

ARTIGO RESUMIDO

NADIR TESTOSTERONE WITHIN FIRST YEAR OF ANDROGEN-
DEPRIVATION THERAPY (ADT) PREDICTS FOR TIME TO
CASTRATION-RESISTANT PROGRESSION: A SECONDARY
ANALYSIS OF THE PR-7 TRIAL OF INTERMITTENT *VERSUS*
CONTINUOUS ADT

KLOTZ L., O'CALLAGHAN C., CROOK J. E COLABORADORES

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 33(10): 1151-1156, ABR 2015

COMENTADO POR:

Dra. Jéssica Ribeiro Gomes
CRM: SP 159784

Dr. Fábio A. B. Schutz
CRM: SP 114313

NADIR TESTOSTERONE WITHIN FIRST YEAR OF ANDROGEN-DEPRIVATION THERAPY (ADT) PREDICTS FOR TIME TO CASTRATION-RESISTANT PROGRESSION: A SECONDARY ANALYSIS OF THE PR-7 TRIAL OF INTERMITTENT *VERSUS* CONTINUOUS ADT

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIIC com base no artigo original:

Nadir Testosterone Within First Year of Androgen-Deprivation Therapy (ADT) Predicts for Time to Castration-Resistant Progression: A Secondary Analysis of the PR-7 Trial of Intermittent Versus Continuous ADT

Autores: **Klotz L., O'Callaghan C., Crook J. e colaboradores**

Instituição: **University of Toronto, Toronto, Canadá**

Fonte: **Journal of Clinical Oncology 33(10): 1151-1156, Abr 2015**

Nível plasmático de testosterona $< 0,7$ nmol/L durante o primeiro ano da terapia de supressão androgênica é o melhor preditor da duração da resposta em homens submetidos à terapia de supressão androgênica contínua na recorrência bioquímica após radioterapia definitiva ou de resgate após prostatectomia radical.

INTRODUÇÃO ●●●

Os homens com câncer de próstata avançado podem receber terapia medicamentosa de supressão androgênica (ADT) para manter os níveis plasmáticos de testosterona semelhantes aos alcançados com a castração cirúrgica (entre 0,7 e 1,7 nmol/L), objetivando a regressão da doença. Os análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (*luteinizing hormone-releasing hormone* [LHRH]) estão associados a uma resposta heterogênea dos níveis de testosterona, sendo que em algumas ocasiões a concentração deste hormônio está acima da ideal para ser considerada castração. Além disso, 13% dos pacientes eventualmente apresentam picos de testosterona acima de 1,7 nmol/L. Três pequenos estudos retrospectivos sugeriram que pacientes submetidos a terapia de supressão androgênica (ADT) contínua que atingiram níveis mais baixos de castração (testosterona $< 0,7$ nmol/L) tiveram uma maior sobrevivência e maior tempo até a progressão da doença. Porém, faltavam evidências de grandes estudos prospectivos.

A ADT intermitente consiste em interromper a terapia após um período de seis a nove meses de tratamento, o que permite que os níveis de testosterona e do antígeno prostático específico (PSA) aumentem até um limite, quando se reinicia a terapia.

O estudo PR-7 teve como objetivo demonstrar que a Terapia Intermitente não é inferior à contínua, com relação à sobrevivência global, em homens apresentando recidiva bioquímica não-metastática após radioterapia ou cirurgia seguida de radioterapia. Foram incluídos 1.386 pacientes, sendo que 690 receberam ADT intermitente e 696 receberam ADT contínua, todos eles seguidos por uma mediana de 6,9 anos. Permitiu-se a inclusão de pacientes que fizeram uso prévio de ADT, desde que ela tivesse sido interrompida um ano antes (ou mais) da inclusão; os níveis plasmáticos de testosterona deveriam estar acima de 5 nmol/L no momento da inclusão. No grupo de Terapia Intermitente, a recuperação total de testosterona ocorreu em 35% dos pacientes, e a recuperação de testosterona até o limite de entrada no estudo (isto é, > 5 nmol/L) ocorreu em 79%. A Terapia Intermitente forneceu possíveis benefícios de qualidade de vida com relação à função física, fadiga, problemas urinários, ondas de calor, libido e função erétil. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto às taxas de efeitos adversos e de sobrevivência global (a sobrevivência global foi de 8,8 anos no grupo intermitente e de 9,1 anos no grupo contínuo; *hazard ratio* [HR]: 1,02;

IC 95%: 0,86 a 1,21), com taxas cumulativas estimadas de morte relacionada à doença em 7 anos de 18% e 15%, respectivamente ($p = 0,24$).

