

Faculdade Presidente Antônio Carlos- FAHESA-ITAPC PALMAS

Quadra 202 Sul, Rua NS B, Conjunto 02, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77001-036

E-mail: giovanna.falavigna@hotmail.com

Areta Agostinho Rodrigues de Souza

Doutora em Ciências de Patologia

Faculdade Presidente Antônio Carlos- FAHESA-ITAPC PALMAS

Quadra 202 Sul, Rua NS B, Conjunto 02, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77001-036

E-mail: areta.agostinho@gmail

RESUMO

O objetivo geral deste artigo é realizar uma revisão integrativa a fim aprimorar o conhecimento científico sobre os guidelines disponíveis para o manejo câncer de próstata resistente à castração não metastático

A problemática da pesquisa aborda qual o consenso sobre o tratamento do câncer de próstata resistente à castração não metastático. A metodologia utilizada para confecção deste estudo foi a revisão integrativa, onde o mesmo foi feito com base nas seis características desse tipo de revisão, de forma que se iniciou com a pergunta norteadora do estudo, formulando o problema de pesquisa. A partir da análise dos estudos, pôde-se inferir que as recomendações devem ser vistas como um guia para a conduta clínica, onde profissional médico deve tomar a decisão final sobre a estratégia de tratamento

mais adequada, que pondere os benefícios e malefícios que esta pode acarretar, levando em conta comorbidades prévias do paciente.

Palavras-chave: Pacientes, Câncer de Próstata, Castração Não Metastático.

ABSTRACT

The general objective of this article is to carry out an integrative review in order to improve scientific knowledge on the available guidelines for the management of non-metastatic castration-resistant prostate cancer. The research problem addresses the consensus on the treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer. The methodology used for the preparation of this study was the integrative review, where it was done based on the six characteristics of this type of review, so that it started with the guiding question of the study, formulating the research problem. From the analysis of the studies, it was possible to infer that the recommendations should be seen as a guide for clinical conduct, where the medical professional must make the final decision on the most appropriate treatment strategy, considering the benefits and harms that this can entail, taking into account the patient's previous comorbidities.

keywords: Patients, Prostate cancer, Non-Metastatic Castration.

1 INTRODUÇÃO

Define-se o câncer de próstata resistente à castração não metastático (CPRCNM) quando há progressão bioquímica, radiológica ou clínica da doença, em pacientes tratados com a terapia de privação androgênica (TPA) (NOGUEIRA et al, 2016), e que apresentam níveis séricos de castração da testosterona (<50 ng/dL), onde a maioria da progressão desses homens será identificada inicialmente devido ao aumento do PSA (antígeno prostático específico) sérico¹. Vale ressaltar que a presença do CPRCNM não implica que a doença seja totalmente independente de andrógenos e resistente a outras terapias direcionadas ao bloqueio da estimulação androgênica.

Os pacientes com CPRCNM representam um grupo heterogêneo, e a progressão do PSA em homens que recebem TPA pode refletir a recorrência da doença metastática; somente locorregional, sem doença óssea ou órgãos viscerais; ou limitado apenas a um aumento do PSA, sem nenhum achado radiográfico demonstrável, estando presente somente a progressão bioquímica. Esse grupo diagnosticado com CPRCNM em um momento em que a única manifestação de doença progressiva é um aumento no nível sérico de PSA, sem progressão demonstrável da doença radiográfica envolvendo órgãos específicos, são considerados como CPRC não metastáticos¹.

Considerando a temática abordada o presente artigo tem como problema: qual o consenso sobre o tratamento do câncer de próstata resistente à castração não metastático? Nesse sentido, sabe-se que o câncer de próstata não metastático é o segundo tipo de câncer mais comum, e a quinta principal causa de mortes por câncer. No Brasil, é também o segundo câncer mais comum entre os homens, perdendo apenas para os cânceres de pele não-melanoma².

A pesquisa justifica-se ao destacar os fatores socioculturais, que abrangem estereótipos de crenças, gênero, e valores que “afirmam” a masculinidade, têm sido considerados as barreiras da inserção de indivíduos do sexo masculino nos exercícios de cuidado em saúde. Portanto, a falta de conhecimento por parte da sociedade com relação às peculiaridades do câncer de próstata não metastático e aos modos mais rigorosos de tratamento, como por exemplo a castração química, foram os motivos que fizeram com que este tema fosse escolhido.

