

METASTATIC ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE: COMPARISON BETWEEN CONTINUOUS AND INTERMITTENT HORMONAL TREATMENT

FLÁVIO HERING, PAULO ROBERTO TEIXEIRA RODRIGUES, MARCO AURÉLIO LIPAY,
LUCIANO NESRALLAH, MIGUEL SROUGI

Section of Urology and Nephrology, Beneficência Portuguesa Hospital and Division of Urology, School of Medicine, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

ABSTRACT

Purpose: Continuous hormonal treatment is the standard procedure for stage D2 adenocarcinoma of the prostate. Experimental studies have shown that intermittent hormonal treatment (IHT) increases the response period to the treatment. However, few clinical studies have been carried out until now. In this study we compare the effects of continuous and intermittent hormonal treatment in patients with adenocarcinoma of the prostate.

Material and Methods: From 1994 to 1996, 43 patients with adenocarcinoma of the prostate were randomly divided into the following 2 groups: Group A, 18 patients submitted to continuous hormonal treatment (CHT); and Group B, 25 patients submitted to intermittent hormonal treatment (IHT). Both groups received 200 mg/day of cyproterone acetate. In the IHT group the cycle was suspended after reaching the PSA nadir, and was then restarted according to the initial PSA.

Results: In Group A, 11 patients (61.1%) completed the study. The average initial PSA was 32.3 ng/ml and the nadir was 0.4 ng/ml. Seven patients (38.8%) had side effects, 18 patients (100%) became sexually impotent, 7 (38.8%) became hormone resistant and 2 (11.1%) died. In Group B, 24 patients (96%) reached the 2nd cycle and 18 (72%) reached the 3rd. On average, each cycle lasted 10.2 months. Four patients (16%) became hormone resistant and 2 (8%) died. During the interval of the cycles, only one patient remained impotent.

Conclusion: In the period studied, IHT was as effective as continuous hormonal treatment but afforded a better quality of life and 96% of the patients were potent during the intervals between the cycles.

Key words: prostate, prostatic neoplasm, advanced disease, hormonal treatment

Braz J Urol, 26: 276-282, 2000

INTRODUÇÃO

O tratamento de escolha para o adenocarcinoma de próstata metastático (estádio D) é o bloqueio hormonal (parcial ou completo). Além da orquiectomia, existem vários grupos de drogas que podem exercer a supressão hormonal, agindo tanto nos mecanismos centrais como nos periféricos, provocando a diminuição tumoral através do bloqueio da testosterona.

A maioria destas drogas tem efeitos colaterais importantes como o favorecimento dos fenômenos tromboembólicos, impotência sexual, distúrbios do trato gastrointestinal e respiratórios. Outro problema

da hormônioterapia é que a grande parte dos tumores torna-se hormônio-resistente no período médio entre 18 e 36 meses, com progressão da doença e óbito em poucos meses (1,2).

Baseado em trabalhos experimentais e clínicos verificou-se que a inibição da apoptose é um dos mecanismos que torna a célula hormônio-resistente, além das possíveis alterações moleculares nos receptores de andrógenos, da clusterina, dos canais de cálcio e do bcl-2. O objetivo da terapia hormonal intermitente seria prolongar o tempo de resposta da célula tumoral ao hormônio (3-5).

Após a publicação do primeiro trabalho clínico sobre o tratamento hormonal intermitente (6),

poucos trabalhos clínicos subsequentes surgiram na urológica (7-12).

O objetivo desse estudo é comparar os resultados do tratamento e dos efeitos colaterais em pacientes submetidos à terapia hormonal contínua e intermitente, utilizando-se em ambos os grupos o acetato de ciproterona.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados prospectivamente entre 1994 e 1996, 43 pacientes com adenocarcinoma de próstata estágio D2, com idade entre 56 e 83 anos (mediana de 71,8 anos) e com atividade sexual. Os pacientes foram selecionados ao acaso, por sorteio, no momento do diagnóstico, em 2 grupos: grupo A com 18 pacientes submetidos a tratamento hormonal contínuo com acetato de ciproterona 200 mg/dia (2 comprimidos de 50 mg pela manhã, 1 comprimido à tarde e outro à noite); grupo B com 25 pacientes com tratamento hormonal intermitente, utilizando-se a mesma posologia do acetato de ciproterona.

Os pacientes incluídos no estudo não tinham realizado nenhum tratamento hormonal anterior e o tempo de observação para esse estudo foi de 48 meses ou até ocorrer escape hormonal. Todos os pacientes relataram atividade sexual no momento da anamnese de inclusão.

As características clínicas dos pacientes estudados encontram-se na Tabela-1.