O presente estudo teve como objetivo avaliar se um nadir de testosterona mais alto no primeiro ano de ADT se correlacionaria com um menor tempo para o desenvolvimento de câncer de próstata resistente à castração e sobrevida causa-específica inferior.

MÉTODOS ●●●

Os pacientes foram aleatoriamente designados a uma razão de 1:1 para os dois grupos de tratamento. A Terapia Contínua consistia em orquiectomia ou uso de agonista de LHRH, em combinação com um antiandrogênico não-esteroidal, com este último sendo administrado por no mínimo quatro semanas. A Terapia Intermitente consistiu em oito meses de uso de um agonista de LHRH e pelo menos quatro semanas de um antiandrogênico não-esteroidal, seguida por um tempo variável sem ADT. O reinício da ADT era determinado pelo aumento de PSA para 10 ng/mL ou para o valor basal caso < 10 ng/mL no início do estudo. Foi considerada resistência à castração a presença de três sucessivos aumentos nos níveis de PSA (com pelo menos um mês de intervalo) com o pico máximo de PSA > 4 ng/mL e/ou novos sinais clínicos da doença e com o nível de castração de testosterona (< 3 nmol/L ou 85 ng/dL) medido em até 1,5 meses (seis semanas) do evento de qualificação. Foram avaliadas a sobrevida global e a sobrevida relacionada à doença (inclusive a história clínica dos pacientes que evoluíram para óbito). Os pacientes foram agrupados conforme os níveis de testosterona plasmática: $\leq 0,7$; $> 0,7$ a $< 1,7$ e $\geq 1,7$ nmol/L. Foram avaliadas as seguintes variáveis: idade, pontuação ECOG (0 ou 1), escore de Gleason (< 7 , 7 ou > 7), antecedente de prostatectomia, níveis de PSA (3 a 15 vs. > 15 ng/mL) e tempo desde a radioterapia radical (1 a 3 anos vs. > 3 anos). A análise estatística foi feita pelo teste qui-quadrado, curvas de Kaplan-Meier, modelo de regressão de Cox e procedimento de ajuste de Hochberg; foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS ●●●

Dos 696 pacientes sob ADT contínua incluídos no presente estudo, 226 apresentaram resistência à castração após um tempo mediano de dez anos, com taxa de sobrevida livre de eventos em cinco anos de 69% (IC 95%: 65% a 72%). No primeiro ano, 93% dos pacientes realizaram três ou mais determinações da concentração plasmática de testosterona. Nadir de testosterona $\leq 0,7$; $> 0,7$ a $< 1,7$ e $\geq 1,7$ nmol/L ocorreu em 78%, 21% e 1% dos pacientes, respectivamente, e em 53%, 42% e 5% dos homens a mediana de testosterona esteve distribuída nessas três faixas, respectivamente; os níveis máximos de testosterona estiveram nessas faixas em 27%, 50% e 23%, respectivamente. O nadir de testosterona durante o primeiro ano se associou à idade ($p < 0,001$), sendo que níveis mais baixos foram observados nos indivíduos com maior idade. Foi observada diferença significativa no tempo decorrido até a resistência à castração entre as três categorias de níveis de testosterona ($p = 0,024$). Nos indivíduos cujo nadir de testosterona não foi $\leq 0,7$ nmol/L, houve maior probabilidade de ocorrer resistência (HR: 1,62; IC 95%: 1,20 a 2,18 na segunda categoria e HR: 1,90; IC 95%: 0,778 a 4,70 na terceira). A mediana de testosterona $> 0,7$ nmol/L associou-se ao maior risco de resistência (HR: 1,34; IC 95%: 1,04 a 1,75 no segundo grupo e HR: 1,97; IC 95%: 1,18 a 3,26 no terceiro; $p = 0,01$). A presença de picos de testosterona com níveis máximos acima de 0,7 nmol/L foi associada à tendência de maior progressão até a resistência na segunda

categoria (HR: 1,13; IC 95%: 0,83 a 1,55) e à taxa significativamente maior no terceiro grupo (HR: 1,59; IC 95%: 1,12 a 2,21; $p = 0,03$).

