

Índice

Resumo/Abstract	2
1. Introdução e Objectivos	4
2. Materiais e Métodos.....	6
3. Terapia de Supressão Androgénica.....	7
3.1 Bloqueio androgénico completo.....	8
3.2 Efeitos adversos da terapia de supressão androgénica	9
4. Terapia de Supressão Androgénica Intermitente.....	10
4.1 O fundamento da terapia de supressão androgénica intermitente.....	10
4.2 Os mecanismos de progressão para um estado de independência a androgénios...	10
4.3 Estudos laboratoriais da supressão androgénica intermitente.....	12
4.4 Estudos de fase II.....	13
4.5 Meta-análise.....	19
4.6 Estudos de fase III.....	20
5. Discussão e Conclusão.....	28
6. Referências Bibliográficas.....	32

Resumo

Introdução: A supressão androgénica contínua é tradicionalmente considerada como uma terapia de primeira-linha no carcinoma da próstata avançado, embora esteja associada a diversos efeitos adversos. A abordagem da hormonoterapia intermitente tem por base melhorar a qualidade de vida (reduzindo os efeitos secundários), adiar a progressão do cancro da próstata hormono-refractário e diminuir os custos do tratamento.

Objectivos: O presente trabalho visa identificar os candidatos ideais para a hormonoterapia intermitente, através de uma revisão bibliográfica de estudos efectuados, analisando a sua fundamentação, eficácia, viabilidade, segurança, regime e potenciais vantagens relativamente à terapia de supressão androgénica contínua no carcinoma da próstata.

Materiais e Métodos: Para esse propósito procedeu-se a uma pesquisa na PubMed, sítios da EAU e EORTC sobre hormonoterapia intermitente no tratamento do carcinoma da próstata, de onde foram seleccionados 66 artigos para estudo.

Discussão e Conclusão: Desde os primeiros estudos laboratoriais, vários outros estudos de fase II ajudaram a estabelecer a eficácia, segurança, viabilidade, metodologia e limiares do PSA, conduzindo à realização dos estudos de fase III (que compararam a terapia intermitente vs. contínua, no que toca à eficácia, sobrevivência global e qualidade de vida). Concluiu-se que, apesar de alguns aspectos da terapia de supressão androgénica intermitente permanecerem desconhecidos, esta estratégia terapêutica deve ser considerada nos doentes com carcinoma da próstata avançado. A variação dos critérios usados no tratamento e vigilância aguarda, no entanto, por um processo de uniformização.

Palavras-Chave: hormonoterapia intermitente; supressão androgénica intermitente; bloqueio androgénico intermitente; tratamento endócrino intermitente; terapia de supressão androgénica; cancro da próstata.

Abstract

Introduction: The continuous androgen deprivation therapy is traditionally regarded as the first-line therapy for advanced prostate cancer, although it is associated with various side effects. The approach to the intermittent hormone therapy is based on quality of life improvement (by reducing the side effects), delaying the progression of hormone-refractory prostate cancer and reducing the cost of the treatment.

Objectives: This work aims to identify the ideal candidates for intermittent hormonal therapy, through a literature review of studies that analyze its rationale, effectiveness, feasibility, security, regime and potential advantages over continuous androgen deprivation therapy in the prostate cancer.

Materials and Methods: For this purpose we proceeded with a research on PubMed, EAU and EORTC sites on intermittent suppression therapy in the treatment of prostate cancer, from where 66 articles were selected for study.

Discussion and Conclusion: Since the earliest laboratory studies, several other phase II studies helped to establish the effectiveness, safety, feasibility, methodology and PSA thresholds, leading to the completion of the phase III studies (comparing intermittent vs. continuous therapy regarding its effectiveness, overall survival and quality of life). It was concluded that, although some aspects of the intermittent androgen suppression therapy remain unknown, this therapeutic strategy should be considered for patients with advanced prostate cancer. The variation of the criteria used for the treatment and surveillance, awaits, however, a standardization process.

Keywords: intermittent androgen suppression; intermittent androgen deprivation; androgen deprivation therapy; intermittent endocrine treatment; intermittent hormonal therapy; prostate cancer.

1. Introdução e Objectivos

O carcinoma da próstata é reconhecido como um dos principais problemas de saúde da população masculina. Na Europa, constitui cerca de 11% de todos os carcinomas no homem, com uma estimativa de 2,6 milhões de novos casos diagnosticados por ano, causando 9% de todas as mortes por cancro na União Europeia [1]. É o tumor sólido mais frequente na Europa, com uma taxa de incidência de 214 casos por 1000 homens, ultrapassando em número o carcinoma pulmonar e o colo-rectal. Sendo mais frequente no homem idoso, é uma doença que afecta mais os países desenvolvidos [2].

A terapia de supressão androgénica tem sido o principal pilar na abordagem do carcinoma da próstata avançado, desde meados do século passado [3], devendo-se ao trabalho pioneiro de Huggins e Hodges, em 1941, sobre a dependência hormonal do carcinoma da próstata [4]. O seu princípio é a eliminação dos androgénios testiculares, que pode ser conseguida de várias formas: pela remoção cirúrgica dos testículos (orquidectomia bilateral); por inibição da secreção de LH/FSH pela hipófise por “down-regulation” dos receptores da GnRH (hormona libertadora de gonadotrofinas), com atingimento do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, usando agonistas da GnRH (como a leuprolida, buserrelina, goserrelina e triptorreline) ou antagonistas da GnRH (como o degarelix ou o abarelix); por estrogénios (reduzindo a secreção da GnRH pelo hipotálamo) ou por bloqueio dos efeitos dos androgénios na próstata com anti-androgénios [3].

Desde que os agonistas da GnRH e os anti-androgénios não-esteróides passaram a estar disponíveis, nos anos 1980, o conceito de intervenção hormonal imediata tornou-se mais apelativo para os médicos e doentes [3].

Tradicionalmente, a terapia com agonistas da GnRH é dada de forma contínua, contudo, múltiplos estudos revelaram efeitos benéficos da hormonoterapia de bloqueio androgénico intermitente (terapia de supressão androgénica intermitente ou, simplesmente,

hormonoterapia intermitente). Esta terapia é efectuada de forma cíclica, consistindo num período com tratamento (“on-treatment period”), normalmente fixo, com duração entre os 6 e os 9 meses, seguido de uma interrupção no tratamento (“off-treatment period”), de duração variável, dependendo da resposta do antígeno específico da próstata (PSA) [1].

A monitorização do PSA criou uma mudança muito significativa na população de doentes tratados inicialmente com terapia endócrina: a percentagem de doentes com metástases ósseas, na altura do diagnóstico de carcinoma da próstata, reduziu enormemente. Doentes com carcinoma da próstata recidivante, após insucesso da terapia local, são agora diagnosticados com base no aumento dos níveis de PSA [5].

A hormonoterapia intermitente é uma opção atractiva, focando-se na redução dos efeitos adversos que são normalmente observados no bloqueio androgénico contínuo [6]. Estudos clínicos revelaram que a hormonoterapia intermitente melhora a qualidade de vida e reverte a disfunção sexual, sem nenhum impacto aparente na sobrevivência [7].

Apesar de vários aspectos da hormonoterapia intermitente permanecerem controversos, particularmente no que diz respeito à circunstância temporal, metodologia e selecção de doentes [8], esta é uma opção de tratamento geralmente aceite, nos homens com doença localmente avançada, presença de nódulos linfáticos, doença recidivante após terapia local, apesar de ainda estarem vários estudos a decorrer sobre esta abordagem [9].

O objectivo deste trabalho visa fazer uma revisão bibliográfica dos estudos efectuados até hoje a respeito da terapia de supressão androgénica intermitente, no que toca à sua fundamentação, eficácia, viabilidade, segurança, regime e potenciais vantagens em relação à terapia supressão androgénica contínua. Tenciono, assim, avaliar os diferentes pontos de vista existentes neste tema, ainda muito controverso na comunidade de Urologia, tendo como principal objectivo, identificar os candidatos ideais a usufruir da hormonoterapia intermitente e as suas principais indicações no carcinoma da próstata avançado.

