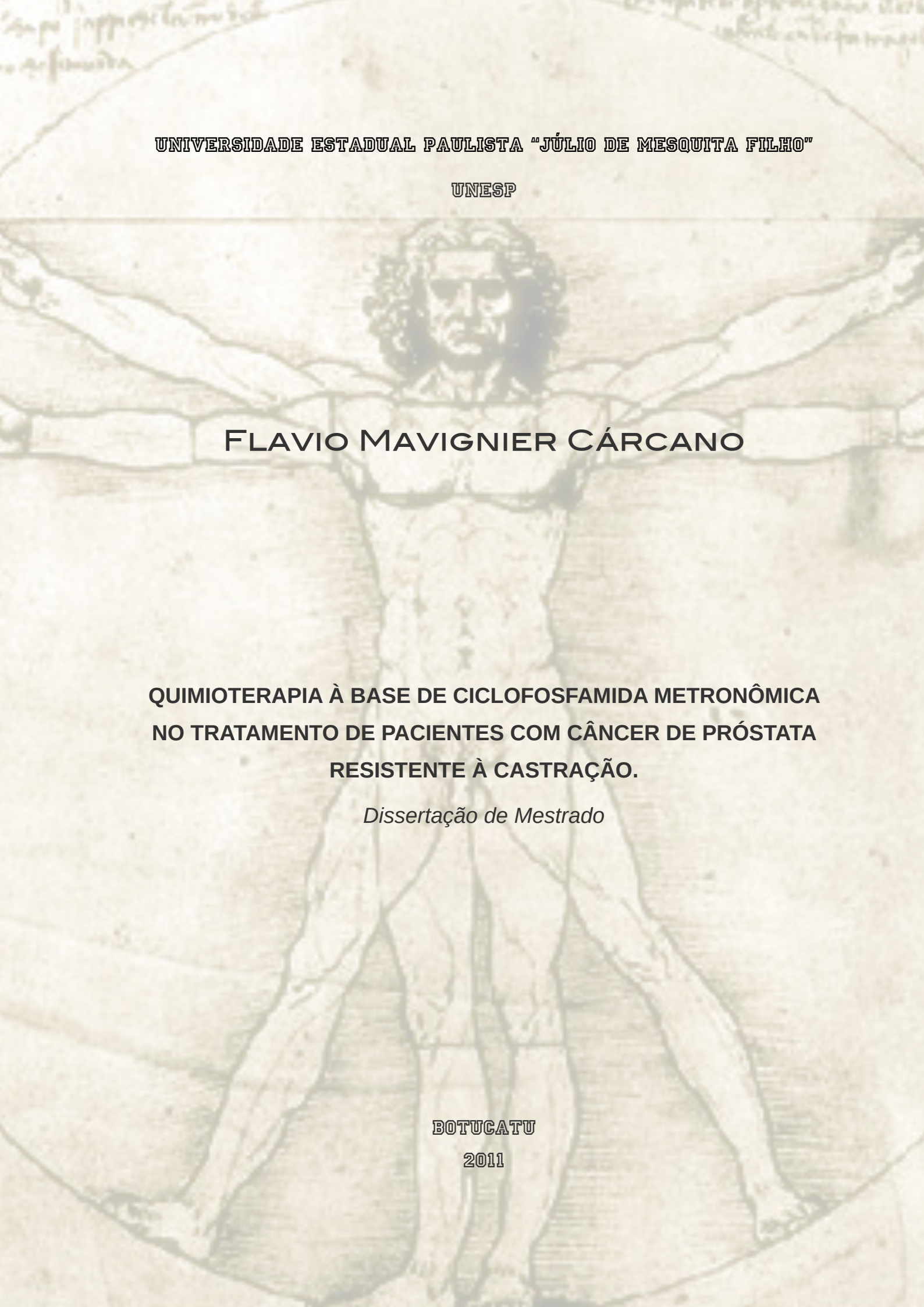
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

UNESP



Flavio Mavignier Cárcano

QUIMIOTERAPIA À BASE DE CICLOFOSFAMIDA METRONÔMICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO.