Quanto à sobrevida relacionada à doença, o nadir de testosterona $> 0,7$ nmol/L foi associado à probabilidade significativamente maior de óbito (HR: 2,08; IC 95%: 1,28 a 3,38 com níveis de 0,7 a 1,7; e HR: 2,93; IC 95%: 0,70 a 12,30 com níveis $\geq 1,7$ nmol/L). Níveis máximos de testosterona $\geq 1,7$ nmol/L também foram um fator de risco para a mortalidade por câncer de próstata ($p = 0,024$). O tempo transcorrido desde o surgimento de resistência até o óbito foi menor nos indivíduos com nadir de testosterona $\geq 1,7$ nmol/L, em comparação com o tempo dos outros grupos (HR: 2,8; IC 95%: 1,15 a 8,86). Os níveis basais de PSA e o escore de Gleason > 7 apresentaram correlação com o tempo até a ocorrência de resistência. Esses fatores, assim como a idade, também se correlacionaram com a sobrevida relacionada ao câncer.

Para a comparação, no grupo de Terapia Intermitente foi realizada uma análise da relação entre a testosterona sérica nos primeiros 8 meses de ADT. A distribuição do nadir de testosterona mediano e máximo foi semelhante. Uma correlação semelhante foi encontrada entre o tempo até resistência à castração e o nível mediano de testosterona ($p = 0,03$; dados não mostrados). Não houve correlações entre os níveis de testosterona sérica mínimos e máximos e o tempo até a resistência a castração ou a sobrevida causa-específica. Essa falta de correlação no grupo intermitente provavelmente reflete a alta heterogeneidade do grupo com relação à duração dos intervalos sem tratamento, número de ciclos e índice de recuperação de testosterona durante o período sem tratamento.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES ●●●

O presente estudo demonstrou que, durante a ADT, os níveis de testosterona no primeiro ano de tratamento apresentam correlação com a ocorrência de resistência à castração. Em muitos pacientes que recebem agonistas do LHRH, a supressão da testosterona não é completa, em comparação com a castração cirúrgica, e níveis maiores de testosterona demonstraram estar associados à pior sobrevida. Os autores concluem que níveis plasmáticos de testosterona $\leq 0,7$ nmol/L durante o primeiro ano de ADT são preditores de maior duração da resposta terapêutica em homens submetidos à ADT contínua após falha bioquímica com outros tratamentos.

Por outro lado, permanece a aparente contradição dos dados atuais com os achados anteriores ao estudo PR-7 que não mostram diferença na sobrevida entre os grupos de Terapia Intermitente e Terapia Contínua.

Independente dessa aparente contradição, as implicações clínica desses achados são significativas. Pacientes iniciando ADT devem ter seus níveis de testosterona e PSA monitorados regularmente durante o primeiro ano de tratamento. A testosterona deve ser avaliada antes de cada injeção de LHRH para garantir uma resposta sustentada durante o intervalo de dosagem. Não atingir testosterona $< 0,7$ nmol/L durante ADT com dosagens sucessivas no primeiro ano, indica que a troca de tratamento deve ser considerada (seja para outro agonista de LHRH, para um antagonista, ou para orquiectomia bilateral). Também é plausível que um antiandrogênico, associado ao agonista de LHRH, possa compensar os altos níveis de testosterona, conforme sugerido por Morote *et al.*, entretanto, isso ainda não foi comprovado.



Dra. Jéssica Ribeiro Gomes, MD

CRM - SP 159784

Médica residente-chefe de oncologia clínica do Hospital São José e da Unidade São Joaquim do Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes da Beneficência Portuguesa de São Paulo - SP



Dr. Fábio A. B. Schutz, MD

CRM - SP 114313

Oncologista clínico do Hospital São José e coordenador do serviço de oncologia clínica da Unidade São Joaquim do Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes da Beneficência Portuguesa de São Paulo - SP

A monitorização do antígeno prostático específico (PSA) após o tratamento do câncer de próstata localizado, frequentemente conduz à identificação de pacientes com elevação isolada de PSA. Os estudos mostram que cerca de 30% dos pacientes submetidos à prostatectomia ou à radioterapia para o tratamento do câncer de próstata localizado podem apresentar recorrência bioquímica em dez anos.^{1,2}

O tratamento da recorrência bioquímica pode incluir radioterapia ou cirurgia de resgate, terapia de supressão androgênica (ADT) ou mesmo observação. O tempo para o início do tratamento ainda é um tema controverso, especialmente no caso da ADT. Estudos demonstram que a análise de fatores prognósticos, como o tempo de duplicação do PSA, o escore de Gleason e o estadiamento patológico, deve ser levada em consideração.³ Dessa forma, tenta-se evitar o excesso de tratamento em pacientes assintomáticos (com seus efeitos colaterais associados), ao mesmo tempo em que se procura evitar o atraso demorado da terapia, sob o risco de evolução do quadro para doença metastática de alto volume e sintomática, com piora do prognóstico e da qualidade de vida.

