

DISSERTAÇÃO - ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA

Mestrado Integrado em Medicina 2016-2017

**EXPERIÊNCIA INICIAL DO TRATAMENTO QUIMIOHORMONAL  
EM DOENTES COM CANCRO DA PRÓSTATA METASTIZADO  
HORMONOSSENSÍVEL NO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO**

Maria João Antunes Neves

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

ORIENTADOR: Dr. Frederico João Tavares Teves

COORIENTADOR : Dr.ª Ana Filipa Martins Ferreira Castro

Porto, maio 2017

**EXPERIÊNCIA INICIAL DO TRATAMENTO QUIMIOHORMONAL  
EM DOENTES COM CANCRO DA PRÓSTATA METASTIZADO  
HORMONOSSENSÍVEL NO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO**

Maria João Antunes Neves<sup>1</sup>

Dissertação de candidatura ao grau de mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

ORIENTADOR: Dr. Frederico João Tavares Teves<sup>2</sup>

COORIENTADOR : Dr.ª Ana Filipa Martins Ferreira Castro<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Aluna do Mestrado Integrado em Medicina

<sup>2</sup> Licenciado em Medicina; Assistente convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; Especialista em Urologia

<sup>3</sup> Licenciado em Medicina; Assistente convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Especialista em Oncologia

Porto, maio 2017

## RESUMO

**Introdução:** O cancro da próstata é o sexto mais fatal a nível mundial. O tratamento inicial preconizado na abordagem de doentes com doença avançada inicial é a terapêutica de supressão androgénica. A quimioterapia com docetaxel em doentes com cancro metastizado hormossensível revelou-se benéfica segundo alguns estudos. Globalmente, a aplicação do tratamento quimiohormonal resultou num prolongamento do tempo de sobrevivência livre de progressão e global.

**Objetivos:** Avaliar a experiência inicial de aplicação da terapêutica quimiohormonal a doentes com cancro da próstata metastizado hormossensível no Centro Hospitalar do Porto. Caracterizar a amostra quanto à idade, história familiar de cancro da próstata, volume e tipo de metástases, *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*, *score de Gleason* e da *International Society of Urological Pathology*, tratamento prioritário prévio, bloqueio androgénico adjuvante anterior, tempo decorrido desde do diagnóstico até ao início da toma de docetaxel e desde do bloqueio androgénico até ao início da terapêutica combinada. Compreender a resposta ao tratamento quimiohormonal, no concerne à variação do antigénio específico da próstata, dos linfócitos, neutrófilos e das metástases, documentadas imagiologicamente, e aos efeitos adversos e tóxicos relatados.

**Métodos:** Foram analisados retrospectivamente todos os doentes submetidos à terapêutica quimiohormonal no Centro Hospitalar do Porto de 2015 até abril de 2017 (N=8). Foi realizada uma análise descritiva da amostra com a determinação de tendência central e de dispersão.

**Resultados:** A progressão imagiológica das metástases foi documentada em dois doentes, quatro apresentaram regressão, um manteve estudo imagiológico sobreponível a estudo prévio, um suspendeu a terapêutica. O antigénio específico da próstata registou uma tendência decrescente ao longo dos ciclos, com um doseamento mediano ao fim de aproximadamente seis meses de 0,63 µg/L. Em termos medianos foi registada uma tendência para a linfopenia e neutrofilia na maioria dos ciclos. Um doente desenvolveu toxicidade respiratória associada ao docetaxel, e suspendeu o tratamento. Os restantes toleraram bem o tratamento, havendo um sem qualquer registo de efeitos adversos documentados. Um doente morreu, aproximadamente, cinco meses após ter completado os seis ciclos, os restantes sete que completaram os ciclos encontravam-se vivos no fim do estudo.

**Conclusões:** O tratamento quimiohormonal constitui uma nova abordagem ao cancro da próstata metastizado hormonossensível. Os resultados preliminares da aplicação do

tratamento quimiohormonal aproximam-se dos registados em estudos internacionais, para o mesmo tempo de seguimento.

**Palavras-chave:** cancro da próstata metastizado hormonossensível, terapêutica combinada, tratamento quimiohormonal, docetaxel, sobrevivência global.

## ABSTRACT

**Introduction:** Prostate cancer is the sixth most fatal cancer worldwide. The initial recommended treatment in patients with advanced initial disease is the androgenic suppression therapy. Chemotherapy with docetaxel in patients with hormone-sensitive metastatic cancer has been shown to be beneficial in some studies. Overall, the application of chemohormonal treatment resulted in an extension of the progression-free and overall survival time.

**Objetives:** To evaluate the initial experience of chemohormonal therapy with hormone-sensitive metastatic prostate cancer in the Hospital Centre of Porto. Eastern Cooperative Oncology Group performance status, Gleason score and the International Society for Urological Pathology, prior treatment, previous adjuvant androgenic block, time elapsed since diagnosis to initiation of docetaxel and from androgenic blockade to early onset combination therapy. Understanding the response to chemohormonal treatment whether there is variation of the prostate specific antigen, lymphocytes, neutrophils and number of metastases, and of the adverse and toxic effects reported.

**Methods:** We retrospectively reviewed all patients undergoing chemotherapy at Centro Hospitalar do Porto from 2015 to April 2017 (N = 8). A descriptive analysis of the sample was performed with the determination of medians, frequencies and percentages and standard deviations.

**Results:** The imaging progression of metastases was documented in two patients, four presented regression, in one there was no change, one discontinued therapy. Prostate-specific antigen showed a decreasing trend over the course of the cycles, with a median assay approximately at six months of 0.63 µg/L. In median terms, a trend for lymphopenia and neutrophilia was recorded in most cycles. One patient developed respiratory toxicity associated with docetaxel, and discontinued treatment. The others tolerated the treatment well, with one without any documented adverse effects. One patient died approximately five months after completing the six cycles, the remaining seven who completed the cycles were alive at the end of the study.

**Conclusions:** The chemohormonal treatment constitutes a new approach to hormone-sensitive metastatic prostate cancer. The preliminary results of the application of chemohormonal treatment are similar to those recorded in international studies, for the same follow-up time.

**Keywords:** Hormone-sensitive metastatic prostate cancer, combination therapy, chemohormonal treatment, docetaxel, global survival.

## **ABREVIATURAS**

**CHP:** Centro Hospitalar do Porto

**PSA:** Antígeno específico da próstata

**CPa:** Cancro da Próstata avançado

**CPm:** Cancro da Próstata metastizado

**CP:** Cancro da Próstata

**CPRC:** Cancro da Próstata Resistente à Castração

**GnRH:** Gonadotropin-Releasing Hormone

**LH:** Luteinizing Hormone

**LHRH:** Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

**TSA:** Terapêutica de Supressão Androgénica

**TQH:** Tratamento Quimiohormonal

**TStd:** Terapêutica Standard

**DXT:** Docetaxel

**AZ:** Ácido Zoledrónico

**RA:** Recetores Androgénicos

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

**ISUP:** International Society of Urological Pathology

**CHAARTED:** Chemo Hormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer

**STAMPEDE:** Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy

---

## Índice

1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Terapêutica no cancro da próstata avançado .....	1
1.2 A Terapêutica de Supressão Androgénica.....	2
1.3 O Tratamento Quimiohormonal .....	4
2. OBJETIVOS .....	5
3. MATERIAIS e MÉTODOS .....	6
3.1 A amostra .....	6
3.2 Tratamento.....	7
3.3 Recolha de dados .....	7
3.4 Análise estatística.....	8
3.4.1. Testes estatísticos .....	8
4. RESULTADOS .....	9
4.1 Caracterização da amostra.....	9
4.2 Progressão imagiológica após a quimioterapia .....	13
4.3 Mediana do doseamento do PSA durante os ciclos de docetaxel .....	13
4.4 Evolução da mediana do valor absoluto de linfócitos durante os ciclos de docetaxel.....	14
4.5 Evolução da mediana do valor absoluto de neutrófilos durante os ciclos de docetaxel..	15
4.6 Eventos adversos e Efeitos tóxicos .....	16
5. DISCUSSÃO .....	17
6. CONCLUSÃO .....	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	24