2. Materiais e Métodos

Este trabalho foi baseado na revisão da literatura, obtida por meio de bases de dados bibliográficas disponíveis na internet, nomeadamente a PubMed/Medline, Sage e B-on (Biblioteca do conhecimento on-line), os sítios da European Association of Urology (EAU) e da European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). A pesquisa englobou os termos hormonoterapia intermitente, bloqueio androgénico intermitente e supressão androgénica intermitente no carcinoma da próstata. A pesquisa na literatura foi feita entre os anos de 1986 e 2013. Os critérios de inclusão abrangeram quaisquer artigos, independentemente do seu desenho (duplo-oculto, caso controlo, aleatório ou não), que mostrassem estudos, esquemas terapêuticos, eficácia e regimes no âmbito da hormonoterapia intermitente no tratamento do carcinoma da próstata. Os critérios de exclusão levaram em conta artigos relacionados com a terapia não-hormonal no tratamento do carcinoma da próstata. Foram identificados 120 artigos sobre o tema e, a partir dos critérios de inclusão, foram selecionados 66 artigos.

3. Terapia de Supressão Androgénica

A compreensão das vias reguladoras e da síntese dos androgénios levaram ao desenvolvimento de um sem número de tratamentos, colectivamente chamados de terapia de supressão androgénica [7].

Os androgénios desempenham um papel importante na iniciação da síntese de ADN, proliferação celular e apoptose a nível celular prostático, eliminando células durante a supressão androgénica [10].

A terapia de supressão androgénica pode ser instituída farmacologicamente, com tratamento médico, ou cirurgicamente, por orquidectomia bilateral [11].

Segundo as guidelines da European Association of Urology (2011) [12], os agonistas da GnRH tornaram-se na terapêutica de primeira-linha na supressão ou bloqueio androgénico porque têm um potencial de reversibilidade e permitem o uso da terapia de supressão androgénica intermitente; evitam o desconforto físico e psicológico, associados à orquidectomia; têm um baixo risco de cardiotoxicidade como o observado com o dietilestibestrol (estrogénio), assim como resultados oncológicos equivalentes.

Os antagonistas da GnRH previnem o aumento transitório nos níveis de testosterona (efeito de “flare”), que ocorre com os agonistas da GnRH. Num recente estudo prospectivo, aleatório, de fase III, 610 homens com carcinoma da próstata, receberam regimes com degarelix (antagonista da GnRH) ou leuprolida (análogo da GnRH), durante 12 meses [12]. No final do período de observação, o degarelix não demonstrou ter resultados inferiores à leuprolida, mas alcançou uma maior rapidez de supressão de testosterona, dentro dos 3 primeiros dias e evitou o fenómeno de “flare”. Estes regimes suprimiram os níveis de testosterona em mais de 95% dos doentes, por mais de um ano de tratamento [7]. A rápida e eficaz castração dos antagonistas da GnRH desempenha um papel importante nos doentes

sintomáticos com carcinoma da próstata metastático (metástases ósseas, sintomas neurológicos devido à iminente compressão da espinhal medula e obstrução ureteral). O seu benefício noutras situações clínicas permanece ainda desconhecido [12].

A supressão androgénica no carcinoma da próstata é usada numa gama cada vez mais ampla de situações, como na doença avançada, doença loco-regional, terapia adjuvante à cirurgia ou radioterapia e em doentes com aumento dos níveis de PSA após terapia local. Mais de 80% dos homens com cancro da próstata avançado respondem à terapia de supressão androgénica, experienciando uma melhoria nos sintomas relacionados com a doença e uma redução marcada do nível de PSA. O tratamento de primeira-linha no carcinoma da próstata avançado tem sido a terapia de supressão androgénica contínua [13].

3.1. Bloqueio androgénico completo

Os agonistas da GnRH bloqueiam a produção testicular de testosterona, que perfaz cerca de 90 a 95% do total produzido [7]. Contudo, a testosterona também é produzida pelas glândulas suprarrenais por controlo independente. Isto compreende, cerca de 5% da concentração de testosterona sérica [5]. Termos, como: bloqueio androgénico completo, bloqueio androgénico combinado ou bloqueio androgénico máximo consistem no uso de dois tipos de bloqueio androgénico, um para inibir a produção de testosterona por orquidectomia ou com agonistas da GnRH, e o segundo para bloquear o receptor de androgénios (com intenção de inibir os efeitos das suprarrenais e dos androgénios produzidos localmente), usando anti-androgénios esteroides ou não esteroides [5].

O bloqueio androgénico completo tem um pequeno benefício, apesar de estatisticamente significativo, em termos de sobrevivência, de cerca de 5%, quando comparado com a monoterapia com GnRH [12].

3.2. Efeitos adversos da terapia de supressão androgénica

Huggins e Hodges, nos anos 1940, através do seu trabalho merecedor de um Prémio Nobel, demonstraram os benefícios da castração cirúrgica e da administração de estrogénios no carcinoma da próstata metastático [9]. Desde então, a castração química ou cirúrgica tem sido a terapia de primeira-linha no carcinoma da próstata avançado [14]. A introdução dos agonistas da GnRH, amplamente usados actualmente, proporcionam um método seguro e eficaz de castração médica, sem o impacto fisiológico da castração cirúrgica ou dos riscos cardiovasculares da terapia com estrogénios [15].

Apesar de a terapia hormonal melhorar os sintomas urinários, diminuir a dor óssea e o risco de fracturas patológicas e compressão da espinhal medula [16], a sua utilização está associada a diversos efeitos adversos que incluem a perda da libido/disfunção eréctil [15,16,17,18,19], ginecomastia e afrontamentos [16,19].

Estudos recentes de vários autores reportaram complicações adicionais da terapia de supressão androgénica, como a disfunção cognitiva e depressão [15,16,19,].

Para além destes, podem surgir outros efeitos adversos a longo-prazo, tais como a osteoporose e anemia [15,16,19]. A terapia de supressão androgénica diminui a densidade mineral óssea e aumenta o risco de fractura nos homens com carcinoma da próstata [21,22].

A síndrome metabólica – um factor de risco conhecido para doenças cardiovasculares, caracterizada por uma diminuição da tolerância à glicose, aumento da gordura corporal e alteração do perfil lipídico – também está associada à terapia de supressão androgénica [13].

4. A Terapia de Supressão Androgénica Intermitente

4.1. O fundamento da terapia de supressão androgénica intermitente

A experiência inicial com a terapia de supressão androgénica intermitente foi publicada por Klotz et al. em 1986 [23]. Esta experiência pioneira investigou a regulação intermitente da testosterona com a administração cíclica do dietilestilbestrol. Dezanove doentes com carcinoma da próstata avançado receberam dietilestilbestrol até ao aparecimento de uma resposta clínica claramente demonstrada e cessaram esse tratamento ao reaparecimento de sintomas. Um doente foi tratado com flutamida (anti-androgénio não-esteróide) da mesma forma. A duração média do tratamento inicial foi de 30 meses. Uma melhoria subjectiva foi notada em todos os doentes aquando da paragem do tratamento. Doze dos 20 pacientes tiveram uma recaída, após uma média de 8 meses sem tratamento, mas todos os doentes responderam, subsequentemente, à readministração do fármaco. A disfunção erétil causada pela terapêutica foi revertida em 9 dos 10 doentes. Uma melhoria da qualidade de vida foi alcançada e nenhuns efeitos adversos na sobrevivência foram aparentes.

Concluiu-se então que ao alternar o bloqueio androgénico com um intervalo de cessação terapêutica, uma recuperação dos níveis de testosterona entre os ciclos permitia uma potencial melhoria da qualidade de vida sem afectar a eficácia (sobrevivência).

4.2. Os mecanismos de progressão para um estado de independência a androgénios

As células prostáticas normais não têm capacidade de regenerar e crescer num estado de privação/supressão androgénica [9].

Tem sido sugerido que o carcinoma da próstata consiste em células tumorais andrógeno-dependentes, andrógeno-sensitivas (que vão determinar a resposta na supressão androgénica) e andrógeno-independentes (que continuarão o seu crescimento natural, após supressão androgénica) [10], todas elas presentes já na altura do diagnóstico [14].

Apesar de 90% dos doentes com carcinoma da próstata avançado mostrarem resposta bioquímica ao tratamento hormonal, esta é temporária e eventualmente a doença progride, se o doente viver o tempo suficiente [10]. Sob supressão androgénica contínua, a maioria dos doentes sofrem progressão da doença, dentro de 2 a 3 anos [9].

Os mecanismos que conduzem ao aparecimento da doença prostática hormono-refractária (pela aquisição por parte das células prostáticas de um fenótipo andrógeno-independente), não são totalmente conhecidos [14]. São conhecidas duas teorias que tentam explicar como é que as células tumorais prostáticas se tornam andrógeno-independentes, na abordagem da terapia de supressão androgénica. A primeira teoria é baseada na selecção clonal, onde em consequência da remoção de androgénios, há uma sobrevivência de células andrógeno-independentes pré-existentes, dentro do tumor [9,16]. A segunda teoria é baseada na adaptação molecular do tumor, postulando que a supressão androgénica tem um papel de regulação dos mecanismos adaptativos repressores dos androgénios, capazes de frenar a apoptose [9].