Em pacientes com doença metastática, estudos sugerem que o tratamento precoce pode ser benéfico, com aumento de sobrevida câncer-específica ($p = 0,001$) e redução das taxas de complicações ósseas e urológicas ($p < 0,001$).⁴ Não se sabe se o mesmo se aplica à recorrência bioquímica isolada. O estudo de fase III TOAD comparou o tratamento imediato com o tardio em que foi adotada a ADT em 293 pacientes com recorrência bioquímica. Em um seguimento de cinco anos, embora tenha sido observado ganho de sobrevida a favor da terapia imediata na avaliação inicial não ajustada ($p = 0,047$), isso não se confirmou ao ser realizada a análise ajustada para fatores prognósticos (HR: 0,54; IC 95%: 0,27 - 1,06; $p = 0,07$).⁵ Esse dado ratificou o maior estudo observacional da base de dados do CaPSURE (*Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor*), que avaliou 2.012 homens com elevação de PSA e em cujos resultados não foi observada diferença de sobrevida global ou câncer-específica entre os tratamentos imediato e tardio, quando ajustado para fatores prognósticos (71,6% e 90% em dez anos, respectivamente, para ambos os grupos).⁶

Estudos retrospectivos sugerem maior sobrevida e tempo para progressão ao se alcançarem menores níveis séricos de testosterona.^{7,8} Uma análise *post hoc* do estudo randomiza-

do de fase III PR-7, publicada recentemente, revelou a relação entre o nadir de testosterona e a sobrevida câncer-específica.⁹ O estudo original randomizou 1.386 pacientes para ADT intermitente *versus* contínua na recorrência bioquímica após radioterapia definitiva ou de resgate após prostatectomia radical. Esse estudo atingiu os critérios de não inferioridade, com sobrevida global mediana semelhante entre os braços (8,8 *versus* 9,1 anos; HR: 1,02; IC 95%: 0,86 - 1,21). Os pacientes na terapia intermitente tiveram ganho quando foram avaliados quesitos como fadiga, problemas urinários, fogachos, libido e função erétil.¹⁰

A análise do nadir de testosterona baseada nesse estudo avaliou o benefício de obter maiores reduções dos níveis séricos de testosterona para valores inferiores a 0,7 nmol/L (20 ng/dL) durante o primeiro ano de ADT. Houve maior risco de desenvolvimento de câncer de próstata castração-resistente nos pacientes com nadir de testosterona $> 0,7$ nmol/L (HR: 1,62 para 0,7 - 1,7 e HR: 1,9 para $\geq 1,7$), com menor tempo para essa evolução ($p = 0,024$). A sobrevida câncer-específica também foi influenciada pelo nadir de testosterona ($p = 0,015$): nadir $> 0,7$ nmol/L determinou maior risco de morte pelo câncer (HR: 2,08 para 0,7 - 1,7 e HR: 2,93 para $\geq 1,7$) e evolução mais rápida da doença resistente à castração para o óbito.⁹ Esse estudo então sugere que maiores níveis de castração com o uso da ADT constituem um fator prognóstico importante nos pacientes com recidiva bioquímica. Esse benefício já tinha sido observado na doença metastática, em que indivíduos com testosterona sérica ≤ 32 ng/dL apresentaram maior sobrevida livre de progressão.¹¹

Apesar desses resultados, o real benefício da supressão otimizada dos níveis de testosterona em pacientes com recorrência bioquímica deve ser considerado com certa cautela. Primeiramente, o próprio benefício da ADT na doença não metastática é controverso. Como dito anteriormente, os estudos TOAD e CaPSURE não observaram ganho de sobrevida global ou câncer-específica ao iniciar a terapia imediata (na elevação do PSA) ou tardiamente (após dois anos da recorrência bioquímica ou no surgimento de metástase).^{5,6} Além disso, a própria análise original do estudo PR-7 concluiu não haver inferioridade da terapia intermitente em relação à contínua em termos de sobrevida global,¹⁰ ou seja, a elevação da testosterona observada na

terapia intermitente não prejudicou a sobrevida global dos pacientes, conquanto possa determinar menor sobrevida câncer-específica. Isso possivelmente ocorreu pela redução de mortes relacionadas ao tratamento, considerando os efeitos adversos significativos observados com essa terapia (fadiga, perda de massa óssea e muscular, alterações cardiovasculares, entre outros). Sendo assim, a avaliação adicional da sobrevida global (e não somente da câncer-específica) na análise *post hoc* do estudo PR-7 poderia contribuir para melhor avaliação do impacto de uma castração mais intensa na sobrevida desses pacientes, contrabalanceando o efeito oncológico com as toxicidades do tratamento.