Dissertação de Mestrado

BOTUCATU

2011

Flavio Mavignier Cárcano

QUIMIOTERAPIA À BASE DE CICLOFOSFAMIDA METRONÔMICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista " Julio de Mesquita Filho ",
Campus de Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica)

Orientador: Prof.Dr. Sérgio Vicente Serrano

Botucatu
2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Cárcano, Flavio Mavignier.
Quimioterapia à base de Ciclofosfamida metronômica no tratamento de pacientes com câncer de próstata resistente à castração / Flavio Mavignier Cárcano - Botucatu, 2011

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2011
Orientador: Sérgio Vicente Serrano
Capes: 40101045

1. Próstata – Câncer – Quimioterapia.

Palavras-chave: Ciclofosfamida; Idoso fragilizado; Neoplasias da próstata.

Aos meus pacientes, que apesar de verem seus sonhos subitamente violentados pelo diagnóstico do câncer, ainda mantêm a força e a dignidade para lutarem pela vida

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Diocésio Alves Pinto de Andrade pelo empenho na coleta dos dados e pela contribuição intelectual.

Ao Departamento de Oncologia Clínica do Hospital de Câncer de Barretos pela compreensão nas minhas ausências e pelo incentivo.

Ao Núcleo de Apoio ao Pesquisador (NAP) do Hospital de Câncer de Barretos pelo apoio fundamental na preparação dos dados e análise estatística.

À equipe de Bibliotecários do Hospital de Câncer de Barretos pela dedicação e pronta disponibilidade de todas as referências científicas solicitadas.

A todos os funcionários do Hemocentro de Botucatu, em especial a Sra Janisse Aparecida P. Bispo pela paciência e dedicação.

À minha querida esposa Cristiane pela compreensão e incentivo incondicionais ao meu crescimento intelectual.

"A experiência nunca falha, apenas as nossas opiniões falham, ao esperar da experiência aquilo que ela não é capaz de oferecer"

Leonardo da Vinci (1452 - 1519)

RESUMO

O câncer de próstata é o sexto tipo de câncer mais comum no mundo e cerca de três quartos dos casos ocorrem a partir dos 65 anos. O tratamento paliativo inicial para doença avançada contempla a castração, mas invariavelmente, metástases e resistência é desenvolvida em algum momento, quando então a quimioterapia é oferecida. Entretanto, a busca por tratamentos menos tóxicos se faz necessária para atender uma população cada vez mais idosa e com comorbidades que limitam o uso de drogas convencionais. As combinações à base de Ciclofosfamida oral metronômica têm sido uma opção atraente e merecem melhor avaliação. Objetiva-se avaliar aqui, os fatores prognósticos e o melhor perfil de pacientes para receber este tipo de tratamento. Para isso, dados de pacientes com câncer de próstata metastáticos e resistentes à castração foram recuperados, nos quais tinham utilizado quimioterapia metronômica à base de Ciclofosfamida entre os anos de 2004 e 2009 no Hospital de Câncer de Barretos. Os dados de sobrevivência foram analisados pelo método de *Kaplan Meier* e o modelo de regressão proporcional de riscos de *Cox* foi aplicado para avaliar os fatores prognósticos. Cento e quatro pacientes foram avaliados e dois terços deles receberam quimioterapia metronômica à base de Ciclofosfamida como uma primeira linha de tratamento. A taxa de resposta do PSA foi de 32% e a mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 6,3 meses (IC 95%, 5,1 - 7,4). A sobrevivência global mediana foi 14,4 meses (IC 95%, 11,1 -17,7). *Performance Status* (HR 2,4 e IC 95% 1,32 - 4,34; p= 0,004) e PSA pré-tratamento (HR 2,5 e IC 95% 1,33 - 4,81; p= 0,005) foram os fatores prognósticos mais significativos. Três grupos foram identificados com sobrevivências medianas de 8,0 meses (IC 95%, 5,0 - 11,1), 13,3 meses (IC 95%, 10,0 - 16,6) e 23,4 meses (IC 95%, 22,7 - 24,1), respectivamente (log rank, p< 0,001). O grupo intermediário também obteve benefício com uso de drogas convencionais com finalidade de resgate em casos específicos. Conclui-se que pacientes com câncer de próstata resistentes à castração e com metástase, fragilizados para receberem quimioterapia com drogas convencionais, podem obter benefício com o uso de terapia à base de Ciclofosfamida oral metronômica. *Performance Status* e PSA pré-tratamento ainda mantém valor prognóstico mesmo nesta população em tratamento. É a primeira vez que são demonstrados esses resultados em um grupo heterogêneo como este.