Múltiplos mecanismos podem estar envolvidos individualmente em cada doente, em diferentes populações de células tumorais prostáticas, levando à insensibilidade androgénica final. A evidência laboratorial sugere que a supressão androgénica intermitente pode atrasar o aparecimento de resistência a androgénios, invocando tanto a hipótese de selecção clonal como a de adaptação molecular [9].

4.3. Estudos laboratoriais da supressão androgénica intermitente

A evidência pré-clínica da progressão adaptativa de células tumorais até à hormono-independência originou-se, inicialmente, em experiências realizadas no carcinoma mamário do modelo de rato shionogi. O modelo shionogi é um tumor sensível a androgénios que sob privação androgénica, em semelhança ao carcinoma da próstata humano, desenvolve andrógeno-independência, aumentando a sua agressividade [24]. Ao analisarem as células hematopoiéticas, Bruchovsky et al. demonstraram que um pequeno número de células hematopoiéticas, inicialmente andrógeno-dependentes, que sobreviviam à supressão androgénica, adaptavam-se à mudança do ambiente hormonal e eventualmente replicavam-se, resultando num estado andrógeno-independente [24].

Um estudo posterior do mesmo grupo de Vancouver [25] descobriu que, expondo de forma intermitente células hematopoiéticas sobreviventes aos androgénios, havia um atraso no desenvolvimento de independência a androgénios. Neste estudo, os ratos shionogi, aos quais era administrada supressão androgénica intermitente, demoravam três vezes mais tempo a atingir um estado de andrógeno-independência (150 dias versus 50 dias). A independência androgénica não se desenvolveu até ao quinto ciclo de exposição de supressão androgénica [25].

Um outro trabalho no tumor do modelo de rato shionogi sugeriu que a perda do potencial apoptótico tumorogénico, mediada pelo gene *TPRM-2 (clusterin)*, podia levar a uma superpopulação de células hematopoiéticas com linhagem andrógeno-independente [26].

No modelo humano de LNCaP (linhagem celular de carcinoma da próstata humano, desenvolvido de metástases de nódulos linfáticos, hormono-sensitiva, secretora de PSA), a supressão androgénica intermitente, produziu um prolongamento para a independência androgénica duas vezes superior (77 dias versus 26 dias) [27].

No entanto, estudos da Universidade de Washington que utilizaram o xenotransplante de LuCaP humano, desenvolvido com metástases de carcinoma da próstata humano, não mostraram uma vantagem na sobrevivência com a supressão androgénica intermitente [28].

4.4. Estudos de fase II

A maioria das investigações clínicas sobre a supressão androgénica intermitente advêm de pequenos estudos de fase II provenientes de uma única instituição [9]. Alguns desses estudos estão sumariados na Tabela 1 [15,52].

Estes estudos da população incluem um grupo heterogéneo de doentes com doença metastática, localmente avançada, localizada e com falência bioquímica após tentativa de terapia definitiva. A maioria envolveu o uso de um agonista GnRH, com ou sem um anti-androgénio [29].

Os estudos de fase II ajudaram a estabelecer a segurança e viabilidade da supressão androgénica intermitente, assim como estabelecer parâmetros operacionais, tais como os valores de paragem e de início da terapia. [29].

No intervalo sem tratamento, os estudos concluíram que a qualidade de vida era consistentemente melhorada, apesar de a maioria dos estudos ter falhado no uso de instrumentos válidos na avaliação da qualidade de vida [30].

Os níveis de PSA encontravam-se no geral de acordo com os aumentos e decréscimos dos níveis de testosterona, pelo que o PSA seguia a testosterona, mas com um atraso. Nos doentes com um longo intervalo de período sem tratamento, os níveis de PSA permaneciam ainda mais estáveis, em concentrações baixas, apesar da normalização da testosterona [29].

Os estudos de fase II não identificaram nenhum fenómeno de “flare” do tumor, após paragem da supressão androgénica [29].

Em todos os estudos a supressão androgénica prosseguia até que um limiar do PSA (mais frequentemente um nível de PSA previamente estabelecido, tipicamente 4 ng/ml) fosse atingido, e reiniciada quando um nível de PSA fosse alcançado, frequentemente de 10-20 ng/ml. Os estudos mostraram a eficácia da reinstituição da terapia hormonal em doentes que respondiam previamente. O primeiro ciclo de tratamento durava tipicamente de 7 a 16 meses com um período sem tratamento de 6 a 9 meses. Havia uma tendência para um aumento do período de intervalo sem tratamento em doentes tratados para doença localizada ou com reincidência do PSA após terapia local definitiva. Com o aumento do número de ciclos, constatou-se que o período sem tratamento tornava-se cada vez menor, até ao surgimento de andrógeno-independência [29].

Os estudos de fase II concluíram que a supressão androgénica intermitente tem uma boa aceitação e viabilidade, obtém uma melhoria da qualidade de vida durante os intervalos sem tratamento, há uma reduzida toxicidade e efeitos positivos na densidade óssea, comparando com a terapia de supressão androgénica contínua. Demonstraram não ter nenhum efeito negativo no tempo de progressão da doença, nem na sobrevivência [31].

O primeiro estudo sobre supressão androgénica intermitente foi reportado por Klotz et al. [23], onde foram tratados 20 doentes com carcinoma da próstata avançado, de acordo com um protocolo envolvendo recomeço do tratamento, com dietilestilbestrol, se houvesse progressão clínica sintomática. A doença progrediu após uma média de 8 meses. Notavelmente, a actividade sexual foi restaurada durante a fase sem tratamento. Todos os doentes tiveram uma resposta clínica rápida, após reintrodução da terapia.

A definição de “trigger points” ideais para cessar e recomeçar o tratamento foi desenvolvida por Goldenberg et al. [32]. Os doentes eram tratados com bloqueio androgénio completo até que um limiar de PSA, dentro da normalidade (<4 ng/ml), fosse alcançado. O tratamento era então cessado, até que o nível do PSA aumentasse a uma média de 10-20

ng/ml. A testosterona sérica normalizou dentro de 8 meses desde a paragem do tratamento. A média e a mediana do tempo de sobrevivência global, neste grupo de 47 doentes, foram de 210 e 186 semanas, respectivamente. Também aqui o período sem tratamento foi associado a uma recuperação da libido e disfunção erétil, assim como uma crescente sensação de bem-estar [29].

Grossfeld et al. [33] recomendaram a investigação da terapia de supressão androgénica intermitente em doentes com carcinoma da próstata clinicamente localizado, doentes não candidatos para terapia local definitiva mas com risco significativo de progressão tumoral, doentes que recusaram todas as opções de terapia local apesar do risco de progressão e naqueles que não tiveram sucesso com a terapia local.

Crook et al. [34] sugerem que homens com insucesso local ou bioquímico após radioterapia beneficiam de terapia de supressão androgénica intermitente porque estão livres de tratamento por maiores períodos de tempo e, por isso, desenvolvem menos provavelmente doença hormono-refractária.

Pobres candidatos à terapia de supressão androgénica intermitente têm sido descritos como os que têm tumores volumosos, com inúmeros nódulos linfáticos ou metástases ósseas, tempo de duplicação do PSA menor que 9 meses, PSA inicial >100 ng/ml ou dor severa [36,37].

De La Taille et al. [40] identificaram doentes com mais de 70 anos com carcinoma da próstata localizado, um score de Gleason ≤ 7 e um primeiro período sem tratamento (“off-period”) maior que um ano, como os melhores candidatos à terapia de supressão androgénica intermitente.

A terapia de supressão androgénica intermitente deve usar agentes que suprimem a secreção de androgénios (agonistas da GnRH, acetato de ciproterona ou dietilestilbestrol), excluindo os anti-androgénios não esteroides, excepto para prevenção do “flare” [29].