Ainda assim, atualmente essa análise é o dado mais consistente a definir o valor prognóstico do nadir de testosterona. Dessa forma, à semelhança do que ocorre com a doença metastática, sugere-se acompanhar periodicamente os valores de testosterona sérica para confirmar os níveis de castração química, principalmente se não houver redução satisfatória dos níveis de PSA. Entre as opções disponíveis para ADT, os agonistas/antagonistas de LHRH e a orquiectomia apresentam eficácia semelhante.^{12,13} Atualmente estão disponíveis também os agonistas de liberação prolongada, como a leuprorrelina

depot semestral, associada à maior comodidade para o paciente pela menor frequência de aplicações.¹⁴ Adicionalmente, a leuprorrelina depot semestral demonstrou boa efetividade em relação à supressão da testosterona sérica, com 99% dos pacientes atingindo níveis < 50 ng/dL e 88% deles, níveis < 20 ng/dL.¹⁵ Não se sabe, contudo, se há algum benefício adicional em intervir mais agressivamente nos pacientes que não atingiram um nadir de testosterona inferior a 20 ng/dL, nem qual seria a estratégia mais adequada nesse caso, considerando que o bloqueio hormonal combinado apresentou benefício pequeno na doença metastática¹⁶ e não necessariamente induziu uma redução adicional de testosterona; do mesmo modo, a orquiectomia não garantiu níveis de castração < 20 ng/dL em todos os pacientes.

Na prática clínica, deve-se avaliar individualmente caso a caso para determinar o custo-benefício de iniciar a ADT nos pacientes com recorrência bioquímica, seja ela intermitente ou contínua. Para isso, deve-se contrabalancear a idade, as comorbidades do paciente, suas preferências e expectativas, além dos potenciais eventos adversos e efeitos a longo prazo do tratamento em termos de sobrevida.

Referências Bibliográficas:

1. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol.* 2004 172:910-4.
2. Kupelian PA, Mahadevan A, Reddy CA, et al. Use of different definitions of biochemical failure after external beam radiotherapy changes conclusions about relative treatment efficacy for localized prostate cancer. *Urology.* 2006 68:593-8.
3. Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int.* 2012 109:32-9.
4. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol.* 1997 79(2):235-46.
5. Duchesne GM, Bassett J, D'Este C, et al. TROG 03.06 and VCOG PR 01-03: The "Timing of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients with a rising PSA (TOAD)" collaborative randomised phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015 33(suppl; abstr 5007).
6. Garcia-Albeniz X, Chan JM, Paciorek AT, et al. Immediate versus deferred initiation of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients with PSA-only relapse. *J Clin Oncol.* 2014 (suppl; abstr 5003).
7. Morote J, Orsola A, Planas J, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2007 178:1290-5.
8. Bertaglia V, Tucci M, Fiori C, et al. Effects of serum testosterone levels after 6 months of androgen deprivation therapy on the outcome of patients with prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2013 11:325-30.
9. Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, et al. Nadir Testosterone Within First Year of Androgen-Deprivation Therapy (ADT) Predicts for Time to Castration-Resistant Progression: A Secondary Analysis of the PR-7 Trial of Intermittent Versus Continuous ADT. *J Clin Oncol.* 2015 33(10):1151-6.
10. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Eng J Med.* 2012 367:895-903.
11. Morote J, Orsola A, Planas J, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2007 178(4 Pt 1):1290-5.
12. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasseblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000 4;132(7):566-77.
13. Albertsen P, Nilsson J, Klotz L, et al. Comparison of the risk of cardiovascular events and death in patients treated with degarelix compared with LHRH agonists. *J Clin Oncol.* 2013 31(suppl6; abstr 42).
14. Ouzaid, MR. Intérêt d'une forme semestrielle d'hormonothérapie pour le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé: résultats d'ELIRE, enquête observationnelle française. *Prog Urol.* 2011 21(12):866-74.
15. Crawford ED, Sartor O, Chu F, et al. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol.* 2006 175(2):533-6.
16. Samson D, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Monotherapy Compared with Combined Androgen Blockade for Patients with Advanced Prostate Carcinoma. *Cancer.* 2002 95(2):361-76.