

ARTIGO COMENTADO

CASTRAÇÃO EM PACIENTES COM **CÂNCER** **DE PRÓSTATA**

Dr. Elge Werneck Araújo Júnior
CRM: SP 119351

CASTRAÇÃO EM PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:
Redefining Clinically Significant Castration Levels in Patients With Prostate Cancer Receiving Continuous Androgen Deprivation Therapy

Autores: **Morote J., Orsola A., Catalán R. e colaboradores**

Instituição: **Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Espanha**

Fonte: **Journal of Urology 178(4): 1290-1295, Out 2007**

Os escapes hormonais de testosterona em pacientes submetidos a castração química por câncer de próstata têm implicações clínicas na elevação dos níveis do antígeno prostático específico. O limite de concentração plasmática de testosterona com impacto clínico nesses pacientes poderia ser de 32 ng/dL.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS ●●●

A privação androgênica é a terapia sistêmica de escolha para os pacientes com câncer de próstata avançado, já que existem evidências de que esse tipo de neoplasia é dependente dos andrógenos. Nos últimos vinte anos, a castração cirúrgica foi substituída pelo uso de agonistas do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LH-RH, *luteinizing hormone releasing hormone*), os quais são eficazes e bem tolerados no tratamento do câncer de próstata. Diversos fármacos agonistas do LH-RH se mostraram tão eficazes quanto a orquiectomia bilateral, e ainda evitam o aumento dos eventos tromboembólicos associados aos estrógenos. O objetivo da castração cirúrgica ou química é diminuir os níveis de testosterona, uma vez que é sabido que a supressão androgênica ineficaz está associada à maior mortalidade por câncer de próstata. Tradicionalmente, considera-se que existe resposta aos agonistas do LH-RH quando os níveis de testosterona estão abaixo de 50 ng/dL, porém, como não existem evidências de que esses níveis sejam clinicamente benéficos, atualmente se redefiniu a castração como a presença de níveis de testosterona abaixo de 20 ng/dL. Os autores afirmam que o valor de 50 ng/dL se baseia em métodos antigos de do-

sagem e que os métodos de análise automática permitem determinar mais adequadamente os níveis de testosterona. Um estudo que avaliou os níveis plasmáticos médios de testosterona em 35 indivíduos com câncer de próstata submetidos à orquiectomia bilateral, encontrou o valor de 15 ng/dL (intervalo de confiança [95%]: 12 a 17 ng/dL, com variação de 10 a 30 ng/dL), motivo pelo qual os autores sugerem que 20 ng/dL seria o limite adequado para definir a castração.

Na maioria dos casos, são observados níveis de testosterona compatíveis com a castração após três ou quatro semanas de uso de agonistas do LH-RH, porém existe o risco de escape hormonal durante o tratamento, um fenômeno definido como aumento dos níveis de testosterona após a castração. Os escapes são indicadores de ineficácia da supressão, porém muitas vezes não são identificados pelos médicos, especialmente quando não é realizado o seguimento sistemático dos níveis hormonais. Ainda não se sabe com certeza se esses escapes afetam os resultados clínicos. O objetivo do presente estudo foi analisar a taxa de escape hormonal em pacientes tratados com agonistas de LH-RH durante três meses, considerando 20 ng/dL e 50 ng/dL como valores-limites de supressão.

MATERIAIS E MÉTODOS ●●●

Foram incluídos 73 pacientes com diagnóstico histológico de câncer de próstata tratados durante três meses com agonistas do LH-RH, seguidos por pelo menos um ano com, no mínimo, três dosagens dos níveis plasmáticos de testosterona. Em nenhum dos casos havia metástase. Em cinquenta pacientes, o primeiro tratamento foi a privação androgênica, enquanto nos demais pacientes a primeira medida foi a prostatectomia radical, sendo a privação androgênica um tratamento adjuvante por progressão dos níveis de antígeno prostático específico (PSA, *prostate specific antigen*), invasão das vesículas seminais ou gânglios positivos. Todos os indivíduos receberam 50 mg/dia de bicalutamida duas semanas antes do início do tratamento com agonistas do LH-RH (28 pacientes continuaram recebendo bicalutamida durante a administração dos agonistas). Após essas duas semanas, foi realizada a administração dos agonistas do LH-RH de longa duração, medida que era repetida a cada noventa dias. A média de tempo de seguimento após a privação androgênica foi de 54,1 meses (variação: 13 a 240 meses), e durante esse período foram observados 41 eventos de progressão independente dos andrógenos (PIA), definida como o aumento dos níveis de PSA em três dosagens consecutivas. Foram determinados os níveis de testosterona a cada seis meses, junto com o PSA de controle. Foi considerado escape hormonal o aumento dos níveis de testosterona acima de 20 ng/dL. Os pacientes foram classificados em três grupos, de acordo com os resultados das três dosagens de testosterona: < 20 ng/dL (grupo 1), escape hormonal entre 20 e 50 ng/dL (grupo 2) ou escape hormonal > 50 ng/dL (grupo 3). A análise estatística foi realizada pelos testes qui-quadrado, Mann-Whitney, log rank, curva de Kaplan-Meier e modelo de regressão multivariada de Cox.