Tabela 1 – Estudos de fase II envolvendo terapia de supressão androgénica intermitente [15,52]

Autores	Ano	Tratamento	Estadiamento do CP	Indicações de paragem tratamento	Indicações de início de tratamento	Definição de recidiva
Goldenberg et al. [32]	1995	GnRH _a /DE S + AA	A2, B2, C, D1, D2, recidiva após RT ou PR	9 M TSA e PSA <4	Baseado no PSA inicial: <10 se PSA <2,5 10-20 se PSA 5-10 >20 se PSA 10-20	PSA >4 em 3 testes consecutivos durante TSA
Grossfeld et al. [33]	1998	GnRH _a (23%); GnRH _a + AA (77%)	T1c, T2, T3, T4	Terapia local prévia, PSA <0,1; Sem terapia local prévia, PSA <4	50% PSA pré-tratamento; PSA ou >10; a pedido do doente	Aumento de 2xs PSA; progressão imagiológica da doença
Crook et al. [34]	1999	GnRH _a + AA	Recidiva pós-RT para CP localizado ou metastático	8 M de TSA	PSA 10	PSA >4 em 3 testes consecutivos durante TSA
Kurek et al. [35]	1999	GnRH _a + AA	Estádios iniciais: Subida do PSA após RP ou T1b após TURP	9 M TSA, PSA <0,5	P T1b – PSA >6 Pós-PR – PSA >3	Não citado
Bouchot et al. [36]	2000	GnRH _a (25%); GnRH _a + AA (75%)	M1b	PSA <4 após 6 M de TSA	PSA >20; ou progressão sintomática	PSA >4 e 6 M de tratamento ou recidiva local; “metástases durante tratamento”

Prapotnich et al. [37,38]	2003	GnRHa + AA	Localmente avançado, metastático e recidivante	PSA <4	PSA >20; declive do PSA >5 M; ou sintomas	PSA não diminui abaixo dos 4 durante tratamento
Youssef et al. [39]	2003	GnRHa	Recidivante e/ou metastático	Após 6-8 M de TSA	PSA >10	2 aumentos de PSA consecutivos; evidência imagiológica de progressão da doença durante tratamento
De La Taille et al. [40]	2003	GnRHa; GnRHa + AA; AA	T1-T4, NxMx, N0M0, N1/M1	Pós-PR, 6 meses após PSA indetectável; Pós-RT – PSA <4; Sem tratamento prévio – PSA >1	Pós-PR – PSA >4; Todos os outros – PSA >10	Subida do PSA apesar da TSA
Albrecht et al. [41]	2003	GnRHa	Metastático, sem tratamento prévio	Redução de 80% do PSA inicial <20	Aumento de 50% do limiar de PSA e PSA >20	Aumento do PSA apesar do nível de castração da T
Sato et al. [42]	2004	GnRHa + AA	T3N0M0, T2-T3N1M0, T4N0M0, T2-T3N0M1	PSA <4 por 24-32 S, tratamento parou às 36 S	Baseado no PSA inicial: >15 se PSA >15; <15 se PSA <15	3 subidas do PSA > 4 durante TSA, apesar de níveis de castração da T

Bruchovski et al. [43]	2006	GnRHa + AA	T1b, T2a, T2b, T3a – recidiva pós-RT	PSA <4 por 24-32 S, tratamento parou às 36 S	PSA >10	3 subidas do PSA >4 durante TSA, apesar de níveis de castração da T
Spry et al. [44]	2006	GnRHa + AA	Localmente avançado, metastático, recidiva local pós-PR	PSA <4	PSA >20 ou > valor pré-tratamento, se este < 20 ou progressão doença	Não citado
Cury et al. [45]	2006	GnRHa	T1-T3, pós-RT	8 M de TSA	PSA >10	2 aumentos consecutivos de PSA > 4 durante TSA; ou metástases

Abreviaturas: CP – carcinoma da próstata; T – testosterona; GnRHa – agonistas da GnRH, AA – anti-androgénios, DES – dietilestilbestrol, PSA – antigénio específico da próstata (unidades em ng/ml), TSA – terapia de supressão androgénica; M – meses; S – semanas; RT – radioterapia; PR – prostatectomia radical; TURP – resecção trans-uretral da próstata

4.5. Meta-Análise

Uma meta-análise publicada em 2007 por Shaw et al. [46] juntou 1446 doentes, cobrindo os resultados de dez estudos de fase II. Os objectivos desta meta-análise foram: 1) desenvolver modelos preditivos do sucesso da supressão androgénica intermitente, e assim, identificar características dos protocolos que seriam o foco de futuros estudos prospectivos; e 2) avaliar o período sem tratamento, como substituto preditivo da sobrevivência, para uso em futuros estudos da supressão androgénica intermitente.

Os dados dos doentes foram agrupados em grupo 1, doença localizada tratada inicialmente com supressão androgénica intermitente (N0/M0); grupo 2, nova subida do PSA após insucesso da terapia definitiva com prostatectomia radical, radioterapia ou ambas (N0M0); grupo 3, doença metastática tratada com supressão androgénica intermitente. Os dados foram analisados usando modelos univariados e multivariados, desenvolvidos para cada um dos grupos.

Chegou-se à conclusão que a remissão bioquímica, após o período da supressão androgénica intermitente, seria um indicador precoce da rapidez de instalação de um carcinoma da próstata andrógeno-independente e da ocorrência de morte.

Inferiu-se também que estudos prospectivos futuros, com o intuito de melhorar a abordagem na supressão androgénica intermitente, deveriam ser baseados nas seguintes variáveis terapêuticas: valor inicial do PSA, limite inferior do PSA, o limiar do PSA para reinício do tratamento, tipo e duração da medicação (factores identificados como tendo um maior impacto nos resultados).

A duração do tratamento, não foi considerada um factor preditivo do resultado, nos doentes sem evidência de metástases. Nestes doentes, que rapidamente obtinham uma boa resposta do PSA, seria seguro encurtar o período de tratamento para menos de 4 meses.

Na presença da evidência de metástases, o tratamento deveria ser prolongado por 8 ou mais meses. Reiniciar o tratamento quando o nível de PSA se aproximasse de 15 ng/ml, estaria associado a uma melhoria da sobrevivência nestes doentes, indicando a necessidade de uma estratégia de tratamento mais agressivo.

Finalmente concluiu-se que o bloqueio androgénico completo ou os análogos da GnRH deveriam ser o padrão de tratamento dos doentes tratados com supressão androgénica intermitente.

As limitações desta meta-análise foram o agrupamento da medicação, apesar do conhecimento das diferenças nos medicamentos e das doses usadas, e o facto de as medições dos níveis de testosterona não estarem disponíveis num número suficiente de doentes para análise.

4.6. Estudos de fase III

Os potenciais benefícios da supressão androgénica intermitente, demonstrados pelos estudos da fase II fizeram com que fossem iniciados vários estudos aleatórios e controlados de fase III nos E.U.A., Canadá e Europa. Alguns destes estudos estão sumariados na Tabela 2 [47].

Vários estudos de fase III demonstraram um resultado não inferior da supressão androgénica intermitente, comparada com o bloqueio androgénico completo, em doença metastática ou com recidiva bioquímica (nível de evidência: 1b) [12].

O maior estudo, do Southwest Oncology Group (SWOG) 9346 [48], distribuiu aleatoriamente 1345 homens com carcinoma da próstata no estadio D2 para supressão androgénica intermitente e supressão androgénica contínua, após 7 meses de indução, com supressão androgénica e redução do PSA para valores inferiores a 4 ng/ml. Valores de PSA

<0,2 ng/ml, <4 ng/ml e >4 ng/ml foram identificados como “cut-offs” significativos em termos de prognóstico, no que diz respeito ao tempo médio de sobrevivência, alcançando 75, 44, 13 meses, respectivamente. Este estudo conclui que um PSA ≤ 4 ng/ml e um PSA indetectável ($\leq 0,2$ ng/ml), no final de um período de 7 meses de terapia de supressão androgénica, é o mais poderoso preditivo do risco de morte em doentes com carcinoma da próstata D2. Este foi o primeiro estudo a abordar os novos carcinomas da próstata metastáticos D2 a demonstrar, inequivocamente, a vantagem na sobrevivência, associada ao valor de PSA absoluto, em resposta à terapia de supressão androgénica.

Outro estudo pioneiro avaliou as características do primeiro ciclo de supressão androgénica intermitente como preditivas do resultado em doentes com recidiva bioquímica. Nesse pequeno estudo que comparou com homens com progressão do PSA, seguida de tratamento local, uma duração ≤ 40 semanas do primeiro intervalo sem tratamento foi associado a um tempo inferior de progressão para carcinoma da próstata resistente à castração [49].