Palavras-chave: Ciclofosfamida; Idoso fragilizado; Neoplasias da próstata.

ABSTRACT

Prostate cancer is the sixth more common worldwide and about two-thirds occurs in men of sixty-five or older. Palliative treatment of advanced disease has been initially done by castration, but invariably the disease become resistant anytime and standard-based chemotherapies are delivered. However, low-toxicity chemotherapies are aimed to treat a scenario of elderly frail. Metronomic cyclophosphamide-based chemotherapies has been attractive option and deserves better assessment. It aimed to assess prognostic factors and better profile to get this therapy. It was requested data of one hundred four metastatic castrate-resistant prostate cancer patients that had received metronomic cyclophosphamide-based chemotherapies between 2004 to 2009 at Barretos Cancer Hospital. Kaplan Meier method was applied to analyze survivals and Cox hazard regression model analysis was done to assess prognostic factors. Two-thirds of the study subjects have done first line metronomic cyclophosphamide-based chemotherapy. PSA response rate was 32% and median progression free-survival was 6,3 months (95% CI, 5,1 - 7,4). Median overall survival was 14,4 months (95% CI, 11,1 -17,7). *Performance Status* (HR 2,4 and 95% CI 1,32 - 4,34; p= 0,004) and baseline pretreatment PSA (HR 2,5 and 95% CI 1,33 - 4,81; p= 0,005) were the better prognostic factors. Three risk groups were identified achieving median survivals of 8,0 months (95% CI, 5,0 - 11,1), 13,3 months (95% CI, 10,0 - 16,6) and 23,4 months (95% CI, 22,7 - 24,1), respectively (log rank, p< 0,001). Intermediate group got also benefit with more actives drugs in selected cases of rescue proposes. In conclusion, metastatic castrate-resistant prostate cancer patients unfit to receive standard-based chemotherapies can get benefit with metronomic cyclophosphamide-based therapy. *Performance Status* and baseline pretreatment PSA have prognostic value in this setting. Is first time to be shown these results in this heterogeneous setting.

Key-words: Cyclophosphamide; Frail elderly; Prostatic neoplasms.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Curva de Sobrevivência livre de progressão da doença

(kaplan Meier).....24

Figura 2 - Curva de Sobrevivência global

(Kaplan Meier).....25

Figura 3 - Curvas de Sobrevivência dos grupos de risco

(kaplan Meier).....26

Figura 4 - Algoritmo de decisão clínica de acordo com os fatores de risco antes do uso de quimioterapia à base de CTX.....27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características de base dos sujeitos do estudo.....22

Tabela 1 - Características de base dos sujeitos do estudo (continuação).....23

Tabela 2 - Características do tratamento.....23

Tabela 2 - Características do tratamento (continuação).....24

Tabela 3 - Análise univariada e multivariada de regressão de riscos proporcionais de Cox para predizer a sobrevivência de pacientes com CPRC em uso de quimioterapia à base de CTX metronômica.....25

Tabela 3 - Análise univariada e multivariada de regressão de riscos proporcionais de Cox para predizer a sobrevivência de pacientes com CPRC em uso de quimioterapia à base de CTX metronômica (continuação).....26

Tabela 4 - Grupos de risco: caracterização e sobrevivência estimada em um e dois anos.....27

Tabela 5 - Comparação entre os conjuntos Dados iniciais e Dados validação.....28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PSA = antígeno prostático específico