Impotência sexual pré-tratamento e terapia hormonal anterior.

No momento do diagnóstico com comprovação de metástase óssea (mapeamento, radiografia, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética, foi introduzido o tratamento hormonal durante pelo menos 42 semanas, até atingir o nadir do PSA. O PSA e a testosterona total foram dosados de 2 em 2 meses.

Nos pacientes com PSA inicial \leq 20 ng/ml a reintrodução do ciclo foi realizada quando o PSA atingiu o valor de 10 ng/ml, e em pacientes com PSA $>$ 20 ng/ml o hormônio foi reintroduzido quando o PSA atingiu níveis próximos à metade do PSA inicial.

Quando o PSA aumentou em 3 medidas consecutivas com os níveis de testosterona baixos, foi

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes submetidos a tratamento hormonal contínuo e intermitente

	Contínuo	Intermitente
Número	18 pacientes	25 pacientes
Média de Idade	70,1 anos	72,4 anos
Estádio no início do tratamento		
T3 Nx M+	4 pacientes	10 pacientes
T3 N+ M+	2 pacientes	4 pacientes
T4 N+ M+	8 pacientes	9 pacientes
T4 Nx M+	4 pacientes	2 pacientes
Gleason		
4 - 6	9 pacientes	13 pacientes
7	6 pacientes	7 pacientes
8 - 10	3 pacientes	5 pacientes

considerado escape do tratamento hormonal empregado. O aparecimento de novas metástases ósseas também foi considerado como escape hormonal.

Foram estudados os efeitos colaterais, impotência sexual, tempo de resposta e período em que o paciente se tornou hormônio-resistente.

Foi utilizado o teste exato de Fischer para comparar os parâmetros entre os 2 grupos.

RESULTADOS

No grupo A (tratamento contínuo), 11 pacientes (61,1%) chegaram ao final do protocolo (48 meses) e 7 pacientes (38,8%) tiveram escape hormonal (tempo médio de escape de 20,1 meses) e 2 (11,1%) foram a óbito (Tabela-2). A média do PSA inicial foi 32,3 ng/ml, variando de 11,2 a 110 ng/ml. O nadir do PSA foi 0,4 ng/ml, e o tempo médio de duração do nadir foi de 17,5 meses (Tabela-2). Cinco pacientes (27,7%) tiveram efeitos colaterais leves (gastrintestinais, ginecomastia e astenia) e 2 pacientes (11,1%) apresentaram efeitos colaterais importantes (gastrite com náusea e vômitos intensos e edema de membros inferiores). Dezoito pacientes (100%) tiveram impotência sexual (Tabela-2).

Tabela 2 – Resumo dos pacientes submetidos a tratamento hormonal contínuo

No. de pacientes	18
Média do PSA inicial (ng/ml)	32,3
Média do nadir do PSA (ng/ml)	0,4
Média do tempo do nadir do PSA (meses)	17,5
Média da testosterona inicial	435
Média do nadir da testosterona	43
Média do tempo de nadir da testosterona (meses)	15,2
No. de pacientes com escape hormonal	7
Tempo médio do escape hormonal (meses)	20,1
No. de pacientes com efeitos colaterais leves	5
No. de pacientes com efeitos colaterais importantes	2
Impotência sexual	18
Óbito relacionado à doença	2

No grupo B, 18 pacientes (72%) chegaram no 3o. ciclo, 4 pacientes (16%) tiveram escape hormonal, 2 pacientes (8%) foram a óbito pela doença e 1 paciente optou por orquiectomia no início do 3o. ciclo (Tabela-3). A média do PSA inicial foi de 30,9 ng/ml, variando de 10,9 a 138 ng/ml. A média do nadir do PSA foi 0,35 ng/ml e a média de duração de cada ciclo foi 8,3 meses e 9,2 meses no 1o. e 2o. ciclo respectivamente. A média de intervalo foi de 10,2 meses e 8,1 meses entre o 1o. e 2o. ciclo e entre o 2o. e 3o. ciclo respectivamente (Tabela-3). Os efeitos colaterais leves ocorreram em 2 pacientes (8%) e os importantes (digestivos) em 1 paciente (4%). Durante os ciclos, 18 pacientes (72%) apresentaram impotência sexual e apenas 1 paciente (4%) permaneceu impotente (Tabela-3).