Um estudo do South European Urooncological Group (SEUG) [50,51] comparou a supressão androgénica intermitente com a supressão androgénica contínua no que diz respeito ao tempo de perda de andrógeno-dependência, sobrevivência global, sobrevivência sem sintomas e qualidade de vida. Os seguintes critérios de inclusão foram usados: adenocarcinoma da próstata confirmado histologicamente, cT3-cT4 M0, cT3-cT4 M1, PSA ≥ 4 ng/ml, idade <80 anos e estado de saúde 0-2 segundo a WHO. Um protocolo de correcção posterior restringiu a entrada a doentes com um PSA <100 ng/ml. 766 doentes com doença localmente avançada ou metastática receberam terapia de indução durante 3 meses. Os doentes cujo nível de PSA decresceu para valores inferiores a 4 ng/ml ou pelo menos 80% do nível inicial, no final da indução, foram distribuídos aleatoriamente. Os doentes receberam acetato de ciproterona (200 mg) por 2 semanas, e seguidamente, injeções “depot” mensais de

um análogo da GnRH (triptorrelina) e um anti-androgénio, o acetato de ciproterona (200 mg) diariamente. Os doentes distribuídos para o ramo da supressão androgénica intermitente cessavam tratamento, enquanto que os do ramo contínuo recebiam acetato de ciproterona (200 mg) diariamente com um análogo da GnRH. No ramo intermitente, quando a terapia era reiniciada, a reindução do tratamento era a mesma usada durante a indução inicial. A condição para retomar o tratamento dependia do nível de PSA obtido. Para os doentes cujo nível de PSA decaía abaixo de 4 ng/ml, a terapia recomeçava se o PSA ultrapassasse os 10 ng/ml para os doentes sintomáticos ou 20 ng/ml para os doentes assintomáticos. Nos doentes em que o PSA decaía menos de 80% do valor inicial, a terapia era recomeçada quando o nível de PSA subisse mais de 20% do valor limite inferior. O grande número de mortes por cancro no grupo da supressão androgénica intermitente foi contrabalançado pelas mortes de origem cardiovascular no grupo da supressão androgénica contínua. Os efeitos secundários foram mais pronunciados no grupo da supressão androgénica contínua e os doentes tratados com o tratamento intermitente relataram melhor função sexual [51]. Duas conclusões de considerável importância foram tiradas: só se efectuaram 3 meses de tratamento, antes de cessar o tratamento, e não foi demonstrado nenhum impacto na sobrevivência, tendo sido possível demonstrar uma melhoria no resultado nos doentes que atingiam um PSA <2 ng/ml [52]. Visto que nenhuma vantagem na sobrevivência foi relatada no estudo, concluiu-se que para os doentes com doença localmente avançada e com doença metastática, 3 e 8 meses de tratamento, respectivamente, deveriam tornar-se o padrão de tratamento, até que mais estudos aleatórios mostrassem vantagem em termos de sobrevivência por períodos mais longos [53].

Esta ilação foi reforçada pelos achados de De Leval et al. [54], o primeiro estudo aleatório de fase III (supressão androgénica intermitente vs. supressão androgénica contínua) [55]. Uma diminuição da taxa de progressão foi observada (7% vs. 38,9%) em doentes com carcinoma da próstata avançado tratados com supressão androgénica intermitente versus

contínua, apesar do pequeno período de seguimento de 30,8 meses [53]. O estudo distribuiu aleatoriamente 68 doentes com carcinoma da próstata avançado, com idades inferiores a 80 anos. As lesões do carcinoma da próstata avançado foram definidas como: 1) localmente avançadas (estadio T3 e T4) e/ou metastáticas (N+ e/ou M+) ou recidiva pós-prostatectomia radical para carcinoma da próstata localizado (classificada como estadio T1/T2 N0M0, de acordo com o sistema de classificação TNM 1997). Antes da distribuição os doentes foram estratificados por idade, score de Gleason (≤ 6 vs. ≥ 7) e patamares de PSA (≤ 10 ng/ml, >10 ng/ml, <20 ng/ml e >20 ng/ml). Todos os doentes foram tratados com acetato de goserrelina (análogo da GnRH) e flutamida (anti-androgénio) após um período de indução, onde somente os doentes cujo PSA alcançasse um valor ≤ 4 ng/ml por um período mínimo de 3 meses e um máximo de 6 meses, seriam considerados elegíveis para o tratamento com supressão androgénica intermitente. Os “trigger points” para descontinuar e reinstituir o tratamento eram de ≤ 4 ng/ml e ≥ 10 ng/ml, respectivamente. Sugeriu-se, então, que a supressão androgénica intermitente podia manter o estado de dependência a androgénios no carcinoma da próstata avançado, pela avaliação das medições de PSA, durante pelo menos o mesmo período de tempo do que pela supressão androgénica contínua. Notou que a terapia de supressão androgénica intermitente é superior à terapia contínua em doentes com carcinoma da próstata pouco diferenciados ou sem metástases ósseas clinicamente aparentes [56]. Finalmente, comparando as duas terapias, a supressão androgénica intermitente demonstrou proporcionar uma melhoria na qualidade de vida, durante o período sem tratamento e uma redução do custo do tratamento [54].

O primeiro protocolo de índole aleatória por Mottet et al. [55] que comparou a supressão androgénica intermitente vs. contínua em doentes com carcinoma da próstata avançado metastizado (com PSA >20 ng/ml, que após 6 meses de indução inicial com supressão androgénica contínua, normalizavam o PSA, para valores inferiores a 4 ng/ml),

sugeriu que a terapia de supressão androgénica intermitente seria tão segura quanto a contínua, não se verificando nenhuma diferença, em termos de sobrevivência global e tempo livre de progressão. A terapia de indução usou um anti-androgénio, injeção mensal de leuprorrelina, e um análogo da GnRH, a flutamida, diariamente, assim como durante o período com supressão androgénica - durante 3 meses, até que o nível de PSA atingisse um valor superior a 10 ng/ml ou se houvesse progressão clínica. Também concluiu que a supressão androgénica intermitente podia ser uma opção em doentes que respondiam muito bem à terapia e doentes bem informados, apesar de nenhum benefício na qualidade de vida ter sido demonstrado. Mostrando assim, ter algum interesse em doentes com efeitos secundários significativos induzidos pela supressão androgénica contínua.

Vários estudos estão em desacordo no que diz respeito à adequação da supressão androgénica intermitente em doentes com evidência de metástases [56], sendo um deles o de Salonen et al. [57]. O estudo utilizou doentes com carcinoma da próstata com os seguintes critérios histológicos: estadio M1, M0 com PSA ≥ 60 ng/ml, T3-4M0 com PSA ≥ 20 ng/ml ou previamente tratado cirurgicamente ou por radioterapia para carcinoma da próstata localizado, e com recidiva de PSA ≥ 20 ng/ml ou sem tratamento hormonal ou médico prévio. Os critérios para a distribuição aleatória foram: uma diminuição do PSA inferior a 10 ng/ml ou por mais de 50%, se o PSA inicial fosse < 20 ng/ml. O tratamento hormonal usado consistiu num agonista da GnRH, a goserrelina e um anti-androgénio, o acetato de ciproterona.

O FinnProstate Study VII [58], um estudo multicêntrico aleatório de fase III, foi planeado para comparar a eficácia da supressão androgénica intermitente vs. contínua no tratamento do carcinoma da próstata, tendo como principal variável, o tempo de progressão da doença. Os objectivos secundários foram comparar os tratamentos em termos de sobrevivência global e o tempo até ao fracasso do tratamento (i.e. retirada do estudo). A análise mostrou que apenas nos doentes com elevada carga tumoral, PSA elevado, doença

amplamente metastizada, surgia uma inadequada resposta bioquímica do PSA à supressão androgénica contínua, não tendo sido considerados candidatos para a terapia intermitente. No entanto em doentes com carcinoma da próstata localmente avançado e até mesmo metastático, a supressão androgénica intermitente demonstrou ser um tratamento viável, eficaz e seguro, não trazendo um maior risco de morte em relação à terapia contínua, devendo, por isso, ser olhada como terapia-chave no carcinoma da próstata. Em termos de qualidade de vida, uma publicação posterior no âmbito deste estudo [59], mostrou benefícios da supressão androgénica intermitente em termos de qualidade de vida no tratamento do carcinoma da próstata, no que toca à limitação da actividade, capacidade física e função sexual, apesar de um número maior de doentes no ramo intermitente reportarem disfunção erétil. Isto explica que apesar dos níveis de testosterona desempenharem um papel importante, não explicam por si só os problemas da disfunção erétil [18, 60]. Contudo, a incidência de efeitos adversos significativos, fracturas, eventos cardiovasculares ou mortes cardiovasculares não foram significativamente menores com a supressão androgénica intermitente.