LHRH = hormônio liberador do hormônio luteinizante

TDPSA = tempo de duplicação do PSA

CYP17 = enzima 17α-hydroxylase / 17,20 lyase / 17,20 desmolase

CPRC = câncer de próstata resistente à castração

CTX = Ciclofosfamida

DES = Dietilestilbestrol

SG = sobrevivência global

SLP = sobrevivência livre de progressão

TR = taxa de resposta do PSA

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

IC 95% = intervalo de confiança de 95%

et al. = e outros

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de Ilustrações

Lista de Tabelas

Lista de Abreviaturas e Siglas

1.0 Introdução 11

2.0 Revisão da Literatura 14

2.1 Quimioterapia no Câncer de Próstata 14

2.2 Ciclofosfamida no Câncer de Próstata 15

3.0 Objetivos 17

3.1 Objetivo Geral 17

3.2 Objetivos Específicos 18

3.2.1 Objetivo Primário 18

3.2.2 Objetivo Secundário 18

4.0 Metodologia 19

4.1 População do estudo 19

4.2 Análise estatística 20

5.0 Resultados 22

6.0 Discussão 29

7.0 Conclusão 32

Referências

Anexos

1.0 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é o sexto tipo de câncer mais comum no mundo e o mais prevalente em homens, representando cerca de 10% do total de cânceres. As taxas de incidência deste tipo de câncer são cerca de seis vezes maiores nos países desenvolvidos comparados aos países em desenvolvimento. Cerca de três quartos dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos e o aumento que vem sendo observado nas taxas de incidência pode ter sido influenciado pelo rastreamento através do teste do *Prostatic Specific Antigen* (PSA), ou Antígeno Prostático Específico (Inca, 2009). Entretanto, as taxas de incidência em crescente já eram percebidas mesmo antes da era PSA (Flanders, 1984). O câncer de próstata é raro antes dos 40 anos, mas sua incidência aumenta rapidamente a partir de então (Edwards, Howe *et al.*, 2002).

O número de casos novos de câncer de próstata estimados para o Brasil no ano de 2010 foi de 52.350. Estes valores correspondem a um risco estimado de 54 casos novos a cada 100 mil homens. Desconsiderando os tumores de pele não melanoma, o câncer de próstata é o mais frequente em todas as regiões brasileiras, apresentando risco estimado de 69/100.000 na região Sul a 24/100.000 na região Norte. Contudo, a mortalidade por câncer de próstata é relativamente baixa e a sobrevivência média mundial estimada em cinco anos é de 58% (Inca, 2009). Nos Estados Unidos, estimava-se que 217.730 homens seriam diagnosticados em 2010 e que ocorreriam 32.050 mortes (Jemal, Siegel *et al.*, 2010). Na Europa, mais que 380,000 novos casos foram diagnosticados em 2008 (Ferlay, Parkin *et al.*, 2010). Trata-se de um problema de saúde pública mundial, principalmente em países desenvolvidos e, deve estar presente durante o envelhecimento de muitos homens.

O câncer de Próstata foi primeiramente descrito pelo anatomista Niccolo Massa em 1536, mas não foi oficialmente identificado até 1853. Naquela época, era considerada uma doença rara, devido às mais curtas expectativas de vida da população e métodos de detecção escassos. O primeiro procedimento cirúrgico ocorreu em 1890 com sucesso limitado, mas a remoção da próstata foi somente realizada pela primeira vez em 1904. Em 1941, Charles Brenton Huggins publicou estudos nos quais usava estrógenos para opor a produção de testosterona em homens com câncer de próstata metastático. Esta descoberta da “castração

química” levou Huggins a ganhar o Prêmio Nobel de Medicina em 1966. A prostatectomia retropúbica foi desenvolvida em 1983 por Patrick Walsh e esta abordagem cirúrgica permitiu a remoção da próstata e linfonodos regionais mantendo a função do pênis. A radioterapia para o câncer de próstata teve um papel crescente do início do século XX, à sua metade e consistia inicialmente de implantes intra-prostáticos do elemento rádio. Entretanto, a radioterapia com feixes externos tornou-se mais popular conforme as fontes mais potentes de radiação tornavam-se disponíveis. A quimioterapia sistêmica para o câncer de próstata passa a ser estudada em 1970 e em seguida, a braquiterapia com sementes implantadas em 1983 (Heyl, 2008).