RESULTADOS ●●●

Em 33 pacientes, as dosagens de testosterona foram menores que 20 ng/dL, enquanto em 23 dos participantes pelo menos uma dosagem esteve entre 20 e 50 ng/dL; em dezoito pacientes foi observado pelo menos um nível plasmático acima de 50 ng/dL. O resultado das três dosagens foi maior que 50 ng/dL (54,5 e 115,4 ng/dL) em três pacientes. A classificação de Gleason e a presença de escapes hormonais > 50 ng/dL foram as variáveis relacionadas com a sobrevida livre de PIA ($p = 0,0096$ e $p = 0,054$, respectivamente). Estabelecendo-se o limite de 20 ng/dL para escape hormonal, não foi observada relação entre o escape e a sobrevida livre de PIA. A análise de regressão multivariada de Cox mostrou que os escapes hormonais acima de 50 ng/dL foram o único fator preditor de sobrevida livre de PIA ($p = 0,008$, risco relativo [RR] = 2,8; IC 95%: 1,3 a 5,9).

A sobrevida livre de PIA foi de 106 meses (IC 95%: 97 a 115) no grupo 1, noventa meses (IC 95%: 73 a 108) no grupo 2 e 72 meses (IC 95%: 33 a 111) no grupo 3. O menor valor-limite dos níveis de testosterona que permitiu

diferenciar significativamente os grupos quanto à sobrevida livre de PIA foi de 32 ng/dL ($p = 0,0258$); quando os níveis de testosterona estiveram abaixo desse valor, a média de sobrevida livre de PIA foi de 137 meses (IC 95%: 104 a 170), em comparação com 88 meses (IC 95%: 55 a 121) nos pacientes com algum escape hormonal acima de 32 ng/dL ($p < 0,03$). Não foi observada relação significativa entre o tratamento com bicalutamida e a incidência de escapes hormonais (a taxa foi de 75,6% nos pacientes que receberam esse fármaco além dos agonistas do LH-RH, em comparação com 75,0% nos pacientes tratados apenas com agonistas; $p = 0,957$). Entretanto, quando se utilizou o limite de 50 ng/dL de testosterona, a média de sobrevida livre de progressão do PSA foi de 115 meses (IC 95%: 53 a 172) e 32 meses (IC 95%: 19 a 45) quando utilizadas ambas as terapias ou apenas agonistas do LH-RH, respectivamente ($p = 0,0249$). Quando se considerou o limite de 32 ng/dL, a média de sobrevida livre de PIA foi de 98 meses (IC 95%: 57 a 138) e 63 meses (IC 95%: 39 a 87) nos participantes tratados com ambos os fármacos ou com apenas o agonista, respectivamente ($p = 0,3350$). Nos pacientes nos quais foram observados escapes hormonais acima de 32 ng/dL, a média de sobrevida foi de 126 meses (IC 95%: 86 a 167) e 104 meses (IC 95%: 77 a 132), respectivamente, conforme o tratamento realizado ($p = 0,2801$).

CONCLUSÕES ●●●

O presente estudo demonstrou que os escapes hormonais de testosterona em pacientes submetidos à castração química são frequentes e têm impacto clínico na progressão dos níveis de PSA. Os resultados sugerem que o limite de concentração plasmática com impacto clínico nesses pacientes parece ser 32 ng/dL, pois escapes acima desse nível estão associados à sobrevida livre de PIA significativamente menor. Quando foi considerado o limite tradicional de 50 ng/dL, observou-se que o bloqueio androgênico com bicalutamida e agonistas do LH-RH pode ser benéfico. Os autores enfatizam a importância do seguimento com dosagens dos níveis de testosterona após a privação androgênica, pois esses níveis têm impacto sobre o prognóstico e o procedimento poderia permitir a modificação da dose dos agonistas do LH-RH para que se atingissem níveis menores de testosterona.