Cenário este que é agravado pelo fato de que o paciente com CPRCNM geralmente apresenta um prognóstico pior, com um risco considerável de deterioração da qualidade de vida e uma mortalidade elevada². Apesar da implementação de políticas que promovam o diagnóstico em estágios mais precoces, que visam o rastreamento e maior conscientização da população acerca da doença, estima-se que cerca de 20% dos pacientes com câncer de próstata não metastático são diagnosticados ou evoluem para fase avançada, sem possibilidade de terapia curativa³.

Posto isto, permanece o desafio no diagnóstico e tratamento na entidade abordada. Por sua clínica insidiosa, somente as formas de rastreio e suspeição médica precoce, além da disponibilidade atual de métodos diagnósticos, poderão alcançar bons resultados e evitarão as complicações fatais dessa entidade, assim como reduzirão impactos socioeconômicos. Sabendo desse cenário, há necessidade de explorar e discutir os possíveis tratamentos e peculiaridades dessa afecção que carece de melhores protocolos e definições em seu manejo.

O objetivo geral deste trabalho é realizar uma revisão integrativa a fim aprimorar o conhecimento científico sobre os guidelines disponíveis para o manejo câncer de próstata resistente à castração não metastático. Os objetivos específicos consistem em: selecionar artigos que se relacionem ao manejo e características do câncer de próstata resistente à castração não metastático através das bases de dados Lilacs, BVS-Bireme, Uptodate, Scielo e Google Acadêmico; sistematizar as informações coletadas nas pesquisas e descrever dos artigos pesquisados e suas conclusões.

2 MÉTODO

2.1 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Este estudo, de acordo com a resolução nº466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), é dispensado de submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), cujos aspectos éticos serão seguidos pelos pesquisadores. De modo que não envolve pesquisa em prontuários médicos e nem pacientes, somente consulta à obras e publicações de cunho científico.

2.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este estudo é dispensado do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme o CNS.

2.1.1 Explicação das responsabilidades do pesquisador e da instituição

Para a confecção deste estudo, seus respectivos pesquisadores empenham-se em adotar concepções éticas e morais, onde o único propósito é contribuir com o aprimoramento de conhecimento científico, no intuito de promover a divulgação dos dados colhidos.

2.3 NATUREZA DA PESQUISA

Utiliza-se a revisão integrativa como metodologia para confecção do presente estudo, onde o mesmo foi feito com base nas seis características desse tipo de revisão, de forma que se iniciou com a pergunta norteadora do estudo, formulando o problema de pesquisa.

2.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A apuração de informações se deu através de plataformas eletrônicas de pesquisa, como Lilacs(*Latin American and Caribbean Health Sciences*), BVS-Bireme, Uptodate, Scielo e Google Acadêmico, utilizando-se as palavras-chaves “prostatecancer” e “resistant” e “castration” e "non-metastatic" e "asymptomatic" (“câncer de próstata” e “resistente” e “castração” e "não metastático" e "assintomático"), selecionando estudos entre os anos de 2015 e 2020, que incluíram artigos de caráter observacional, narrativo e publicações de jornais e revistas, de modo que foram usados mecanismos para dificultar vieses na pesquisa, a fim que levantar estudos que abordem apenas o CPRCNM, verificando manualmente as referências dos mesmos.

2.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Entre os critérios de inclusão encontram-se:

- Obras acessíveis nas plataformas de pesquisas conforme os descritores supracitados;
- Publicações redigidas principalmente nos idiomas inglês e português;
- Publicações como obras/artigos, periódicos e revistas, cuja temática envolva o câncer de próstata resistente à castração não metastático;
- Obras publicadas entre 2015 e 2020, com disponibilidade de versão integral, com relevância científica.

2.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Como critérios de exclusão, as publicações descartadas apresentavam metodologias inadequadas, possuíam ano de publicação diferente do requerido, não retratavam o assunto de interesse, representaram relatos de caso, editoriais, resumos de congressos, artigos de opinião, ou partes de livros e/ou o seu acesso integral não estava disponível.

2.7 EXTRAÇÃO DOS ARTIGOS

Foram utilizadas duas tabelas para a coleta e tabulação dos artigos utilizados, sendo que uma descreve a quantidade de artigos que foram encontrados através das palavras-chaves nos bancos de dados online, e a outra contempla a verificação dos autores, referências e opinião dos autores deste estudo.