## Índice de figuras

Figura 1. Modalidades da Terapêutica de Supressão Androgénica .....	2
Figura 2. Evolução da mediana do doseamento de PSA( $\mu\text{g/L}$ ) .....	13
Figura 3. Evolução do doseamento de PSA relativamente ao valor inicial para cada doente ....	14
Figura 4. Evolução da mediana dos linfócitos em $\times 10^3/\mu\text{L}$ .....	15
Figura 5. Evolução da mediana dos neutrófilos em $\times 10^3/\mu\text{L}$ .....	16

## Índice de tabelas

Tabela I. Abordagem terapêutica na doença avançada (Adaptado ESMO, 2015) .....	1
Tabela II. Intervalos de tempo e bloqueio androgénico. ....	11
Tabela III. Características básicas dos doentes .....	12
Tabela IV. Efeitos adversos documentados durante a terapêutica com docetaxel.....	16

## 1.INTRODUÇÃO

O cancro da próstata é a neoplasia mais comum em homens a partir da sétima década de vida no continente europeu (Mottet, 2016; Arcangeli,2012). A incidência é superior na Europa ocidental e do norte e regista-se um aumento contínuo das taxas na Europa ocidental e do sul (Mottet, 2016). A nível mundial, corresponde à sexta mais fatal e à segunda neoplasia mais frequente no sexo masculino (Siegel, 2016).

O cancro da próstata avançado engloba o cancro metastizado, sensível à hormonoterapia, o metastizado resistente à castração e ainda o localmente avançado (que envolve as vesículas seminais e/ou a bexiga para além da próstata) (Heidenreich, 2015).

### 1.1 Terapêutica no cancro da próstata avançado

A base do tratamento do cancro da próstata metastizado é a terapêutica hormonal já que a testosterona se comporta como um fator de crescimento para as células prostáticas. O princípio do tratamento hormonal é a limitação do estímulo androgénico e inibir a sinalização dos recetores androgénicos com o intuito de manter os níveis de testosterona baixos (Huggins & Hodges, 2002). Embora a resposta à terapêutica hormonal ronde os 90%, praticamente todos os doentes desenvolvem CPRC. No tratamento do CPRC estão indicados outros fármacos que figuram como terapêutica de primeira ou segunda linha conforme a tabela I (Heidenreich, 2015).

**Tabela I.** Abordagem terapêutica na doença avançada (Adaptado ESMO, 2015).

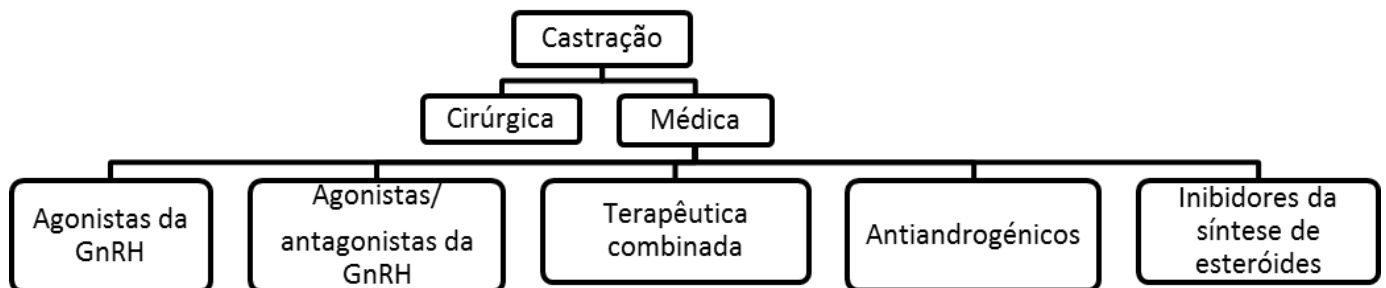
<b>DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• TSA neoadjuvante + radioterapia radical+ TSA adjuvante</li><li>• Prostatectomia radical + linfadenectomia pélvica</li></ul>	
<b>DOENÇA METASTIZADA</b>	
<b>Hormonossensível</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• TSA</li></ul>
<b>Resistente à castração ( primeira linha)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Abiraterona</li><li>• Docetaxel</li><li>• Enzalutamida</li><li>• Radio-223</li><li>• Sipuleucel-T</li></ul>

Segunda linha (pós-docetaxel)

- Abiraterona
- Cabazitaxel
- Enzalutamida
- Radio-223

## 1.2 A Terapêutica de Supressão Androgénica

No que concerne, especificamente, ao cancro da próstata metastizado sensível à hormonoterapia a terapêutica de primeira linha, numa fase inicial, é a supressão androgénica (Heidenreich, 2015). O objetivo desta terapêutica é privar as células cancerígenas de androgénios, levando à sua apoptose (Rove et al., 2014). As modalidades de TSA incluem a castração cirúrgica e a médica (Rove et al., 2014)). A primeira consiste numa orquidectomia bilateral que pode ser total ou subcapsular, mas é menos usada em detrimento do tratamento médico (Zhang, 2005; Roosen, 2005). A castração médica é o método mais usado, atuando ao nível das vias de sinalização dos RA ou ao nível da produção de androgénios no eixo neuroendócrino (Basu, 2010).



**Figura 1.** Modalidades da Terapêutica de Supressão Androgénica

No grupo dos agentes que diminuem os níveis de testosterona estão incluídos os agonistas/antagonistas da hormona de libertação de gonadotrofinas (GnRH), inibidores CYP17 e estrogénios (Loblaw ,2007).

Os agonistas da GnRH atuam estimulando a hipófise de forma não pulsátil, promovendo um aumento da produção de hormona luteinizante (LH) e folículo estimulante, com conseqüente incremento dos níveis de testosterona e crescimento das células cancerígenas, inicialmente. Segue-se, mais tardiamente, uma fase de

*downregulation* (diminuição do número de recetores disponíveis) na hipófise acarretando uma castração química. Ocorre cessação da produção de LH e da testosterona com redução da progressão do cancro (Nishiyama, 2004). São exemplos de fármacos deste grupo a Triptorrelina, Leuprorrelina, Histrelina e Goserelina (Peltier, 2015; Ploussard, 2013; Gomella, 2009). Devido ao seu efeito inicial, não são recomendados em doentes com metástases ósseas dado o risco de exacerbação de sintomas, pelo que nesses doentes podem ser dados antagonistas da GnRH (Degarelix) que permitem níveis de castração em 48 horas.

Os antagonistas da GnRh promovem um bloqueio da atividade da LHRH/GnRH, com cessação da estimulação da produção de LH, através da ligação aos recetores na hipófise, levando à supressão da produção de testosterona (Moul,2014; Garnick ,2009).

A terapêutica antiandrogénica é composta por agentes que promovem o bloqueio dos recetores de androgénios com ausência da estimulação do crescimento mediado pela testosterona (acetato de ciproterona-esteróides e flutamida, bicalutamida e nilutamida- não esteróides). Alguns dos efeitos secundários despoletados por estes fármacos incluem a doença cardiovascular, disfunção hepática, diarreia (flutamida), dificuldade de adaptação ao escuro (nilutamida), dificuldade na condução noturna e fibrose pulmonar (rara); não estando recomendados em monoterapia (Gomella, 2009). A enzalutamida é o primeiro inibidor da sinalização dos receptores androgénicos a ser aprovado para introdução na prática clínica e demonstra ser eficaz a prolongar a sobrevivência (Schalken, 2015).