Dr. Elge Werneck Araújo Júnior

CRM: SP 119351

Oncologista Clínico do Iamspe, Hospital Heliópolis e Clínica de Oncologia e Hematologia -CLIOH São Paulo
Membro Titular Da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

A supressão hormonal é considerada o pilar do tratamento do câncer de próstata, tanto nos casos de doença localmente avançada^{1,2} como em cenários de doença avançada³. Estas considerações foram originadas a partir de observações de Huggins *et al.*⁴, em que se identificou a testosterona como o principal responsável pelo estímulo tumoral prostático.

Tal achado norteou, a partir de então, o estudo da gênese do câncer prostático e dos tratamentos potencialmente aplicáveis à doença. Desde a castração cirúrgica de cães, com redução significativa do volume tumoral e queda dos valores de antígeno prostático específico (PSA), até o desenvolvimento de mecanismos supressores do eixo que leva à produção dos hormônios sexuais (análogos LH-RH), não houve um dado sequer que questionasse essa relação.

Amplamente estudado e utilizado na prática clínica, o PSA ainda desempenha papel importante no rastreamento do câncer de próstata, apesar de todas as considerações aplicadas sobre essa conduta. Enquanto o estudo europeu ERSPC⁵ mostrou redução de mortalidade específica no braço submetido ao screening com PSA (RR = 0,79), o estudo americano PLCO⁶ encontrou taxas de mortalidade por neoplasia prostática semelhantes entre o grupo controle e os rastreados com dosagens seriadas de PSA. Ainda assim, mesmo com essa falta de consenso, a sua utilização nesse cenário baseia-se no baixo custo, no amplo acesso e na chance aumentada de diagnóstico precoce.

Além de favorecer o rastreamento, o PSA é fundamental na estratificação de risco da doença inicial. Apesar da necessidade de melhor compreensão dos fatores de risco para a individualização terapêutica⁷, ele continua sendo uma ferramenta imprescindível na definição do melhor tratamento.

Embora reconheçamos essas utilidades, provavelmente a principal utilização do PSA, assim como de vários outros marcadores tumorais, encontra-se no se-

guimento do paciente e no acompanhamento da resposta aos tratamentos aplicados àquelas doenças recidivadas/avançadas. Mesmo com novas propostas de utilização de imagem como avaliação terapêutica (principalmente após o desenvolvimento de novos fármacos, como os inibidores da CYP-17), abrindo-se mão da mensuração isolada do PSA como definidor de conduta, essa dosagem seriada continua representando um parâmetro inequívoco de avaliação terapêutica. Considerando-se que 95% das neoplasias malignas de próstata expressam PSA, qualquer fator passível de interferência nesse resultado deve ser cautelosamente analisado e evitado.

Há várias causas para alterações dos valores de PSA, além da progressão do câncer: desde simples traumas locais até infecções gênito-urinárias, passando inclusive pelas elevações transitórias após o início do tratamento sistêmico da patologia (com o uso de análogos LH-RH). Entretanto, excluindo-se as causas não neoplásicas, mediante uma elevação desse marcador, estaria o paciente resistente à castração e, portanto, necessitaria de outra modalidade terapêutica?

Não necessariamente. E essa resposta parece de certa forma óbvia. Tal constatação passa pela confirmação de níveis suprimidos de testosterona. Entretanto, teriam os valores de PSA alguma influência da cinética da testosterona, mesmo que no momento da refratariedade à castração esta estivesse suprimida? Mais: teriam influência na sobrevida livre de progressão (recidiva bioquímica) possíveis oscilações dos níveis de testosterona durante o tratamento adjuvante?

Essas são algumas dúvidas que Morote *et al.* buscam esclarecer em sua publicação⁸. Com 73 pacientes alocados, todos com doença localizada e confirmada histologicamente, alguns submetidos a tratamento cirúrgico (n = 23) seguido por hormonioterapia adjuvante (n = 3) ou como terapêutica por recidiva bioquímica (n = 20), outros a tratamento concomitante definitivo radio-hormonioterápico (n = 50), buscou-se conhecer

a cinética da testosterona e as possíveis implicações nos valores de PSA.