2.8 ANÁLISE CRÍTICA DE RISCOS E BENEFÍCIOS

Os riscos que podem ocorrer se relacionam, sobretudo, à possibilidade de se obter uma pequena quantidade de dados colhidos, uma vez que os critérios de exclusão e inclusão adotados podem interferir nesse processo.

3 MÉTODOS

Esta revisão sistemática seguiu a estrutura sugerida pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* do modelo PRISMA, que consiste em uma lista de verificação de 27 itens e um fluxograma de 4 etapas, visando na sistematização transparência e redução da tendência de análise de dados para tornar esta pesquisa de alta qualidade.

3.1 LEVANTAMENTO DOS ARTIGOS

Através dos bancos de dados Lilacs, BVS-Bireme, Uptodate, Scielo e Google Acadêmico, foram identificados 1.671 artigos, onde selecionou-se 156 artigos, que após estratégias de refinamento nas buscas, totalizou uma quantidade de 30 artigos, os quais foram analisados de forma integral, e 08 contemplaram os escolhidos para a confecção do estudo, sendo submetidos à interpretação dos autores, e também analisados para responder à pergunta norteadora aqui presente.

Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos em 04 etapas segundo modelo PRISMA

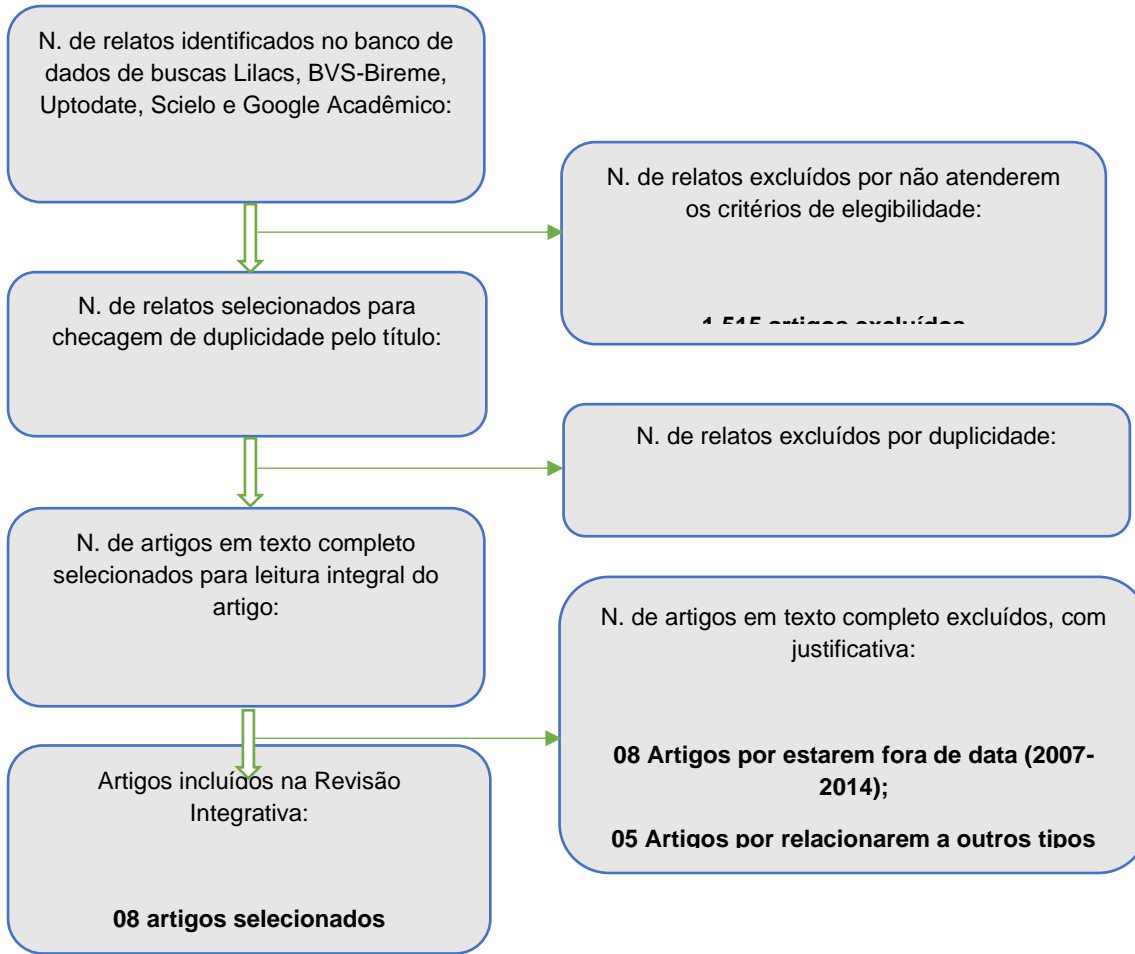


Tabela 01: Referências bibliográficas selecionadas nas ferramentas de busca SCIELO, GOOGLE ACADÊMICO, LILACS, BVS e UPTODATE, com o uso dos descritores selecionados. Brasil, 2020.