Na comparação dos parâmetros entre os 2 grupos, apenas a função erétil apresentou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

DISCUSSÃO

Embora o tratamento hormonal seja a terapia padrão para o adenocarcinoma avançado de pró-

tata, mais de 80% dos tumores tornam-se hormônio-resistentes entre 18 e 36 meses (1,2). As razões ainda não são totalmente conhecidas, porém, alguns fatores estão sendo implicados nesse processo. Três mecanismos essenciais são importantes para o crescimento normal das células prostáticas: 1)- o estímulo positivo da síntese do DNA sobre a proliferação das células normais; 2)- o efeito inibitório que limita o número de células na próstata; e 3)- a apoptose, que é a forma programada do controle da morte celular.

Tabela 3 – Resumo dos pacientes submetidos a tratamento hormonal intermitente

	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3
No. pacientes	25	24	18
Média do PSA inicial (ng/ml)	30,9	17,1	10,1
Média do nadir do PSA (ng/ml)	0,35	0,35	-
Média do tempo do nadir do PSA após suspensão do ciclo (meses)	6,9	6,4	-
Média da testosterona inicial	531	424	341
Média do nadir da testosterona (meses)	43	40	44
Média do tempo do nadir da testosterona após suspensão do ciclo (meses)	6,2	6,1	-
Média de duração dos ciclos (meses)	8,3	9,2	-
Média do intervalo entre os ciclos (meses)	10,2	8,1	-
No. de pacientes com escape hormonal	-	1	3
Tempo médio do escape hormonal (meses)	-	24	39
No. de pacientes com efeitos colaterais leves	1	-	1
No. de pacientes com efeitos colaterais importantes	-	-	-
Impotência Sexual após suspensão do ciclo	-	1	-
Óbito relacionado à doença	-	-	2

Estudos mostram que a dependência hormonal é a manifestação clínica da apoptose após a retirada do hormônio masculino, e ocorre tanto em células prostáticas normais quanto nas neoplásicas (7,13). Nos estágios precoces do câncer de próstata somente a forma de regulação androgênica que limita o número de células prostáticas é perdida. Devido a outros 2 mecanismos ainda funcionantes, a ablação androgênica tem o duplo efeito de deflagrar a apoptose e inibir a proliferação celular. Em células malignas a capacidade de resistir a apoptose é adquirida com a diferenciação celular sob o efeito dos andrógenos. Entretanto na ausência desses é impossível a divisão normal e diferenciação das células, que se tornam pré-apoptóticas novamente (7,23).

Estudos experimentais em linhagem de células hormônio-dependente SHIONOGI sugerem que a progressão para hormônio-resistente possa representar um processo no qual a deprivação hormonal está inclusa, alterando a taxa de diferenciação das "Stem Cells". Nesse estudo experimental foi demonstrado que o tratamento intermitente comparado com o contínuo, prolongam a progressão para independência androgênica de 50 para 150 dias (5).

Acredita-se que a independência androgênica surja em consequência da ativação de genes repressores de andrógenos e produção de fatores de crescimento autócrinos e parácrinos, capazes de substituir o andrógeno e manter a viabilidade das células tumorais.

Em condições experimentais, a apoptose pode ser de fato induzida múltiplas vezes em uma população de células tumorais através de repetidos ciclos de deprivação e reintrodução do hormônio (2,5,7,13).

Com o avanço da biologia molecular identificou-se proteínas envolvidas na morte ou na imortalidade das células neoplásicas como a clusterina que é uma proteína anticitolítica codificada no gene TRPM-2 (Testosterone Repressed Prostatic Message-2) e expresso em alta quantidade em células prostáticas submetidas a morte programada. Os níveis de clusterina aumentam após ablação androgênica (4).

O oncogen bcl-2 (B-cell Lymphoma-2) foi identificado no ponto de mutação da translocação do cromossomo t (14:18) associado ao linfoma folicular. Essa translocação resulta num aumento da expressão da proteína bcl-2 em células dos linfomas. No câncer de próstata ocorre um aumento da expressão do bcl-2 em células que perdem a capacidade de apoptose. Acredita-se que o bcl-2 possa prevenir danos oxidativos dos constituintes celulares, interfere com o fluxo de cálcio através do retículo endoplasmático e retirar no transporte nuclear de outras proteínas como, por exemplo, o p53 (7,14).

Baseados nesses dados, alguns trabalhos clínicos com tratamento hormonal intermitente para câncer de próstata vem surgindo nos últimos anos. O primeiro estudo clínico com tratamento hormonal intermitente foi publicado em 1986, onde os autores utilizaram flutamida e DES num período entre 2 e 70 meses. A suspensão do tratamento variou de 1 a 24 meses. A potência sexual retornou em 95% dos pacientes no período sem tratamento, e todos os pacientes responderam a reintrodução do medicamento (6).