Uma outra classe de fármacos usada no tratamento hormonal é a dos inibidores da síntese de esteróides (cetoconazol-muito tóxico, aminoglutetimida e acetato de abiraterona) que acentuam a diminuição dos níveis de androgénios no CPCR, através do bloqueio da síntese adrenal. O acetato de abiraterona causa um bloqueio seletivo e irreversível do citocromo P50c17 tanto a nível testicular como extra gonadal, tendo sido sugerido no ensaio clínico COU-AA301 que a sua associação com a prednisona aumenta o tempo e prolonga a sobrevivência dos doentes com cancro metastizado da próstata após quimioterapia com docetaxel, mas também pré-quimioterapia (Gomella, 2009).

Outras modalidades de tratamento englobadas na castração médica incluem o bloqueio androgénico combinado em que se combinam os agonistas/antagonistas da GnRH com antiandrogénicos, proporcionando ausência da exacerbação de sintomas causada pelos primeiros (Gomella, 2009).

A TSA está associada a inúmeros efeitos secundários decorrentes do estado de hipoandrogenismo que acarreta. Esses efeitos incluem entre outros a resistência à insulina, diminuição da libido, disfunção erétil, diminuição da densidade mineral óssea associada a um risco superior de fraturas e eventos cardiovasculares (Saylor, 2010). A TSA também pode ser usada, ainda que não indicada como terapêutica de primeira linha pela ESMO, de forma intermitente (Hussain,2013; Jaswal, 2015)

### **1.3 O Tratamento Quimiohormonal**

Nos doentes com estado geral capaz de suportar a quimioterapia tem vindo a surgir a indicação da associação à TSA de um quimioterápico antimitótico- o docetaxel. Os estudos CHAARTED e STAMPEDE demonstraram um aumento da sobrevivência global e da sobrevivência livre de doença nos doentes com CP metastizado hormossensível que foram submetidos a esta terapêutica combinada (van Soest, 2015). O docetaxel é também considerado um fármaco de primeira linha no cancro resistente à castração (Bash, 2014).

No estudo CHAARTED, a mediana de sobrevivência global no grupo tratado com terapêutica quimiohormonal foi 13,6 meses superior comparativamente ao grupo que recebeu TSA apenas (depois de um seguimento de 28,9 meses; 57,6 meses (TQH) versus 44, 0 meses (TSA)) (Sweeney, 2015).

No estudo STAMPEDE a mediana de sobrevivência global registada foi de 77 meses no grupo submetido a TQH quando comparado com os 67 meses registados no grupo apenas submetido a TSA (HR 0.76, 95% CI: 0.63–0.91, p = 0.003)(van Soest,2015).

Com base nestes resultados, e tendo em conta que o docetaxel é um fármaco económico, o tratamento quimiohormonal assume um novo papel na abordagem do cancro metastizado hormossensível.

## **2.OBJETIVOS**

O objetivo deste estudo é avaliar a experiência inicial de aplicação da terapêutica quimiohormonal a doentes com cancro da próstata metastizado hormossensível no Centro Hospitalar do Porto.

Dada a escassez de estudos de grupos portugueses a realizarem TQH, pretende-se contribuir para avaliação da aplicação desta terapêutica caracterizando a amostra. Assim, com este trabalho pretende-se documentar qual a resposta apresentada pelos doentes, a fazerem TSA associada a docexatel, no que concerne aos efeitos tóxicos e secundários registados durante o tratamento, e ainda, relativamente ao valores de PSA e volume de metástases antes e após o tratamento, sempre que a recolha desses dados seja possível. Pretendemos avaliar qual a variação dos linfócitos e neutrófilos, PSA e das metástases com a TQH.

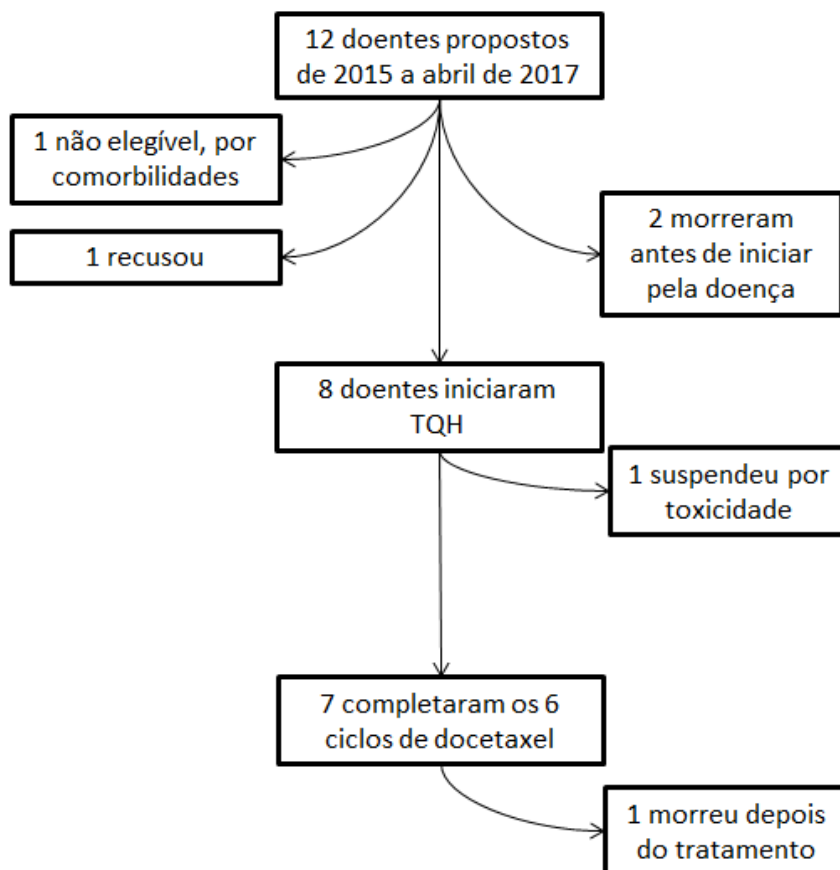
É também objetivo deste trabalho lançar o repto de acompanhamento, avaliação e registo de outros casos que venham a usufruir deste novo tratamento no CHP, com a criação de uma base de dados. Pretende-se com o acesso a esses dados, a longo prazo, avaliar a resposta ao tratamento em termos de sobrevivência global e sobrevivência livre de doença.

O estudo foi aprovado pela comissão de ética para a saúde do Centro Hospitalar do Porto.

### 3. MATERIAIS e MÉTODOS

#### 3.1 A amostra

Foram revistos retrospectivamente os processos de todos os doentes, com cancro da próstata metastizado hormonossensível que iniciaram a terapêutica quimiohormonal no Centro Hospitalar do Porto. Desde 2015 até abril de 2017 foram propostos 12 doentes para início da terapêutica quimiohormonal neste hospital. Todos os doentes propostos para o tratamento quimiohormonal apresentavam cancro prostático metastizado hormossensível, com um *ECOG performance status* de 0 ou 1, independentemente do volume de metástases ou sua localização. Foram incluídos no estudo 8 doentes. Quatro doentes não chegaram a iniciar a terapêutica combinada- um recusou, outro não foi elegível pelas comorbilidades associadas, dois morreram antes do início dos ciclos de docetaxel, pela doença. Todos os doentes que iniciaram o tratamento combinado com docetaxel assinaram um consentimento informado.