Atualmente, o desenvolvimento de novas técnicas de tratamento, aponta para uma melhora progressiva dos resultados. A cirurgia robótica é um exemplo e vem mostrando que sua aplicação pode levar a uma maior redução da morbidade (Zorn, Katz *et al.*, 2009). A implantação da tecnologia tridimensional do campo de radiação permitiu a redução dos efeitos colaterais da radioterapia, sem perder a efetividade do tratamento (Morris, Emami *et al.*, 2005). A quimioterapia passa a mostrar o seu papel nesta doença nas últimas duas décadas com o uso de diversas classes de drogas e principalmente dos taxanos (Tannock, Osoba *et al.*, 1996; Kantoff, Halabi *et al.*, 1999; Petrylak, Tangen *et al.*, 2004; Tannock, De Wit *et al.*, 2004). Os conhecimentos de biologia molecular que veem crescendo em exponencial nas últimas décadas trouxeram avanços sem precedentes na prática da oncologia clínica no tratamento do câncer de próstata.

Desde a descoberta do papel da terapia hormonal no manejo do câncer de próstata (Huggins, 1943), seja o avançado, como o localizado e de alto risco, tem sido evidente a larga utilização desta estratégia de tratamento com bons resultados (Sharifi, Gulley *et al.*, 2005). A abordagem inicial dos pacientes com doença avançada consiste na castração química ou cirúrgica, mais frequentemente com análogos de LHRH ou orquiectomia, respectivamente. Entretanto, a duração da resposta a esta estratégia é altamente variável e a “refratariedade à castração” ocorre em virtualmente 100% dos casos durante a evolução da doença. Neste contexto de refratariedade, o nadir do PSA, o tempo para recorrência do PSA e o tempo para duplicação do PSA (TDPSA) na vigência de privação androgênica, parecem predizer a sobrevivência específica da doença. Além disso, pacientes com TDPSA menor que

6 meses, também possuem maiores complicações associadas ao câncer (Shulman e Benaim, 2004). Novas evidências têm apontado para o fato do câncer de próstata continuar respondendo aos hormônios, mesmo na vigência de castração e presumida refratariedade à ela. O desenvolvimento de potentes inibidores da CYP17 tem denunciado este fato e é possível que eles mostrem seu valor em curto prazo (Attard, Reid *et al.*, 2009). Entretanto, pacientes metastáticos, sintomáticos e com TDPSA curtos acabam por receber quimioterapia como tratamento paliativo, após falha de outras manipulações hormonais.

Apesar do benefício já demonstrado da quimioterapia, o tratamento do câncer de próstata resistente à castração (CPRC) se faz em uma população idosa, com idade mediana que gira em torno dos 70 anos e muitas vezes fragilizada por comorbidades. A idade mediana da população recebendo Docetaxel no estudo TAX-327 era de 68 anos e estes apresentaram 11% de eventos adversos, sendo 26 casos de eventos adversos sérios em 332 pacientes (Tannock, De Wit *et al.*, 2004). A Mitoxantrona está associada a um baixo perfil de toxicidade e a cardiotoxicidade parece improvável quando a dose é limitada a 120mg/m^2. Porém, é difícil avaliar qual o impacto desses efeitos tóxicos em uma população septagenária e octagenária necessitando de tratamento paliativo e que já trazem consigo comorbidades cardiovasculares. A busca por tratamentos menos tóxicos e que pudessem trazer benefício clínico paliativo é importante para esta população.