Em nossa casuística apenas 1 paciente (4%) teve impotência sexual durante os ciclos no tratamento intermitente (grupo B), enquanto que no grupo A (tratamento contínuo) todos os pacientes tiveram impotência sexual. O nadir do PSA foi praticamente o mesmo nos 2 grupos, e a média do tempo do nadir do PSA no grupo B foi entre 8,2 e 8,9 meses, semelhante ao de outros estudos (9,10,12).

O critério de reintrodução do tratamento foi semelhante ao de Goldenberg et al. (7), porém outros trabalhos utilizam critérios diferentes como Higano et al. (8). Esses autores reintroduzem o tratamento quando o PSA atinge 4 ng/ml (se o inicial for ≥ 10 ng/ml), se o PSA inicial for entre 11 e 100 ng/ml, reintroduzem quando atingir entre 10 e 20 ng/ml e se for maior que 100 ng/ml, só reintroduzem quando chegar entre 20 e 40 ng/ml. A média do nadir do PSA foi de 15 semanas. Ao nosso ver, a reintrodução do tratamento quando o PSA atinge o nível inicial é menos estressante para o paciente e não altera a evolução da doença. Alguns pacientes podem ter um rápido aumento do nível do PSA após a interrupção do tratamento, o

que pode coincidir com o aumento da testosterona. A maior sensibilidade da célula para a síntese do PSA e conseqüente proliferação celular pode exigir uma reintrodução mais precoce do tratamento. Por outro lado, alguns pacientes têm uma elevação muito lenta do PSA na ausência de detecção de progressão da doença e Gleason ≤ 7 ; nesses casos pode-se esperar até 2 anos para a reintrodução do ciclo. É importante nestes pacientes pesquisar a evolução da doença com PSA baixo.

Quanto à escolha do medicamento, alguns critérios têm de ser observados, como por exemplo: rápida supressão androgênica; rápida reversibilidade de sua ação; efeitos colaterais baixos; ausência de fogachos, fácil administração, baixo custo e fácil disponibilidade. Nas séries estudadas o bloqueio androgênico total não teve diferença sobre o bloqueio seletivo (4).

No nosso trabalho preferimos administrar o acetato de ciproterona por ser disponível gratuitamente no Sistema Único de Saúde (SUS) e, portanto de fácil acesso aos doentes institucionais, além de ter baixo índice de efeitos colaterais, fácil administração e ainda duplo mecanismo de ação, agindo tanto como anti-androgênico periférico como a nível central. A ausência do "flare" (aumento brusco e intenso no início do tratamento), da testosterona é um ponto importante na escolha, evitando-se assim a associação de drogas. Utilizamos 200 mg/dia, pois em nossa experiência prática é tão eficaz quanto a dose plena 300 mg/dia, diminuindo os efeitos colaterais e custos. Porém outras drogas podem ser utilizadas como o DÉS; análogos LHRH e outros anti-androgênicos periféricos.

O custo do tratamento dos pacientes que completaram os 48 meses foi bem menor no grupo com o THI. Baseado no preço médio de mercado (SP) do acetato de ciproterona em fevereiro de 2000 (embalagem com 20 comprimidos custa R\$ 60,00 em média), os pacientes com THI que completaram o estudo (em média 3 ciclos de 9 meses), gastaram R\$ 9.720,00, enquanto que os pacientes com THC gastaram R\$ 17.280,00 em 48 meses.

Nossos resultados mostram que o tratamento intermitente no período estudado não foi inferior ao tratamento contínuo quanto à sobrevida e apareci-

mento da doença hormônio-resistente, além de ter uma melhor qualidade de vida devido ao período sem medicamento e, principalmente, por recobrar a potência sexual durante os ciclos, fato esse observado também por outros autores (9-12).

Para saber se existe real influência no aumento do período sem doença hormônio-resistente, protocolos multi-institucionais com elevado número de pacientes e observação por um tempo bem longo deverão ser instalados, assim como uma melhor seleção dos pacientes que serão beneficiados por essa modalidade terapêutica.

CONCLUSÕES

No período estudado, o THI foi tão eficaz quanto o THC, além de ter menor custo e melhor qualidade de vida sexual.

Séries maiores e períodos mais longos poderão mostrar se existe influência do THI no período de transformação de doença hormônio-sensível em doença hormônio-resistente.