**Figura 1.** Doentes seleccionados para início do TQH

### **3.2 Tratamento**

Os doentes que iniciaram esta terapêutica realizaram seis ciclos de docetaxel de 21 em 21 dias, numa dose de 75 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, com uma pré-medicação com Prednisolona 50 mg de 12 em 12 horas durante 3 dias (dia anterior ao da quimioterapia, dia da quimioterapia e dia após a quimioterapia) com docetaxel. Nenhum doente fez prednisona diária.

### **3.3 Recolha de dados**

Os dados para caracterização da amostra foram analisados retrospectivamente através da consulta de processos clínicos. Os doentes foram caracterizados relativamente à idade com que iniciaram a terapêutica combinada, raça, história familiar de cancro da próstata, volume e tipo de metástases, *ECOG performance status*, *score de Gleason*, *ISUP*, tratamento prioritário prévio, bloqueio androgénico adjuvante anterior, tempo decorrido desde do diagnóstico até ao início da toma de docetaxel e desde do bloqueio androgénico até ao início da terapêutica combinada, administração de ácido zoledrónico ou denosumab. Os dados relativos ao seguimento dos doentes foram obtidos do registo das consultas de Oncologia, realizadas com uma periodicidade média de três semanas, assim como, de Urologia e das análises solicitadas entre os ciclos. Caracterizaram-se e registaram-se as intercorrências relatadas durante os ciclos de quimiohormonoterapia com base nos dados das consultas de seguimento, informação decorrente do registo de eventos do hospital de dia, serviço de urgência e de exames auxiliares de diagnóstico. Obtiveram-se os valores de PSA com base nas análises hematológicas e bioquímicas registadas para cada doente, antes, após e durante o tratamento combinado, sempre que tal foi possível. Os valores de PSA documentados correspondem cronologicamente com o início de cada ciclo, sendo que o valor de PSA anterior corresponde ao último valor registado no sistema antes do início dos ciclos de docetaxel e o final ao posterior, imediatamente acessível no sistema após a finalização do sexto ciclo. Os valores de linfócitos e neutrófilos correspondem aos registados aquando do início de cada ciclo, correspondendo às análises obtidas no hospital de dia. Os parâmetros relativos à progressão das metástases foram obtidos do estudo comparativo dos exames de imagem solicitados antes dos ciclos com docetaxel e posteriormente a estes.

### **3.4 Análise estatística**

#### **3.4.1. Testes estatísticos**

Foi realizada uma análise descritiva de acordo com os objetivos do trabalho, devido ao reduzido tamanho amostral que condicionou a realização de um estudo estatístico mais elaborado.

Os dados contínuos foram caracterizados através da determinação de medianas. As variáveis categóricas foram descritas como frequências e percentagens. A análise estatística foi efetuada com a aplicação informática *Microsoft Excel*.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 Caracterização da amostra**

A distribuição dos resultados por ano foi heterogénea. Em 2015 começaram dois; em 2016 cinco, e até abril de 2017 um doente iniciou a TQH. Dos oito doentes que iniciaram o estudo, todos completaram os seis ciclos de docetaxel, à exceção de um doente que suspendeu a TQH por desenvolvimento de toxicidade respiratória. Dos que completaram o TQH, um morreu aproximadamente 5 meses depois do último ciclo de docetaxel pela doença.

#### **Idade**

A idade mediana dos doentes aquando do início do tratamento quimiohormonal foi de 62 anos, estando os valores de idades compreendidos entre os 56 anos os 76 anos (conforme tabela III).

#### **Raça**

A totalidade da amostra era de raça caucasiana.

#### **História Familiar de Cancro da Próstata**

Dois dos oito doentes apresentavam documentada história de neoplasia prostática na família (conforme tabela III).

#### **Tratamento Prioritário Prévio**

Relativamente ao tratamento prioritário prévio, cinco dos oito doentes foram submetidos a radioterapia, um foi submetido a prostatectomia e três não realizaram qualquer tratamento local anterior (conforme tabela III).

#### **Bloqueio Androgénico Anterior**

Cinco dos oito doentes foram submetidos a bloqueio androgénico anterior (conforme tabela III). A mediana do tempo decorrido desde o início da TSA até ao começo da terapêutica combinada (TQH) foi de 5 meses, sendo que o valor mínimo registado foi de 1 mês, e o máximo encontrado de 120 meses (conforme tabela II). A

mediana do doseamento do PSA no início da TSA foi de 17,30 µg/L, sendo 2,99 µg/L o menor valor encontrado e 100,00 µg/L, o máximo valor registado.

### **Score de Gleason e ISUP**

Seis dos doentes tinham um *score de Gleason* superior ou igual a oito (*ISUP 4*). Três doentes apresentavam um valor de *score* de oito, dois tinham valores de *score* de dez (*ISUP 5*) e um de nove (*ISUP 5*). Um doente apresentava um *score* de seis (*ISUP 1*), e outro um *score* de sete (*ISUP2*) (conforme tabela III).

### **ECOG Performance status**

Todos os doentes submetidos ao TQH tinham valores de *ECOG Performance status* compreendidos entre zero e um, sendo que quatro dos doentes apresentavam um valor zero, e os outros quatro tinham um *ECOG Performance status* de 1 (conforme tabela III).

### **Ácido Zoledrónico ou Denosumab**

Seis dos doentes fizeram tratamento com ácido zoledrónico ou denosumab (conforme tabela III).

### **Volume de Metástases**

Sete doentes apresentaram metástases de alto volume, definido pela presença de metástases viscerais ou quatro ou mais lesões ósseas, com pelo menos uma, nos corpos vertebrais ou pélvis. Um doente apresentou metástases de baixo volume (conforme tabela III).

### **Tipo de Metástases**

Quanto ao tipo de metástases encontradas, três dos doentes tinham metástases viscerais, cinco do tipo ganglionar e seis do tipo ósseo. Apenas três doentes apresentavam metástases de um só tipo (conforme tabela III).

**Tabela II** Intervalos de tempo e bloqueio androgénico.

---

<b>1. <u>Tempo desde da TSA até ao início da terapêutica com docetaxel (TQH)</u></b>	
<b><u>(meses)</u></b>	
<u>Mediana</u>	5
<u>Intervalo</u>	1-120
<b>1.1. <u>Bloqueio Androgénico &gt; 30 dias (nº de doentes)</u></b>	
<u>Não</u>	0
<u>Sim</u>	5
<b>2. <u>Tempo desde do diagnóstico até ao início da TQH (meses)</u></b>	
<u>Mediana</u>	28
<u>Intervalo</u>	0-130

---

#### **Tempo decorrido desde o diagnóstico até ao início da TQH**

A mediana do tempo decorrido desde o momento de diagnóstico de cancro da próstata até ao início da TQH foi de 28 meses. O valor máximo registado foi de 130 meses, num doente que só posteriormente desenvolveu metastização, e o valor mínimo documentado foi inferior a um mês, num doente que foi diagnosticado de início com cancro da próstata metastizado (conforme tabela II).