2.0 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A Quimioterapia no Câncer de Próstata

Há duas décadas, a quimioterapia tinha seu papel questionado no câncer de próstata, devido às baixas taxas de respostas e às sobrevivências alcançadas que oscilavam em 12 meses (Saxman, Ansari *et al.*, 1992; Hudes, Einhorn *et al.*, 1999; Kantoff, Halabi *et al.*, 1999). Desde que a prednisona se mostrou uma opção de baixo custo para estes pacientes, alcançando taxas de respostas do PSA em torno de 20% (Fossa, Slee *et al.*, 2001), ela passou a ser usada como controle em diversos estudos clínicos. O uso da Mitoxantrona associada à corticoesteróide foi avaliado em dois estudos de fase III e mostrou benefício paliativo no controle da dor. Desde então, passa a ser usada como tratamento padrão, apesar de não ter melhorado a sobrevivência (Tannock, Osoba *et al.*, 1996; Kantoff, Halabi *et al.*, 1999). Além disso, pacientes assintomáticos puderam alcançar uma taxa de resposta do PSA de 48% com o uso da associação Mitoxantrona e prednisona (Berry, Dakhil *et al.*, 2002), apesar de não ser clara a vantagem deste resultado neste grupo de pacientes. Em 2004, pacientes foram randomizados em um estudo de fase III para o uso de Vinorelbina associado à Hidrocortisona versus Hidrocortisona isolada e encontraram uma melhora na sobrevivência livre de progressão. As taxas de resposta do PSA foram de 30,1% e não houve ganho de sobrevivência global, que apresentou uma mediana de 15 meses (Abratt, Brune *et al.*, 2004). Estes resultados mostraram-se similares àqueles alcançados com o uso da Mitoxantrona.

Naquele mesmo ano, dois estudos de fase III compararam regimes com Docetaxel versus Mitoxantrona e prednisona e confirmaram o papel deste taxano para o tratamento do câncer de próstata resistente à castração. No estudo TAX-327 (Tannock, De Wit *et al.*, 2004), 1006 pacientes foram randomizados para receber Docetaxel e Prednisona em regimes semanal ou três vezes na semana versus Mitoxantrona e Prednisona. Pacientes sintomáticos e assintomáticos foram incluídos, buscando a sobrevivência global como desfecho primário e a resposta do PSA e da dor como desfecho secundário. Todos os desfechos favoreceram o uso de Docetaxel em regime tri-semanal, alcançando uma sobrevivência global mediana de 18,9 meses, 45% de resposta do PSA e 35% de resposta da dor.

Em 2008 os dados foram atualizados e mostraram a persistência do benefício com a sobrevivência mediana em 19,2 meses e 18,6% dos pacientes vivos por três anos ou mais (Berthold, Pond, Soban *et al.*, 2008). Mesmo os pacientes que sofreram “cross-over” mantiveram o benefício em sobrevivência e Docetaxel foi capaz de resgatar a resposta do PSA após a Mitoxantrona (Berthold, Pond, De Wit *et al.*, 2008). No estudo SWOG-9916, 770 pacientes foram randomizados para receber Docetaxel e Estramustina versus Mitoxantrona e Prednisona. Uma sobrevivência global de 18 meses foi alcançada, mas parece que a adição da Estramustina não agregou benefício e sim, maior toxicidade (Petrylak, Tangen *et al.*, 2004). Estudos de fase II para outras classes de drogas têm sido avaliados, mas até o momento o Docetaxel é considerado o padrão e seu papel tem sido confirmado em revisões sistemáticas (Collins, Trowman *et al.*, 2006; Mike, Harrison *et al.*, 2006). A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) endossou o *Cancer Care Ontario Practice Guideline* para o tratamento não-hormonal no câncer de próstata resistente à castração e orienta que o Docetaxel foi o único tratamento que mostrou até o momento, um benefício em sobrevivência e deve ser usado associado ao corticoesteróide (Basch, Somerfield *et al.*, 2007).