Todos os pacientes foram submetidos à profilaxia de flair com bicalutamida 50 mg/dia, tendo recebido em seguida agonista LH-RH de longa duração (de noventa em noventa dias) por período variável de acordo com a indicação clínica. Com um seguimento médio de 54 meses associado a três dosagens semestrais de testosterona, houve 41 casos de progressão de PSA independente dos androgênios (confirmada por três dosagens seriadas, mensalmente). Em relação às medidas de testosterona, foi denominado rebote aquele quadro em que elevações séricas acima de 20 ng/mL foram confirmadas. Para interpretação, todos os pacientes foram subdivididos: aqueles com todas as medidas de testosterona abaixo de 20 ng/mL, os que apresentaram entre 20-50 ng/mL e ainda aqueles com ao menos uma dosagem acima de 50 ng/mL.⁸

Após tais estratificações, observou-se que:⁸

- 1) metade dos pacientes manteve níveis suprimidos de testosterona de forma permanente;
- 2) apenas três pacientes apresentaram elevações acima de 50 ng/mL.

Os resultados mostraram que, juntamente com o Score de Gleason ($p = 0,0096$), a ocorrência de rebote ($p = 0,0054$) foi a única variável relacionada com a redução da sobrevida livre de progressão de PSA independente de androgênio (PIA).⁸

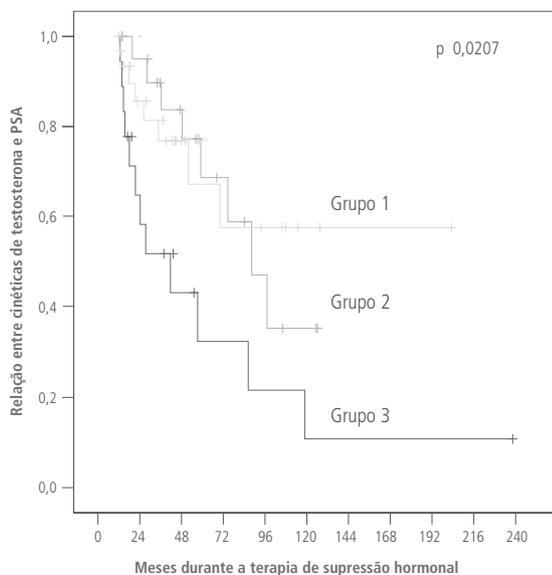


Figura 1 (Adaptado): sobrevida livre de elevação de PSA independente de andrógenos (livre de progressão) de acordo com variações dos níveis de testosterona. Grupo 1) todas as 3 dosagens de testosterona abaixo de 20 mg/ml; grupo 2) ao menos uma dosagem entre 20-50 mg/ml; grupo 3) ao menos uma dosagem acima de 50 ng/ml. Observem como a ocorrência de rebote de testosterona reduz o intervalo livre de progressão.⁸

Esses achados levaram à reanálise dos pacientes e de suas dosagens séricas de testosterona e PSA. A observação dos dados permitiu concluir que o valor mínimo de testosterona relacionado à diferença na PIA é 32 ng/mL. Assim, aqueles pacientes que tiveram as três medidas abaixo desse valor registraram sobrevida livre de progressão de 137 meses, contra 88 meses daqueles pacientes que apresentaram ao menos uma elevação de testosterona de 33 ng/mL ou mais. O uso de bicalutamida não alterou os resultados.⁸

Esses dados nos levam às seguintes dúvidas: 1) a redução da sobrevida livre de progressão pode indicar menor sobrevida global? 2) talvez ainda mais importante que a primeira questão seja saber se o diagnóstico de recidiva bioquímica ou resistência à castração está sendo feito de forma incorreta em alguns casos e, por isso, pacientes têm sido expostos a outras terapias precocemente?

Não há dados consistentes para responder a tais perguntas. O que a publicação em questão parece demonstrar com certa clareza (levando-se em consideração todas as limitações do estudo, principalmente pela amostra tão reduzida) é que a manutenção da supressão androgênica sem a ocorrência de rebote oferece ao paciente um intervalo consideravelmente maior livre de outras modalidades terapêuticas.⁸

Isto posto, e atentos ao fato de que até o presente momento a dosagem de PSA é o principal fator modificador de conduta no tratamento do câncer de próstata, é necessário entender melhor de que forma podemos evitar oscilações nesse valor, buscando reduzir intervenções desnecessárias e aumentando a estabilidade da doença.

Referências Bibliográficas:

1. J Clin Oncol. 2015;33(4):332.
2. N Engl J Med. 2009;360(24):2516.
3. J Clin Oncol. 2007;25(12):1596.
4. J Urol. 2002 Jul;168(1):9-12.
5. N Engl J Med. 2009;360(13):1320.
6. N Engl J Med. 2009;360(13):1310.
7. Can Urol Assoc J. 2012 Apr;6(2): 121-127.
8. The Journal of Urology; 2007(Oct): Vol 178, 129-1295.