**Tabela III** Características básicas dos doentes.

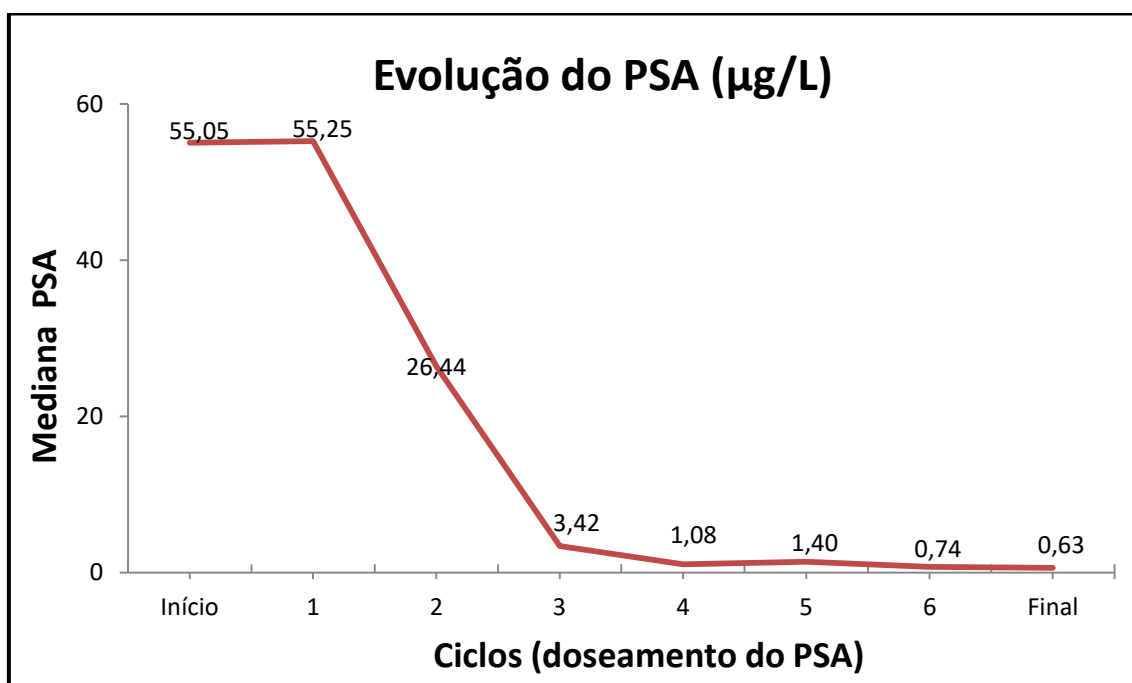
<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>HORMONOTERAPIA+DOCETAXEL(N=8)</b>
<b><u>Idade (anos)</u></b>	<b>Frequência absoluta (%)</b>
Mediana	62
Intervalo	56-76
<b><u>Raça</u></b>	
Caucasiana	8 (100,00)
<b><u>História familiar de neoplasia prostática</u></b>	
Sim	2 (25,00)
<b><u>Score de Gleason/ISUP</u></b>	
6	1 (12,50)
7	1 (12,50)
8-10	6 (75,00)
<b><u>ECOG performance status</u></b>	
0	4 (50,00)
1	4 (50,00)
<b><u>Volume de metástases</u></b>	
Baixo	1 (12,50)
Alto	7 (87,50)
<b><u>Tipo de metástases</u></b>	
Viscerais	3 (37,50)
Ganglionares	5 (62,50)
Ósseas	6 (75,00)
<b><u>Terapêutica com ácido zoledrónico ou denosumab</u></b>	
Sim	6 (75,00)
<b><u>Tratamentos prévios para cancro da próstata</u></b>	
Sem terapêutica local	3 (37,50)
Radioterapia	5 (62,50)
Prostatectomia	1 (12,50)
<b><u>Nível de PSA no início do TSA (ng/mL)</u></b>	
Mediana	17,30
Intervalo	2,99-100,00
<b><u>TSA adjuvante</u></b>	
Sim	5 (62,50)
<b><u>Tempo desde do início da TSA até ao início da TQH (Meses)</u></b>	
Mediana	5
Intervalo	1-120
<b><u>Sem TSA antes da TQH</u></b>	
Sim	3 (37,50)

#### **4.2 Progressão imagiológica após a quimioterapia**

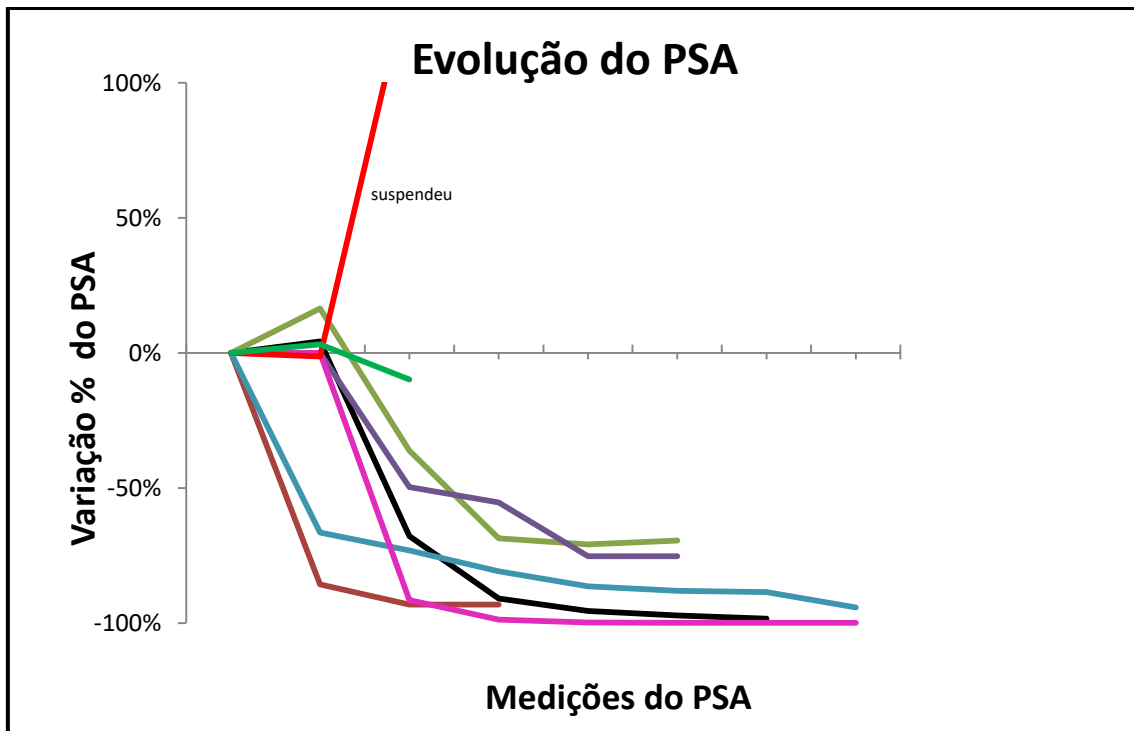
A progressão imagiológica das metástases após a quimioterapia foi documentada em dois doentes, quatro apresentaram regressão, um manteve estudo imagiológico sobreponível a anterior realizado antes do início da TQH, um suspendeu o tratamento.

#### **4.3 Mediana do doseamento do PSA durante os ciclos de docetaxel**

A mediana máxima do doseamento do PSA foi de 55,25  $\mu\text{g/L}$ , no primeiro ciclo, e a mínima de aproximadamente de 0,74  $\mu\text{g/L}$  no fim do sexto ciclo, registando um valor de 0,63  $\mu\text{g/L}$  ao fim de aproximadamente 6 meses após o início da TQH.