Num estudo por Miller et al. [61] cerca de dois terços dos doentes, quer recebendo terapia de supressão androgénica intermitente, quer contínua, experienciaram progressão bioquímica e/ou terapêutica, sem nenhuma diferença entre os grupos, em termos de progressão média do tumor ou morte. Em termos de qualidade de vida, os doentes reportaram na sua auto-avaliação, sobre saúde global e função sexual, um favorecimento da supressão androgénica intermitente sobre a contínua. No entanto, nenhuma evidência em termos de efeitos adversos ou outros parâmetros de segurança foram identificados neste estudo [52].

Dados do estudo do instituto TULP [62] também não mostraram nenhuma diferença em termos de sobrevivência global e qualidade de vida no carcinoma da próstata avançado e localmente avançado (doentes previamente não tratados com tumores T2-T4, quer com

doença N0, M1 ou N1 M0 e PSA>10 ng/ml). No entanto, foi verificado um maior tempo para a progressão clínica nos doentes no ramo da terapia de supressão androgénica contínua.

O estudo aleatório canadiano, por Crook et al. [63,64] ao analisar a terapia de supressão androgénica intermitente para aumento do PSA após radioterapia, concluiu que a terapia intermitente não mostrou estar associada a uma sobrevivência inferior à terapia contínua. Apesar da sobrevivência global não ter sido afectada nos três grupos dos scores de Gleason (scores de Gleason 6, 7 e 8-10), o grupo com scores de Gleason entre 8-10 que recebia terapia de supressão androgénica intermitente tinha uma tendência para uma pior sobrevivência global. Por isso, concluiu-se que ao tratar doentes com scores de Gleason de 8-10 devia ser tomado algum cuidado [47]. Apesar de a recuperação da testosterona não ter sido universal, benefícios em alguns aspectos da qualidade de vida foram observados [63].

A recuperação da testosterona é essencial na supressão androgénica intermitente [65] e implica a execução de um tratamento claramente dinâmico de modo a beneficiar de um bloqueio androgénico limitado.

Gulley et al. [66] mostraram que um período com tratamento fixo poderia comprometer a recuperação da testosterona. Apresentou a maior série publicada de doentes, avaliando a duração do crescimento dos níveis de testosterona e dihidrotestosterona, após cessação da terapia com agonistas da GnRH. Após 6 meses de terapia com os agonistas da GnRH, em doentes com carcinoma da próstata sensíveis a androgénios, os níveis de dihidrotestosterona e testosterona não voltavam a normalizar por mais 14,9 e 16,6 semanas, respectivamente. Conclui-se, assim, que a cinética de normalização dos androgénios após terapia com agonistas da GnRH tem implicações significativas na criação e interpretação dos esquemas de tratamento que incluem a descontinuação dos agonistas da GnRH como terapia intermitente adjuvante e neo-adjuvante [66].

Tabela 2 – Estudos de fase III envolvendo terapia de supressão androgénica intermitente [47,56]

Autores	Nº	Diagnóstico CP	Follow-up	Resultado	Qualidade de Vida
Calais da Silva et al. [50,51]	626	Localmente avançado ou metastático	51 M (mediana)	Nenhuma diferença na SG	Melhor FS na SAI
De Leval et al. [54]	68	Localmente avançado, metastático ou recidiva pós-RT	30,8 M (média)	Taxa de progressão de 3 anos menor na SAI vs. SAC (7% vs. 38,9%)	Melhoria na QDV na SAI
Salonen et al. [58,59]	554	Localmente avançada ou metastática	65 M	Nenhuma diferença na SG e SLP	LA, CF, FS melhores na SAI; DE e humor pior na SAI
Miller et al. [61]	335	Nódulos linfáticos ou metástases	3,9 A (mediana)	Nenhuma diferença na SG e SLP	Nenhuma diferença na QDV; Menos EA na SAI
Crook et al. [63,64]	1386	Insucesso bioquímico pós-RT	6,9 A	Nenhuma diferença na SG	Alguns EA melhores na SAI

Abreviaturas: CP – carcinoma da próstata; SAI – supressão androgénica intermitente; SAC – supressão androgénica contínua; RT – radioterapia; QDV – qualidade de vida; EA – efeitos adversos; SG – sobrevivência global; SLP – sobrevivência livre de progressão; DE – disfunção erétil; LA – limitação da actividade; CF – capacidade física; FS – função sexual

5. Discussão e Conclusão

O carcinoma da próstata é considerado um dos principais problemas que afecta a população masculina, em particular com idade avançada. No entanto, o seu diagnóstico é realizado cada vez mais cedo, pela monitorização do PSA, reduzindo assim o número de casos de carcinoma da próstata metastático na altura do diagnóstico.

A terapia de supressão androgénica intermitente tornou-se viável quando a castração médica passou a estar disponível, por intermédio de estrogénios, agonistas e antagonistas da GnRH e anti-androgénios. A determinação do PSA sérico torna a hormonoterapia intermitente possível, por ser um método simples de determinar o crescimento do tumor, durante os períodos sem tratamento.

Apesar da supressão androgénica ser a terapia-chave no carcinoma da próstata avançado, ainda existe muita controvérsia sobre a circunstância temporal e metodologia do bloqueio androgénico. A terapia de supressão androgénica intermitente é baseada na suposição de que a terapia de supressão androgénica imediata é superior à terapia deferida, para uma melhoria da sobrevivência dos doentes que têm carcinoma da próstata avançado [16].

A terapia da supressão androgénica contínua está associada a certos efeitos adversos, entre outros: perda da libido/disfunção erétil, afrontamentos, disfunção cognitiva, alteração do perfil lipídico, depressão, desmineralização óssea, anemia, diminuição da densidade mineral óssea, aumento do risco de fractura e desenvolvimento de um estado de independência a androgénios. Os benefícios e desvantagens da terapia de supressão androgénica intermitente devem ser cuidadosamente contrabalançados, no sentido de maximizar a qualidade de vida e minimizar os aspectos negativos, conseguidos com esta terapia hormonal intermitente [31].

A proliferação de células cancerígenas de linhagem andrógeno-independente limita a eficácia a longo-prazo da terapia de supressão androgénica [5]. Várias explicações para este fenómeno foram estudadas, baseando as suas conclusões em duas teorias: a da selecção clonal e a da adaptação molecular do tumor [9]. É possível que, no caso de a supressão androgénica cessar antes da progressão para um estado de andrógeno-independência (por hormonoterapia intermitente), um crescimento subsequente do tumor seja causado pela proliferação de células andrógeno-dependentes hematopoiéticas, que seriam novamente susceptíveis à supressão androgénica [5].

Desde os primeiros estudos laboratoriais que analisaram a hormonoterapia intermitente, vários outros estudos da fase II (que ajudaram a estabelecer a eficácia, segurança, viabilidade, metodologia e limiares do PSA), conduziram à realização dos estudos da fase III (que compararam a terapia intermitente com a contínua, no que diz respeito à eficácia, sobrevivência global e qualidade de vida).

Apesar da controvérsia, as indicações para a terapia de supressão androgénica intermitente são consideradas simples para Tunn U. [31], que propõe a sua utilização para qualquer situação onde a terapia de supressão androgénica contínua possa ser aplicável. Os doentes elegíveis para a terapia intermitente são aqueles cuja terapia de indução produz uma normalização do PSA (i.e. rápido declínio do PSA para um valor “normal”). Em doentes previamente não tratados, o PSA deve atingir valores <4 ng/ml e para os doentes com recidiva de PSA após radioterapia e prostatectomia devem ser, respectivamente, <1 ng/ml e $<0,5$ ng/ml.

Gleave et al. [19] sugerem, no entanto, que os doentes que não conseguem atingir um PSA <4 ng/ml, após 6 meses de terapia de indução, e a maioria dos homens com doença TxNxM1 não devem ser submetidos a terapia de supressão androgénica intermitente, ao passo que doentes com doença TxN1-3M0, que são sexualmente activos ou que não toleram os

efeitos secundários da supressão androgénica são bons candidatos, desde que sejam informados do estatuto de investigação do procedimento.

Segundo Abrahamsson PA. [56], os doentes que mais beneficiam da supressão androgénica intermitente são os que têm doença localmente avançada, com ou sem nódulos linfáticos metastáticos, mas sem evidência de metástases ósseas, apesar de alguns doentes com metástases mínimas puderem ser candidatos. Conclui que os doentes com insucesso bioquímico após radioterapia ou cirurgia para carcinoma da próstata, doentes que não toleram os efeitos adversos da terapia de supressão androgénica contínua, e aqueles que desejam manter uma vida sexual activa também parecem ser bons candidatos. No entanto o tratamento deve estar restrito àqueles que obedecem a um seguimento apertado.