REFERÊNCIAS

1. Denis L, Murfhy GP: Overview of phase III trials on combined androgen treatment in-patients with metastatic prostate cancer. *Cancer*, 72: 3888-3895, 1993.
2. Bruchovsky N: Androgens and Antiandrogen, In: Holland JF, Frei E, Bast RC (eds.), *Cancer Medicine*. Baltimore, Williams & Wilkins, 4 ed., pp. 1133-1148, 1996.
3. Tennis Wood M P, Guenette R S, Lakins J: Active cell death in hormone-dependent tissues. *Cancer Metastasis Rev*, 11: 197-220, 1992.
4. Rennie PS, Bruchovsky N, Buttyan R: Gene expression during the early phases of regression of the androgen-dependent Shionogi mouse mammary carcinoma. *Cancer Res*, 48: 6309-6312, 1988.
5. Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie PS: Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumours: apoptosis and serum prostate specific antigen. *Cancer*, 71: 2782-2790, 1993.

6. Klotz LH, Herr HW, Morse MJ: Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer*, 58: 2546-2550, 1986.
7. Goldenberg SL, Bruchovsky N, Gleave ME: Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. *Urology*, 45: 839-845, 1995.
8. Higano CS, Ellis W, Russel K: Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology*, 48: 800-804, 1996.
9. Oliver RTD, Williams G, Paris AMI, Blandy JP: Intermittent androgen deprivation after PSA complete response as a strategy to reduce induction of hormone-resistant prostate cancer. *Urology*, 49: 79-82, 1997.
10. Horwich A, Huddart RA, Gadd J, Boyd PJ, Hetherington JW, Whelan P, Dearnaley DP: A pilot study of intermittent androgen deprivation in advanced prostate cancer. *Brit J Urol*, 81: 96-99, 1998.
11. Grossfeld GD, Small EJ, Carroll PR: Intermittent androgen deprivation for clinically localized prostate cancer: initial experience. *Urology*, 51: 137-144, 1998.
12. Crook JM, Szumacher E, Malone S, Huan S, Segal R: Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology*, 53: 530-534, 1999.
13. Bruchovsky N, Brown EM, Coppin CM: The Endocrinology and Treatment of Prostate Tumour Progression. In: Coffey DS, Bruchovsky N, Gardner WA (eds.), *Current Concepts and Approches to the Study of Prostate Cancer. Progress in Clinical and Biological Researches*. New York, Alan R Liss, pp. 348-387, 1987.
14. Korsmeyer SJ: Regulators of cell death. *Trends Gent*, 11: 101-105, 1995.

Received: February 18, 2000

Accepted after revision: May 31, 2000

RESUMO

ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA METASTÁTICO: COMPARAÇÃO ENTRE TRATAMENTO HORMONAL CONTÍNUO E INTERMITENTE

Objetivo: O tratamento hormonal contínuo (THC) é o tratamento padrão para adenocarcinoma de próstata estágio D2. Trabalhos experimentais mostram que o tratamento hormonal intermitente (THI) pode aumentar o período de resposta ao tratamento, porém poucos estudos clínicos foram realizados até o momento. Esse trabalho é mostrar uma casuística clínica nacional comparando o THC com o THI.

Material e Métodos: Entre 1994 e 1998, 43 pacientes com adenocarcinoma de próstata foram divididos ao acaso em 2 grupos: grupo A, 18 pacientes submetidos a THC e grupo B, 25 pacientes com THI, ambos com Acetato de Ciproterona 200 mg/dia. No THI a suspensão do ciclo foi após atingir o nadir do PSA e a reintrodução de acordo com o PSA inicial.

Resultados: No grupo A, 11 pacientes (61,1%) completaram o estudo. A média do PSA inicial foi 32,3 ng/ml e do nadir 0,4 ng/ml. Sete pacientes (38,8%) tiveram efeitos colaterais, 18 pacientes (100%) ficaram com impotência sexual, 7 (38,8%) tornaram-se hormônio-resistente e 2 (11,1%) foram a óbito. No grupo B, 24 pacientes (96%) chegaram no 2º ciclo e 18 (72%) no 3º. A média do PSA inicial foi 30,9 ng/ml e a do nadir 0,35 ng/ml. Cada ciclo durou em média 10,2 meses. Quatro pacientes (16%) tornaram-se hormônio-resistente e 2 (8%) foram a óbito. No intervalo dos ciclos apenas 1 paciente permaneceu impotente.

Conclusões: No período estudado o THI foi tão eficaz quanto o THC com uma melhor qualidade de vida e, 96% dos pacientes potentes no intervalo entre os ciclos.

Unitermos: próstata, câncer de próstata, avançado, tratamento hormonal
Braz J Urol, 26: 276-282, 2000

Correspondence address:

Flávio Hering
Rua Teodoro Sampaio, 744 / 83
05406-050, São Paulo, SP, Brazil
Fax: ++ (55) (11) 3064-7088