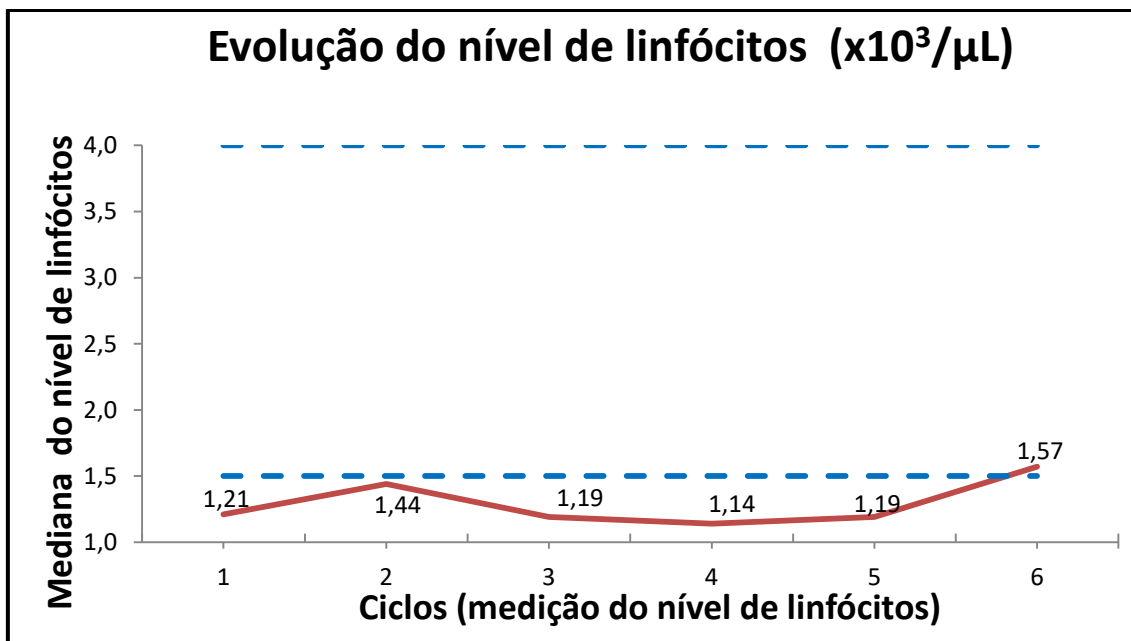
**Figura 2.** Evolução da mediana do doseamento de PSA ( $\mu\text{g/L}$ )



**Figura 3.** Evolução do doseamento de PSA relativamente ao valor inicial para cada doente(%)

#### **4.4 Evolução da mediana do valor absoluto de linfócitos durante os ciclos de docetaxel.**

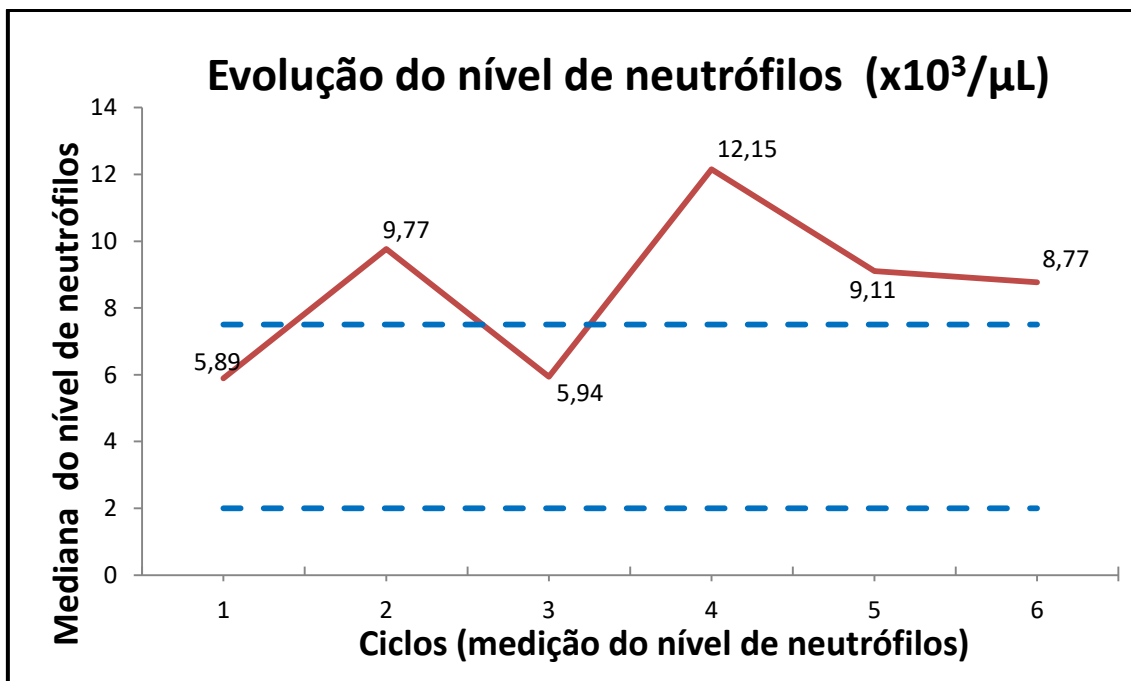
A mediana máxima do nível absoluto de linfócitos foi de aproximadamente  $1,57 \times 10^3 / \mu\text{L}$  e a mínima de  $1,14 \times 10^3 / \mu\text{L}$  durante os ciclos de docetaxel. A mediana apresenta valores inferiores aos da normalidade ( $[1,50-4,00 \times 10^3 / \mu\text{L}]$ )-linfopenia-durante todos os ciclos de docetaxel, exetuardo durante o último ciclo, em que os valores estavam ligeiramente superiores ao limite inferior do normal.



**Figura 4.** Evolução da mediana dos linfócitos em  $x10^3/\mu L$

#### **4.5 Evolução da mediana do valor absoluto de neutrófilos durante os ciclos de docetaxel.**

A mediana máxima do nível absoluto de neutrófilos foi de aproximadamente  $12,15x10^3/\mu L$ , ao quarto ciclo e a mínima de  $5,89x10^3/\mu L$  registada aquando do primeiro ciclo. A mediana apresenta valores superiores ao limite superior da normalidade ( $[2,00-7,50-]x10^3/\mu L$ )-neutrofilia- durante todos os ciclos de docetaxel, exetando os correspondentes ao primeiro e terceiro ciclos, que se enquadram dentro dos limites de normalidade.



**Figura 5.** Evolução da mediana dos neutrófilos em x10<sup>3</sup>/μL

#### **4.6 Eventos adversos e Efeitos tóxicos**

Entre os doentes que receberam a terapêutica combinada, um desenvolveu toxicidade respiratória associada ao docetaxel, um doente apresentou fadiga e outro anemia de G1. Um tolerou bem, sem nenhum registo de eventos documentados.

**Tabela IV** Efeitos adversos documentados durante a terapêutica com docetaxel.

<b>EVENTO (nº)</b>	<b>Grau 1</b>	<b>Grau 2</b>	<b>Grau 3</b>
<b><u>Fadiga</u></b>	1	0	0
<b><u>Anemia</u></b>	1	0	0
<b><u>Neuropatia sensitiva ou/e motora</u></b>	0	0	0
<b><u>Tosse</u></b>	1	0	0
<b><u>Infeção</u></b>	1	0	0
<b><u>Digeusia</u></b>	1	0	0
<b><u>Síndrome olho seco</u></b>	1	0	0
<b><u>Náuseas</u></b>	1	0	0

## 5.DISSCUSSÃO

Foi possível verificar neste trabalho um aumento gradual do número de casos propostos para o início da terapêutica combinada. Acreditamos que o aumento gradual verificado não se deva a um incremento efetivo da incidência de cancro da próstata metastizado hormonossensível, mas sim ao reconhecimento da possibilidade da terapêutica quimiohormonal como uma alternativa de tratamento para doentes com estas características no Centro Hospitalar do Porto.