Embora a American Association of Urology ainda não tenha incluído a terapia de supressão androgénica intermitente nas suas guidelines, a European Association of Urology (EAU) reconhece que a terapia de supressão androgénica intermitente é actualmente largamente proposta aos doentes com carcinoma da próstata em vários estadios e segundo certos critérios, e por isso, o seu estatuto não deve ser considerado mais no âmbito da investigação [56]. O facto das guidelines europeias recomendarem a terapia de supressão androgénica intermitente na doença metastática reflecte as controvérsias em curso com esta opção de tratamento [56].

Segundo as guidelines da EAU [12] os limites de paragem e de retoma da supressão androgénica são empíricos e alguns pontos no que toca a abordagem da terapia de supressão androgénica intermitente estão esclarecidos:

- A terapia de supressão androgénica intermitente é baseada na castração intermitente e, por isso, somente fármacos que levam à castração devem ser considerados.
- O ciclo inicial (de indução) deve durar entre 6 a 9 meses.

- O tratamento só é frenado se houver uma clara resposta do nível de PSA inferior a 4 ng/ml nos doentes metastáticos e 0,5 ng/ml nos doentes com recidiva.

- O tratamento é retomado quando há progressão clínica ou quando níveis de PSA sobem acima de um valor fixo (normalmente 4 ng/ml nos doentes não metastáticos e 10-15 ng/ml nos doentes metastáticos). O tratamento é realizado como no período de indução, por um período de 6 a 9 meses, dependendo do tempo necessário para alcançar um determinado valor no limite inferior do PSA.

- Um seguimento muito apertado deve ser aplicado, com exame clínico a cada 3 a 6 meses, com medições do PSA na mesma altura e sempre pelo mesmo laboratório.

O custo-eficácia da terapia de supressão androgénica também precisa de ser considerada, visto haver uma redução nos custos dos fármacos, mas um aumento dos custos por visitas frequentes aos médicos e monitorização do PSA [29].

Num futuro próximo, dados de alguns estudos multicêntricos que ainda estão a decorrer sobre a terapia de supressão androgénica intermitente, responderão a algumas questões não resolvidas, particularmente no que diz respeito aos benefícios na qualidade de vida e à prevenção a longo-prazo das complicações da terapia contínua. A não ser que os dados sejam contrários, a hormonoterapia intermitente ganhou o seu lugar na estratégia de abordagem do carcinoma da próstata, principalmente nos homens com doença localmente avançada ou com recidiva após terapia definitiva, nos quais a qualidade de vida é uma prioridade [52].

Dados baseados na evidência confirmam a ideia da terapia de supressão androgénica intermitente como primeira-linha no carcinoma da próstata avançado, que requer tratamento hormonal. No entanto, as variações nos diferentes critérios da sua utilização e vigilância, de diferentes equipas médicas, aguardam por um processo de uniformização [65].

6. Referências Bibliográficas

- 1** - Heindreich A, Aus G, Bolla M, Janiaud S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid H, Kwast T, Wiegel T, Zattoni F. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol.* 2008; 53:68-80
- 2** - Heindrich A, Bellmunt J, Bolla M, Janiaud S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid H, Kwast T, Wiegel T, Zattoni F. EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease. *Eur Urol.* 2011; 59:61-71
- 3** - Damber JE. Endocrine therapy for prostate cancer. *Acta Oncol.* 2005; 44(6):605-9
- 4** - El-Rayes BF, Hussain MH. Hormonal therapy for prostate cancer: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2002; 2(1):37-47
- 5** - Tammela T. Endocrine treatment on prostate cancer. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2004; 64(6):1182-6
- 6** - Gruca D, Bacher P, Tunn U. Safety and tolerability of intermittent androgen deprivation therapy: a literature review. *Int Journal Urol.* 2012; 19(6):614-625
- 7** - Ismail M, Ferroni M, Golella LG. Androgen suppression strategies for prostate cancer: is there an ideal approach? *Curr Urol Rep.* 2011; 12(3):188-196
- 8** - Keizman D, Carducci MA. Intermittent androgen deprivation – questions remain. *Nature Reviews Urology* 2009; 6(8):412-14
- 9** - Bhandary MS, Crook J, Hussain M. Should intermittent androgen deprivation be used in routine clinical practice? *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23:8212-8
- 10** - Reijke TM, Intermittent androgen deprivation in advanced prostate cancer. *Urology Res.* 1997; 25(2):S63-66)
- 11** - Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. An update on androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17(4):R305-315

- 12** - Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev, Smid HP, Kwast T, Wiegel T, Zattoni F, Heindrich A. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European Urology* 2011; 59(4):572-583
- 13** - Seruga B, Tannock IF. Intermittent androgen blockade should be regarded as standard therapy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008; 5(10):574-576
- 14** - Laitinen S, Martikainen PM, Tammela T, Visakorpi T. Cellular changes in the prostate cancer cells induced by intermittent androgen suppression. *Eur Urol*. 2007; 52(3):725-732
- 15** - Mottet N, Prayer-Galetti T, Hammerer P, Kttan MW, Tunn U. Optimizing outcomes and quality of life in the hormonal treatment of prostate cancer. *BJU Int*. 2006; 98(1):20-27
- 16** - Wright JL, Higano CS, Lin DW. Intermittent androgen deprivation: clinical experience and practical applications. *Urologic Clinics North Am*. 2006; 33(2):167-179
- 17** - DiBlasio CJ, Malcolm JB, Derweesh IH, Womack JM, Kincade MC, Mancini JG, Ogles ML, Lamar KD, Patterson AL, Wake RB. Patterns of sexual and erectile dysfunction and response to treatment in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int*. 2008; 102(1):39-43
- 18** - Ng E, Woo HH, Turner S, Leong E, Jackson M, Spry N. The influence of testosterone suppression and recovery on sexual function in men with prostate cancer: observations from a prospective study in men undergoing intermittent androgen suppression. *The Journal of Urology* 2012; 187(6):2162-6
- 19** - Gleave M, Klotz L, Taneja SS. The continued debate: intermittent vs. hormonal ablation for metastatic prostate cancer. *Urologic Oncology* 2009; 27(1):116-23
- 20** - Cherrier MM, Rose AL, Higano C. The effects of combined androgen blockade on cognitive function during the first cycle of intermittent androgen suppression; *The Journal of Urology* 2003; 170(5):1808-1811

- 21** - Diamond T, Campbell J, Bryant C, Lynch W. The effect of combined androgen blockade on bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic etidronate therapy. American Cancer Society 1998; 83(8):1561-1566
- 22** - Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. Urology 2001; 58(2A):101-107
- 23** - Klotz LH, Herr HW, Morse MJ, Whitmore Jr WF. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. Cancer 1986; 58(11):2546-2550
- 24** - Bruchovski N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the shionogi carcinoma, Cancer Research 1990; 50:2275-2282
- 25** - Akakura K, Bruchovski N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR, Sullivan LD. Effects of intermittent androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. Cancer 1993; 71:2782-2790
- 26** - Akakura K, Bruchovski N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, Tenniswood M, Fox K. Effects of intermittent androgen suppression on stem cell composition and the TRPM-2 (Clusterin) gene in the shionogi carcinoma. J Steroid Biochem Molec Biol. 1996; 59(5/6):501-511
- 27** - Sato N, Gleave ME, Bruchovski N, Rennie PS, Goldenberg SL, Lange PH, Sullivan LD. Intermittent androgen suppression delays progression to androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumor model. J Steroid Biochem Molec Biol. 1996; 58(2):139-146
- 28** - Buhler KR, Santucci RA, Royai RA, Whitney SC, Vesella RL, Lange PH, Ellis WL. Intermittent androgen suppression in the LuCaP 23.12 prostate cancer xenograft model. Prostate 2000; 43(1):63-70