TERMOS DE BUSCA	SCIELO	GOOGLE ACADÊMICO	LILACS	BVS	UPTODATE
CÂNCER DE PRÓSTATA / RESISTENTE / CASTRAÇÃO	1	871	12	96	100
CANCER DE PROSTATA / RESISTENTE / CASTRAÇÃO / NÃO METASTATICO	0	404	2	5	13
CANCER DE PROSTATA / RESISTENTE / CASTRAÇÃO / NÃO METASTATICO / ASSINTOMÁTICO	0	165	0	0	2

Fonte: Autoria própria (2020).

Tabela 02: Quantidade total de artigos encontrados nas bases de dados utilizadas. Brasil, 2020.

BASE DE DADOS	QUANTIDADE
SCIELO	1
GOOGLE ACADÊMICO	1440
LILACS	14
BVS	101
UPTODATE	115
TOTAL	1671

Fonte: Autoria própria (2020).

Tabela 03: Organização da análise dos artigos por título, ano, base de dados e opinião do autor.

Nº	TÍTULO	ANO	BASE DE DADOS	OPINIÃO DO AUTOR
1	NCCN Guideline for Patients: Prostate Cancer	2019	BVS	De forma sistematizada, o artigo apresenta as características do CPRC, diferenciando cada categoria da doença.
2	Second brazilian consensus on the treatment of advanced prostate cancer - a SBOC-SBU-SBRT panel review	2019	BVS	O estudo contou com a opinião de inúmeros especialistas na área do câncer de próstata, firmando um panorama sobre melhor manejo do CPRC.
3	Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline	2018	BVS	Os autores, realizando uma revisão sistemática da literatura, criaram um guia para a abordagem e tratamento do CPRC.
4	Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer	2018	BVS	O artigo mostrou a eficácia, prós e contras do usa enzalutamida em pacientes com CPRC, através de estudos duplo-cegos e de amostras satisfatórias.
5	Câncer de Próstata Resistente à Castração: Definição e Tratamento Inicial	2016	GOOGLE ACADÊMICO	Os autores definem e descrevem o tratamento e particularidades do CPRC, fazendo um panorama da revisão de literatura disponível.
6	Overview of the treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC)	2020	UPTODATE	O artigo revisa as formas de tratamento do CRPC, fazendo apanhados dos dados mais atualizados disponíveis.
7	Castration-resistant prostate cancer: Treatments targeting the androgen pathway.	2020	UPTODATE	Os autores descrevem as opções do tratamento do CPRC em relação aos andrógenos, mostrando as opções mais atualizadas.
8	Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer.	2020	LILACS	O artigo evidenciou, após anos de estudo, a eficácia do uso da enzalutamida nos pacientes com CPRC não metastático, mostrando seus benefícios e efeitos colaterais.
	Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer.			

Fonte: Autoria própria (2020).

4 DISCUSSÃO

Os estudos utilizados encontram-se, sobretudo, na língua inglesa, publicados nos anos de 2016, 2018, 2019, e 2020. As principais revistas encontradas foram: *New England Journal of Medicine*, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*, *International Brazilian Journal of Urology*, *The Journal of Urology*, *Urologia* e *Uptodate*. Entre os estudos encontrados estão artigos científicos, guidelines e atualizações que contemplam e se relacionam ao CPRCNM.

Os níveis séricos de testosterona, quando se encontram abaixo de 50 ng/DL, mesmo com a terapia convencional de castração hormonal, pode-se considerar o câncer de próstata resistente à castração não metastático^{1,2,4,5}. E caso não ocorra progressão radiográfica demonstrável da doença envolvendo órgãos específicos, são considerados como CPRC não metastáticos, representando uma apresentação clínica relativamente comum e mais precoce da resistência à castração^{1,4}. De forma que Sasse et al (2019) defenderam que não há necessidade de se adicionar um antiandrogênio à terapia de privação de androgênio predominante para definir a resistência hormonal.