A amostra estudada apresentou uma mediana de idades semelhante à encontrada no estudo CHAARTED em que a idade mediana dos doentes, submetidos à terapêutica quimiohormonal, foi de 64, e no estudo STAMPEDE de 65 anos (van Soest & de Wit, 2015). A totalidade dos doentes propostos para a terapêutica quimiohormonal no CHP apresentava valores do *ECOG performance status* compreendidos entre 0 e 1, 50% cada. No estudo CHAARTED aproximadamente 70% doentes apresentavam um valor zero, tal como no STAMPEDE (van Soest & de Wit, 2015). Aproximadamente 65% tinham doença de alto volume, no estudo CHAARTED, sendo que no estudo STAMPEDE, o subgrupo de doentes com doença metastizada não foi subdividido em doença de baixo e de alto volume; sendo esta uma das principais diferenças entre os dois estudos. Outros parâmetros encontrados na nossa amostra como a percentagem de doentes com valores de *score de Gleason* essencialmente distribuídos entre 8-10, coaduna-se com o que está descrito na literatura nos grupos randomizados para início da terapêutica quimiohormonal. No estudo CHAARTED, 60% dos indivíduos submetidos à terapêutica combinada apresentavam um *score de Gleason* de 8 ou superior tendo o mesmo valor sido encontrado no STAMPEDE (van Soest & de Wit, 2015). No estudo CHAARTED, 73% dos doentes não foram submetidos a qualquer terapêutica local prévia, sendo que no STAMPEDE apenas 6% dos homens tinham sido submetidos a terapêutica local (Sweeney, 2015), diferente dos valores encontrados para a nossa amostra em que apenas três dos nossos doentes não tinham sido submetidos a qualquer tratamento local prévio ao início do TQH.

No estudo STAMPEDE, os efeitos adversos de grau 3-5 foram reportados por 399(32%) dos doentes do grupo controlo, que se encontravam a fazer quimioterapia isoladamente, em 197(32%) no grupo que recebeu TStd+AZ, 288(52%) no grupo que

recebeu TStd+DXT e 269 (52%) no grupo que fez TStd+AZ+DXT. No estudo CHARTED, entre os doentes que receberam terapêutica combinada aproximadamente 2% relataram reações de hipersensibilidade de grau 3 ou 4, fadiga de grau 3 ocorreu em 4% dos doentes, diarreia de grau 3, estomatite, neuropatia motora e sensorial ocorreram numa taxa inferior ou igual a 1% (van Soest, 2015). Aproximadamente 1% dos doentes no grupo de combinação registou um evento tromboembólico. Um doente morreu em casa de causa desconhecida durante o curso de terapêutica com docetaxel. Aproximadamente 6% dos doentes do grupo de combinação tiveram febre neutropénica e 2% apresentaram infeções com neutropenia de grau 3 ou 4 (Sweeney, 2015). De registar que, embora o tipo de efeitos adversos documentados no nosso estudo se assemelhe ao supracitado, o grau das ocorrências foi inferior na nossa amostra de oito doentes (G1).

As nossas observações estão de acordo com o descrito no estudo CHARTED e STAMPEDE no que concerne à variação do volume de metástases e à variação do valor de PSA sérico registado. A variação do volume de metástases baseou-se na análise de relatórios dos estudos imagiológicos. Esta avaliação está sujeita a alguma variabilidade intraobservador e interobservador, decorrente, por um lado, da elaboração do relatório desse estudo e, por outro, da sua interpretação. Pode existir algum viés de atribuição, dada a subjectividade de alguns achados, que podem ou não corresponder a possíveis metástases com um maior ou menor grau de probabilidade, conforme o descrito nos relatórios.

Uma dificuldade encontrada diz respeito à não documentação nos processos electrónicos do valor de PSA, quando realizados no exterior. A não uniformização da solicitação do valor de PSA no início de todos os ciclos explica a ausência de alguns valores, pelo que a inclusão de mais dados pode resultar numa redução da dispersão dos mesmos. No entanto, de realçar que o doseamento do valor de PSA em todos os ciclos não é mandatório.

Da análise dos estudos CHARTED e STAMPEDE surgem as seguintes questões: existe diferença na aplicação de terapêutica quimiohormonal em doentes que se apresentem desde início com doença metastizada e aqueles que inicialmente apresentavam apenas doença clinicamente localizada e que, posteriormente, desenvolveram doença à distância? Tanto o CHARTED como o STAMPEDE incluíam

maioritariamente homens com cancro metastizado diagnosticado recentemente, pelo que as conclusões para homens previamente tratados para doença local que posteriormente venham a fazer terapêutica quimiohormonal são limitadas (Gravis, 2016). Devemos tratar apenas homens com a definição de doença de “alto volume” que sugere CHARTED ou todos aqueles com doença metastizada hormossensível? O estudo CHARTED só encontrou benefício estatisticamente significativo no subgrupo que definiu como tendo doença de alto volume. O subgrupo com doença de baixo volume registou um número muito reduzido de eventos aquando da notificação exigindo, por isso, um prolongamento do tempo de acompanhamento. O estudo STAMPEDE, de longe o maior estudo, mostrou um benefício global em todos os doentes com CPM hormossensível. Também outras metanálises indicam que o docetaxel combinado com TSA deve ser considerado em todos os homens com cancro prostático hormossensível metastizado, independentemente da presença de doença de alto ou baixo volume (Gravis, 2016).

Uma outra questão que se levanta da análise destes estudos é se a introdução de prednisona aumenta a segurança e a eficácia do docetaxel? Os esteróides são indutores do CYP3A4 e podem, por conseguinte, influenciar a farmacocinética do quimioterápico (van Soest, 2015; Tannock, 2004). Alguma literatura descreve uma maior incidência de febre neutropénica em doentes que receberam docetaxel apenas, em comparação com aqueles que fizeram docetaxel e prednisona (Kongsted, 2015). A prednisona pode afetar a depuração de docetaxel e, embora possa reduzir a exposição ao docetaxel numa primeira fase, a sua adição aumenta a eficácia do regime. Outros estudos recentemente realizados com orteronel associado a prednisona versus prednisona sozinha vieram corroborar a recomendação de coadministrar docetaxel com prednisona (Saad, 2015). Isto poderá ser explorado em estudos posteriores, dado que todos os doentes do CHP fazem apenas pré-tratamento com Prednisolona, 50 mg de 12 em 12 horas, antes do início do docetaxel, baseado nas recomendações e não estão submetidos à terapêutica com 10 mg diária de prednisona como ocorreu inicialmente em alguns grupos de doentes do ensaio STAMPEDE. De realçar, também, os efeitos deletérios dos esteróides sobre o tecido ósseo, com o risco potenciado de fratura e osteoporose a longo prazo, em doentes que pela existência de metástases ósseas possuem esse risco já incrementado e, ainda, de diabetes iatrogénica (Gravis,

2016). Neste contexto, a administração da pré-medicação durante três dias pode explicar em parte a neutrofilia e linfopenia documentadas em alguns ciclos, em alguns doentes.

A título exploratório foi realizada uma análise dos valores de linfócitos e neutrófilos registados aquando de cada ciclo para avaliar o efeito da toxicidade hematológica do quimioterápico neste regime. Lança-se o repto da continuação do levantamento destes dados para que, futuramente, se possa calcular também um rácio neutrófilos/linfócitos. Este rácio tem sido explorado em algumas metanálises como podendo possuir algum valor preditivo de prognóstico em termos de sobrevivência livre de doença, sobrevivência global e recorrência no cancro da próstata(Gu, 2016). De uma forma geral, parece que o seu aumento se correlaciona com piores resultados, em doentes com neoplasia(Gu, 2016). No entanto, mais estudos são necessários, não existindo nenhuma evidência até ao momento (Gu, 2016). Contudo, as metanálises realizadas não incluem, para já, estudos em que tenha sido adoptado o tratamento quimiohormonal (Gu, 2016).