2.2 Ciclofosfamida no Câncer de Próstata

Conforme o dicionário de termos de câncer do *National Cancer Institute* norte-americano, terapia metronômica refere-se ao tratamento frequente ou contínuo com baixas doses de drogas contra o câncer, frequentemente dada com outros métodos de terapia. A Ciclofosfamida (CTX) administrada via oral é um exemplo de droga usada nesta modalidade de tratamento. Na década de setenta, a Ciclofosfamida e o Dietilestilbestrol (DES) já haviam sido utilizados em 11 pacientes terminais com câncer de próstata em um estudo piloto e observou-se um marcante alívio da dor e maior mobilidade (Sinclair, Lupu *et al.*, 1975). Em 1982, 14 pacientes com prognóstico ruim e sem tratamento prévio, alcançaram 78% de resposta objetiva após receberem CTX e DES ou orquiectomia (Germa Lluch, Marcuello Gaspar *et al.*, 1982). Estudos pré-clínicos utilizando modelos animais de câncer de próstata, indicaram o papel da CTX em baixas doses, tanto na inibição do crescimento tumoral quanto imuno-modulatório (Heston, Kadmon *et al.*, 1982; Rubenstein, Shaw *et al.*, 1985; Bhatti, Ray *et al.*, 1991). Em um modelo metronômico, CTX diluída na água

de beber foi oferecida a camundongos e aqueles que possuíam xeno-enxertos de tumor de próstata humano foram induzidos à regressão quase completa do tumor (Man, Bocci *et al.*, 2002). Recentemente, um modelo de adenocarcinoma transgênico da próstata de rato foi estudado e ressaltou-se novamente o efeito imunomodulatório da CTX indicado por um marcado aumento da resposta imune antitumor dependente da dose e do tempo de uso (Wada, Yoshimura *et al.*, 2009).

O primeiro estudo de fase II a mostrar um benefício clínico com o uso da CTX, estudou trinta pacientes recebendo 100mg/m² desta droga por 14 dias em ciclos de 28 dias. Os resultados mostraram uma sobrevivência de 12,7 meses e alcançaram remissões sintomáticas com poucos efeitos adversos (Raghavan, Cox *et al.*, 1993). Dois estudos fase II tentaram agregar benefício com a associação de Etoposide ou Estramustina à CTX (Maulard-Durdux, Dufour *et al.*, 1996; Bracarda, Tonato *et al.*, 2000). Ambas associações foram bem toleradas, alcançando uma taxa de resposta objetiva de 35% com a adição do Etoposide e uma resposta total do PSA de 43,7% com a adição da Estramustina, porém, sem mostrarem historicamente melhores resultados em sobrevivência.

Autores basearam-se no baixo perfil de toxicidade de três drogas já avaliadas isoladamente no tratamento do câncer de próstata e sem toxicidades sobrepostas, para propor o uso de CTX, DES e Prednisona (Hellerstedt, Pienta *et al.*, 2003). Os autores utilizaram um modelo animal de câncer de próstata para testar as diversas combinações das três drogas e perceberam um menor crescimento tumoral com o uso dos três agentes em conjunto. Estes dados pré-clínicos foram então testados em um ensaio clínico de fase II que utilizava 100mg de CTX por 20 dias em ciclos de 30 dias, associado à Prednisona 10 mg e DES 1mg diariamente de modo contínuo, para demonstrar um benefício maior que o uso das outras drogas sem a CTX. Os resultados mostraram um baixo perfil de toxicidade; com linfopenia sendo a principal; e uma taxa de resposta do PSA de 42%, durável por 9 meses como mediana. A sobrevivência global foi de 16,4 meses e não houve declínio na qualidade de vida avaliada.

Ainda que pacientes tenham sido expostos a Docetaxel e tornados resistentes àquela droga, a CTX associada ao corticoesteróide pode ter o seu papel, alcançando 44,4% de resposta objetiva do PSA e diminuição da dor óssea, mantendo um baixo perfil tóxico (Nelius, Klatte *et al.*, 2009).