Nesse sentido, os pacientes com CPRC não metastático geralmente apresentam um prognóstico pior, com um risco considerável de deterioração de sua qualidade de vida e uma mortalidade elevada, uma vez que a doença nessa fase também é altamente heterogênea, com vários fenótipos, características biológicas e desfechos clínicos. Muitos mecanismos propostos explicam o desenvolvimento da resistência ao andrógeno, e as possíveis estratégias encontradas são discutidas a seguir, no intuito de superar esse problema^{1,2}. O objetivo do tratamento no CPRCNM é retardar significativamente a progressão para a doença metastática, mitigar os sintomas relacionados ao câncer e ao próprio tratamento, além de prolongar a sobrevida global^{4,6}.

De forma geral, houve uma concordância considerável em relação ao tratamento do CPRC não metastático, mesmo que este tópico envolva discussões e medicamentos novos no mercado. Recomenda-se realizar o tratamento com base em tratamentos sistêmicos prévios, local e extensão do envolvimento da doença, presença ou ausência de sintomas e no tempo de duplicação do PSA, que caso seja maior que dez meses, o paciente poderá ser acompanhado com observação contínua através de exames de imagem e laboratoriais, além de terapias hormonais secundárias. Em caso de uma duplicação em menos de 10 meses, os autores recomendam a apalutamida, enzalutamida, darolutamida, ou terapias hormonais secundárias^{1,4}.

Lowrance et al⁵, propõem que o padrão para os pacientes com alto risco de desenvolvimento de metástases é o tratamento com a TPA, associada à enzalutamida, ou apalutamida, com nível de evidência A, enquanto que o acompanhamento com a TPA somada ao monitoramento revelou evidência C. De forma que o tratamento com inibidores da síntese de androgênios de segunda geração,

como a abiraterona e a prednisona nos pacientes que não podem usufruir da opção padrão, revelou evidência nível C, onde Dawson e Leger¹ cita e recomenda o seguimento proposto por Lowrance et al⁵.

A grande maioria dessas recomendações se basearam nos estudos de Hussain et al⁶ recentemente, Sternberget al⁷ publicaram a fase 3 do estudo, onde a análise final do PROSPER revelou um risco de morte significativamente menor do que o placebo em homens com câncer de próstata não metastático resistente à castração e com níveis de PSA que aumentavam rapidamente e estavam recebendo privação de androgênio, com o uso da enzalutamida. De forma que o tempo para terapia antineoplásica subsequente, o tempo para a quimioterapia citotóxica e sobrevida livre de quimioterapia também foram maiores no grupo enzalutamida do que no grupo placebo.

Nesse contexto, a sobrevida livre de metástase mostrou ser um substituto para a sobrevida global entre pacientes com câncer de próstata não metastático clinicamente localizado, de risco intermediário e alto risco, podendo ser usada como desfecho significativo e como substituto potencial para a sobrevida global⁶. Onde o perfil de segurança da enzalutamida com terapia de privação de andrógenos foi semelhante, incluindo um aumento de quedas, fadiga, hipertensão e mortes por causas cardiovasculares⁷. As taxas de eventos cardiovasculares ajustadas à exposição foram ligeiramente mais altas no grupo da enzalutamida do que no grupo do placebo, devendo-se considerar se o risco aumentado de eventos adversos é aceitável antes de iniciar o tratamento⁵.

Apesar de Sasse et al (2019) definirem que em pacientes com CPRC não metastático em recidiva bioquímica, nenhuma terapia adicional é necessária, os resultados do estudo PROSPER e SPARTAN fez com que os autores alterassem eventualmente a opinião do consenso.

Sendo assim, Sternberget al² afirmam que o crescente número de evidências de que os inibidores de receptores de andrógenos não apenas atrasam o tempo de metástase, como também melhoram a sobrevida global entre homens com câncer de próstata não metastático e resistente à castração.

Já Lowrance et al⁵concluíram a partir do estudo SPARTAN que o uso da apalutamida em pacientes com CPRC não metastático possibilitou uma sobrevida média livre de metástase (SLM) de 40,5 meses contra 16,2 meses no grupo placebo. Além disso, o tempo para progressão sintomática e tempo para surgimento de metástases foram significativamente maiores com o uso da apalutamida em comparação com o placebo.