Os estudos CHARTED e STAMPEDE comparam a aplicação da terapêutica de supressão androgénica (TSA), quando usada isoladamente, com a quimiohormonal (TSA mais quimioterapia com docetaxel). Uma das principais limitações deste estudo de avaliação inicial da TQH no CHP é a ausência de grupo controlo. Os principais resultados dos estudos supracitados são referentes ao aumento da sobrevivência global e da sobrevivência livre de metástases, dados que não foram obtidos neste estudo de avaliação inicial devido ao curto período de tempo decorrido desde o início do TQH, não tendo sido possível o cálculo da sobrevivência mediana. Apenas um doente morreu após completar a TQH( apresentando uma resposta parcial) pela doença.

Por estarmos diante uma série hospitalar podemos estar perante algum viés de selecção/inclusão, dado que a nossa casuística reflete casos, na sua maioria, de homens seguidos na consulta de Urologia, que desenvolveram com o decorrer do tempo, cancro metastizado à distância. No CHARTED o tratamento adjuvante prévio com TSA foi permitido se a duração fosse inferior ou igual a 24 meses e tivesse sido documentada progressão por um período superior a 12 meses depois de completar a terapia (Gravis, 2016). De realçar que a mediana encontrada na nossa amostra se

encontra dentro desse intervalo, mas que o máximo valor encontrado foi de 120 meses.

A instituição de um programa de computadorização que permitisse a todos os profissionais de saúde o preenchimento dos vários parâmetros, ao longo do tratamento, poderá surgir no futuro como uma vantagem para a monitorização de todos os doentes em circunstâncias semelhantes.

## 6.CONCLUSÃO

No nosso estudo, verificámos uma tendência decrescente do valor de PSA no decorrer dos ciclos de docetaxel, tendo sido registados valores inferiores de PSA no fim da terapêutica quando comparados com os valores iniciais para a maioria dos doentes que integraram o grupo de estudo. Verificou-se igualmente uma tendência de regressão/estabilização das metástases documentadas imagiologicamente.

Este trabalho é o primeiro do género no CHP, permitindo descrever as principais características dos doentes que foram submetidos a terapêutica quimiohormonal.

Assim, a aplicação de um programa de forma transversal a todas as consultas, que pudesse integrar o SOAP, constituiria uma mais valia na uniformização do registo clínico com a inclusão datada de todos os parâmetros versados nessa plataforma, com automaticidade para a criação de uma futura base de dados.

De salientar a importância, na nossa consideração, da criação de uma base de dados para doentes oncológicos.

Dada a casuísta em estudo nenhuma conclusão tem relevância estatística significativa.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Dr. Frederico Teves e à minha coorientadora, Dr.<sup>a</sup> Ana Ferreira Castro, por me terem lançado o repto de fazer o meu trabalho final de curso neste tema, alimentando-me o gosto pela Oncologia. Por exercerem a sua arte com profissionalismo e humanidade, e por me fazerem perceber o quão especial e significativo pode ser o contributo da medicina mesmo no contexto paliativo.

Ao Dr. André Pinto, pela sua disponibilidade em toda a orientação e verificação do trabalho estatístico e por todas as sugestões.

À minha família, em especial:

- à minha irmã e à minha mãe, por terem sido o pilar durante todo o meu percurso universitário.

-à Ana e ao Albano, pela sua imensa generosidade, preocupação e pela preciosa ajuda na realização da parte estatística, vezes sem conta.

À minha tia, pela vontade que tinha de ter vivido uns anos mais, por me ter ensinado o quão preciosa é a esperança mesmo no fim.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arcangeli, S., Pinzi, V., & Arcangeli, G. (2012). Epidemiology of prostate cancer and treatment remarks. *World J Radiol*, 4(6), 241-246.

Basch, E., et al. (2014). Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 32(30), 3436-3448.

Basu, S., Tindall DJ.(2010). Androgen action in prostate cancer. *Hormones & cancer*. 1(5), 223-228.

Garnick, M. (2009). Important considerations in LHRH antagonist therapy for prostate cancer. *Oncology (Williston Park)*.23(7),636-7.

Gomella, L. (2009). Effective testosterone suppression for prostate cancer: is there a best castration therapy? *Reviews in urology*.11(2), 52-60.

Gravis, G., et al.(2016) Chemotherapy in hormone-sensitive metastatic prostate cancer: Evidences and uncertainties from the literature. *Cancer Treatment Reviews*.

Gu, X., et al. (2016). Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in prostate cancer: evidence from 16,266 patients. *Scientific Reports*, 6, 22089.

Heidenreich, A., et al. (2015). Guidelines on Prostate Cancer. *European Urology EAU*, 65, 124-137.

Huggins, C., & Hodges, C. V. (2002). Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol*, 167(2 Pt 2), 948-951.

Hussain, M., et al.(2013). Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*, 368(14), 1314-1325.

James, N., et al. (2016) Adding docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naive prostate cancer (STAMPEDE): survival results form an adaptive multi-arm multi-stage platform randomised controlled trial. *Lancet*. 387,1163-1177.

Jaswal, J., Crook, J. (2015) The role of intermittent androgen deprivation therapy in the management of biochemically recurrent or metastatic prostate cancer. *Current urology reports*. 16(3), 481.

Kongsted, P., et al. (2015) Low-dose prednisolone in first-line docetaxel for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Is there a clinical benefit? *Urol Oncol*. 33(11),494.

Loblaw, D., et al.(2007) Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol*. 25, 1596.

Mottet, N., et al. (2016). EAU-ESTRO-SIOG- Guidelines on Prostate Cancer. *European Urology EAU*, 11.

Moul, J. (2014). Utility of LHRH antagonists for advanced prostate cancer. *The Canadian Journal of Urology*. (2 Supp 1),22-27.

Nishiyama, T., Hashimoto, Y., Takahashi, K. (2004). The influence of androgen deprivation therapy on dihydrotestosterone levels in the prostatic tissue of patients with prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 10,7121–7126.

Peltier, A., et al. (2015). Triptorelin in the Relief of Lower Urinary Tract Symptoms in Advanced Prostate Cancer Patients: The Result Study. Prostate cancer.

Ploussard, G., Mongiat, P. (2013). Triptorelin in the management of prostate cancer. *Future oncology*. 9(1),93-102.

Roosen, J. et al.(2005). Subcapsular versus total orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: a randomized trial. *Scand J Urol Nephrol*. 39(6), 464-467.

Rove, K., et al. (2014). Maximal testosterone suppression in prostate cancer-free vs total testosterone. *Urology*, 83(6), 1217-1222.

Saad, F., et al. (2015) Orteronel plus prednisone in patients with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer (ELM-PC 4): a double-blind,

multicentre, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 16(3),338–348.

Saylor, P., Smith, M. (2010). Adverse effects of androgen deprivation therapy: defining the problem and promoting health among men with prostate cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* . 8(2),211-223.

Schalken, J., Fitzpatrick, J. (2015). Enzalutamide: Targeting the androgen signalling pathway in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU international*.

Siegel, R., et al. (2016). Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 66(1), 7-30.

Sweeney, C., et al. (2015) Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 373(8),737–46.

Tannock, I., et al.(2004) Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 351(15),1502–1512.

van Soest, R. J., & de Wit, R. (2015). Irrefutable evidence for the use of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer: results from the STAMPEDE and CHAARTED trials. *BMC Medicine*, 13(1), 304.

Zhang, X. et al. (2005). Comparison of subcapsular and total orchiectomy for treatment of metastatic prostate cancer. *Urology*, 47(3), 402-404.