- 29** - Boccon-Gibod L, Hammerer P, Madersbchert S, Mottet N, Prayer-Galleti T, Tunn U. The role of intermittent androgen deprivation in prostate cancer. *BJU Int.* 2007; 100:738-743
- 30** - Klotz L, Toren P. Androgen deprivation in advanced prostate cancer: is intermittent therapy the new standard of care? *Curr Oncol.* 2012; 19:S13-21
- 31** - Tunn U. The current status of intermittent androgen deprivation (IAD) therapy for prostate cancer; putting IAD under the spotlight. *BJU* 2007; 99(1):19-22
- 32** - Goldenberg SL, Bruchovski N, Gleave ME, Sullivan LD, Akakura K. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 1995; 45(5):839-844
- 33** - Grossfeld GD, Small EJ, Carroll PR. Intermittent androgen deprivation for clinically localized prostate cancer: initial experience. *Urology* 1998; 51(1):137-144
- 34** - Crook JM, Szumacher E, Mallone S, Huan S, Segal R. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology* 1999; 53(3):530-534
- 35** - Kurek R, Rennenberg H, Lübken G, Tunn UW. Intermittent androgen blockade in PSA relapse after radical prostatectomy and incidental prostate cancer. *European Urology* 1999; 35(1):27-31
- 36** - Bouchot O, Lenormand L, Karam G, Prunet D, Geschignard N, Melinovski JM, Buzelin JM. Intermittent androgen suppression in the treatment of metastatic prostate cancer. *European Urology* 2000; 38:543-549
- 37** - Prapotnich D, Fizazi K, Escudier B, Mombert A, Cathala N, Vallancien G. A 10-year clinical experience with intermittent hormonal therapy for prostate cancer. *European Urology* 2003; 43:233-240
- 38** - Prapotnich D, Cathelineau X, Rozet F, Barret E, Mombet A, Cathala N, Sanchez-Salas RE, Vallancien G. A 16-year clinical experience with intermittent androgen deprivation for prostate cancer: oncological results. *World J Urol.* 2009; 27:627-635

- 39** - Youssef E, Tekyi-Mensah S, Hart K, Bolton S, Forman J. Intermittent androgen deprivation for patients with recurrent/metastatic prostate cancer. *American Journal of Clinical Urology* 2003; 26(5):e119-123
- 40** - De La Taille A, Zerbib M, Conquy S, Amsellem-Ouazana D, Thiounn N, Flam TA, Debré B. Intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2003; 91:18-22
- 41** - Albrecht W, Collete L, Fava C, Kariakine OB, Whelan P, Studer UE, Reijke TM, Kil PJ, Rea LA. Intermittent maximal androgen blockade in patients with metastatic prostate cancer: an EORTC feasibility study 2003; 44:505-511
- 42** - Sato N, Akakura K, Isaka S, Nakatsu H, Tanaka M, Ito H, Masai M, Chiba Prostate Study Group. Intermittent androgen suppression for locally advanced and metastatic prostate cancer: preliminary report of a prospective multicenter study. *Urology* 2004; 64(2):341-345
- 43** - Bruchovski N, Klotz L, Crook J, Malone S, Ludgate C, Morris WJ, Gleave ME, Goldenberg SL. Final results of the Canadian prospective phase II trial of intermittent androgen suppression for men in biochemical recurrence after radiotherapy for locally advanced prostate cancer. *American Cancer Society* 2006; 107(2):389-395
- 44** - Spry NA, Kristjanson L, Hooton B, Hayden L, Neerhut G, Gurney H, Corica T, Korbel E, Weinstein S, McCaul K. Adverse effects to quality of life arising from treatment can recover with intermittent androgen suppression in men with prostate cancer. *European Journal of Cancer* 2006; 42:1083-1092
- 45** - Cury FLB, Souhami MD, Rajan R, Tanguay S, Gagnon B, Duclos M, Sheinouda G, Faria SL, David M, Freeman CR. Intermittent androgen ablation in patients with biochemical failure after pelvic radiotherapy for localized prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2006; 64(3):842-848

- 46** - Shaw GL, Wilson P, Cuzick J, Prowse DM, Goldenberg SL, Spry NA, Oliver T. International study into the use of intermittent hormone therapy in the treatment of the carcinoma of the prostate: a meta-analysis. *BJU Int.* 2007; 99(5):1056-1065
- 47**- Mitin T, Efsthathiou JA, Shipley WU. The benefits of intermittent androgen-deprivation therapy. *Urological Cancer* 2012; 9:672-673
- 48** - Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnely B, MacVicar G, Raghaven D, Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol.* 2006; 24(24):3984-3990
- 49** - Yu EY, Gulati R, Telesca D, Jiang P, Tam S, Russel KJ, Nelson PS, Etzioni RD, Higano CS. Duration of first off-treatment interval is prognostic for time to castration resistance and death in men with biochemical relapse of prostate cancer treated on a prospective trial of intermittent androgen deprivation. *J Clin Oncol.* 2010; 28(16):2668-2673
- 50** - Calais da Silva FEC, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Queimadelos AM, Martin JAP, Kirkali Z, Calais da Silva FMV, Robertson C. Intermittent androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: preliminary experience from an ongoing controlled study of the Southwest European Urooncological Group. *Oncology* 2003; 65(1):24-28
- 51** - Calais da Silva FEC, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Queimadelos AM, Martin JAP, Kirkali Z, Calais da Silva FMV, Robertson C. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomized phase 3 study of South European Urooncological Group. *European Urology* 2009; 55:1269-1277
- 52** - Calais da Silva F, Intermittent hormonal therapy for prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2011; 21:248-251

- 53** - Shaw O, Oliver RTD. Intermittent hormone therapy and its place in the contemporary endocrine treatment of prostate cancer. *Surgical Oncology* 2009; 18:275-282
- 54** - De Leval J, Boca P, Youssef E, Nicolas H, Jeukenne M, Seidel L, Bouffieux C, Coppens L, Bonner P, Andrianne R, Waltregny. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clinical prostate cancer* 2002; 1(3):163-171
- 55** - Mottet N, Damme JV, Loulidi S, Russel C, Leitenberger A, Wolff JM, TAP22 Investigators Group. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int.* 2012; 110(9):1262-1269
- 56** - Abrahamsson PA. Potencial benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2010; 57(1):49-59
- 57** - Salonen AJ, Vitanen J, Lundstedt S, Ala-Opas M, Taari K, Tammela TLJ, FinnProstate Group. Finnish multicenter study comparing intermittent to continuous androgen deprivation for advanced prostate cancer: interim analysis of prognostic markers affecting initial response to androgen deprivation. *J Urol.* 2008; 180(3):915-20
- 58** - Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, Vitanen J, Lundstedt S, Tammela, FinnProstate Group. The FinnProstate Study VII: Intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol.* 2012; 187(6):2074-2081
- 59** - Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, Vitanen J, Lundstedt S, Tammela, FinnProstate Group. Advanced prostate cancer treated with intermittent or continuous androgen deprivation in the randomized FinnProstate Study VII: quality of life and adverse effects. *J Urol.* 2013; 63(1):111-120
- 60** - Mottet N. Intermittent androgen deprivation therapy in prostate cancer: is everything so clear? *Eur Urol.* 2013; 63:121-124

- 61** - Miller K, Steiner U, Lingnau A, Keilholz, Witzsch U, Haider A, Wachter U, Rüssel C, Altweim J. Randomized prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Urol.* 2007; 25(18S): 2015
- 62** - Langenhuijsen JF, Schasfoort EMC, Heathcote P, Lock MTWT, Zerbib M, Dijkema HE, Vergunst H, Srougi M, Van De Beek C, Jimenez Rios MA, Kiemeny LALM, Mulders PFA. Intermittent androgen suppression in patients with advanced prostate cancer: an update of the TULP survival data. *Eur Urology* 2008; 7(3): 205, Abs 538
- 63** - Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, Frymire E, Malone S, Chin J, Nabid A, Warde P, Corbett T, Angyalfi S, Goldenberg SL, Gospodarowicz MK, Saad F, Logue JP, Hall E, Schellhammer PF, Ding K, Klotz L. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *The New England Journal of Medicine* 2012; 367(10):895-903
- 64** - Stockler MR. ACP Journal Club. Intermittent and continuous deprivation did not differ for mortality after radiotherapy for prostate cancer. *Ann Int Med.* 2013; 158(2)
- 65** - Prapotnich D, Sanchez-Salas R, Cathelineu, Stakhovski O, Rocha Jr JEA, Vallancien G. Intermittent androgen deprivation (IAD) for advance prostate cancer: why not the standard of therapy? *Arch Esp Urol.* 2009; 62(9):689-694
- 66** - Gulley JL, Figg WD, Steinberg SM, Carter J, Hussain MH, William LD. A prospective analysis of the time to normalization of serum androgens following 6 months of androgen deprivation therapy in patients on a randomized phase III clinical trial using limited hormonal therapy. *J Urology* 2005; 173(5):1567-1571