Enquanto em relação aos efeitos adversos, 10,6% dos pacientes que receberam apalutamida interromperam o tratamento, em comparação com 7,0% dos pacientes que receberam placebo. Entre eles incluem-se fadiga, hipertensão, erupção cutânea, diarreia, náusea, perda de peso, artralgia, quedas, fratura, tontura, hipotireoidismo, distúrbios de deficiência mental e convulsão, onde o grupo da apalutamida foi o mais afetado^{5,8}.

Apesar da comprovação de benefícios dos novos agentes terapêuticos em pacientes com CPRCNM apresentando progressão isolada nos níveis de PSA e sem evidência de doença metastática, ainda não se tem disponível um consenso definitivo, e o seguimento dos pacientes deve ser realizado através de exames bioquímicos, como PSA e fosfatase alcalina, de imagem, como a cintilografia, a tomografia computadorizada ou ressonância magnética e avaliação clínica, individualizando a triagem de metástases nesses pacientes, a depender do tempo de duplicação dos níveis de PSA e de seu contexto geral^{1,2,3,4,8}.

5 CONCLUSÃO

O CPRCNM não metastático, assim como outras afecções, deve ser tratado a partir da individualização de cada paciente, compreendendo seu cenário clínico, contemplando parâmetros bioquímicos e radiológicos, com o objetivo de alcançar melhora sobrevida e da qualidade de vida do indivíduo. A partir da análise dos estudos, pôde-se inferir que as recomendações devem ser vistas como um guia para a conduta clínica, onde profissional médico deve tomar a decisão final sobre a estratégia de tratamento mais adequada, que pondere os benefícios e malefícios que esta pode acarretar, levando em conta comorbidades prévias do paciente.

Portanto, convém que haja continuação de estudos acerca do uso dos inibidores de receptores de androgênios no tratamento do CPRC não metastático, visto que existem lacunas em relação ao manejo dessa entidade clínica. Além disso, ao realizar revisões como esta, é possível avaliar de forma mais facilitada os potenciais benefícios, disponibilidade e eventos adversos, no intuito de aprimorar o status desse paciente.

REFERÊNCIAS

- [1] DAWSON, Nancy A.; LEGER, Paul. Overview of the treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC). **Uptodate (Internet)**, 2020 Mar 31. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-castration-resistant-prostate-cancer-crpc?search=cancer%20de%20prostate%20resistant%20castrate&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em 1 de Junho de 2020.
- [2] SASSE, A. D.; DOS REIS, R. B.; NOGUEIRA, L. M. *et al.* Second brazilian consensus on the treatment of advanced prostate cancer - a SBOC-SBU-SBRT panel review. **Int Braz J Urol.**, Porto Alegre, v. 45, n.3, p. 449-458, Mai-Jun 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6786127/>>. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0798. Acesso em 01/06/2020.

[3] NOGUEIRA, Lucas *et al.* Câncer de Próstata Resistente à Castração: Definição e Tratamento Inicial. **Urominas**, Nova Lima, v. 3, n. 9, p. 22-25. Disponível em: <<http://urominas.com/wp-content/uploads/2016/12/Artigo-4.pdf>>. Acesso em 01/06/2020.

[4] NCCN – National Comprehensive Cancer Network. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology**. (NCCN Guideline®) Prostate Cancer. Version 4.2018. 2018. Available from: <<https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/prostate-patient.pdf>>. Acesso em 01/06/2020.

[5] LOWRANCE, William T. et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline Amendment 2018. **The Journal of urology**, v. 200, n. 6, p. 1264-1272, 2018. Disponível em: <<https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2018.07.090>>. Acesso em 01/06/2020.

[6] HUSSAIN, M.; FIZAZI, K.; SAAD, F. *et al.* Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. **N Engl J Med**, United Kingdom, v. 378, n. 26, p. 2465-2474, 2018. doi:10.1056/NEJMoa1800536.

[7] STERNBERG, Cora N. et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. **N Engl J Med**, United Kingdom, v. 382, n. 23, p. 2197-2206, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2003892.

[8] DAWSON, Nancy A.; RYAN, Charles J. Castration-resistant prostate cancer: Treatments targeting the androgen pathway. **Uptodate (Internet)**, 2020 Mai 4. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/castration-resistant-prostate-cancer-treatments-targeting-the-androgen-pathway?search=cancer%20de%20prostate%20resistant%20castrate&topicRef=6937&source=see_link>. Acesso em 1 de Junho de 2020