3.0 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Constata-se que, três quartos dos casos de câncer de próstata no mundo ocorrem a partir dos 65 anos e mais de 90% destes responderão à manipulação hormonal inicial. No momento em que se tornarem resistentes à castração, muitos serão idosos e carregarão condições de comorbidade. Nesta situação, o uso das drogas quimioterápicas convencionais se tornará temerário. A necessidade de esquemas de fácil posologia, baixo perfil tóxico e que possam promover paliação nesta população de pacientes, torna as combinações de CTX atraentes. Além disso, a CTX quando comparada com drogas como o Docetaxel, pode reduzir os custos por ciclo de 20 a 150 vezes.

Não existem estudos de fase III que tragam a certeza do benefício da CTX quando comparado ao melhor suporte clínico paliativo ou outras drogas orais. Ao mesmo tempo, não há evidências de qual subgrupo poderia se beneficiar deste esquema. No Hospital de Câncer de Barretos, cerca de setenta pacientes resistentes à castração têm recebido anualmente, esquemas com combinação de CTX via oral. A maioria destes pacientes, foram inelegíveis ou resistentes ao tratamento com Docetaxel ou Mitoxantrona, mas esta seleção ainda tem sido subjetiva e várias condições clínicas têm influenciado esta decisão. É necessário um maior conhecimento desta população para melhor definir o benefício e suportar futuros estudos prospectivos.

A intenção primordial deste estudo foi avaliar os efeitos de associações farmacológicas à base de Ciclofosfamida metronômica em pacientes com câncer de próstata e metástases presentes, em fase de resistência à castração. Pretendeu-se também, definir um perfil específico de pacientes que pudesse se beneficiar mais desta modalidade e plano de tratamento e, sustentar assim, uma orientação mais racional na prática clínica com pacientes elegíveis a este tratamento.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Objetivo Primário:

Avaliar a Sobrevivência Global da população estudada e construir um modelo prático para identificar grupos de benefício clínico com o uso de combinações à base de Ciclofosfamida via oral em uso metronômico.

3.2.2 Objetivo Secundário:

Avaliar a Sobrevivência Livre de Progressão da população estudada, assim como a taxa de resposta do PSA após exposição à Ciclofosfamida. Os pacientes estudados deveriam ser também avaliados de acordo com os tipos de combinação com a Ciclofosfamida, como a adição ou não de DES.

4.0 METODOLOGIA

4.1 População do estudo

Os dados de cento e quatro pacientes com CPRC foram recuperados e todos haviam recebido quimioterapia à base de CTX metronômica entre os anos de 2004 e 2009 no Hospital de Câncer de Barretos. Nove pacientes foram previamente excluídos da análise por preencherem os critérios de exclusão. Seis pacientes possuíam um segundo tumor primário, dois não haviam utilizados CTX como preconizado e um paciente não possuía metástase. Toda análise e coleta dos dados foi revisada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com devido registro no Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Desde 2004, tem sido uma política na referida instituição oferecer aos pacientes com CPRC, CTX e Prednisona (CTX 100mg ao dia durante 20 dias e Prednisona 5mg duas vezes ao dia continuamente, ambos dados por via oral) associados ou não a Diethylstilbestrol (1mg ao dia, continuamente dado via oral), como previamente descrito (Hellerstedt, Pienta *et al.*, 2003). Em geral, estes pacientes receberam esta proposta terapêutica, caso tivessem sido julgados clinicamente como idosos frágeis para receberem a terapia padrão. A associação de Diethylstilbestrol (DES) era usada de acordo com o critério do médico assistente. Esta quimioterapia à base de CTX era oferecida a este grupo de pacientes como primeira linha de quimioterapia após terem recebido terapia hormonal inicial sem resultado. Além disso, os pacientes também podiam tê-la usado como uma segunda linha de tratamento com quimioterapia, ou além desta, após falha do regime de quimioterapia convencional. A terapia hormonal inicial consistia em boqueio androgênico com Leuprorrelina mensal ou através de castração cirúrgica. Anti-androgênios eram oferecidos no momento do diagnóstico de CPRC seguidos de retirada do mesmo após definida a progressão do PSA e antes de qualquer quimioterapia. Os anti-androgênios que vinham sendo usados eram a Bicalutamida ou a Ciproterona.

4.2 Análise estatística

O principal desfecho clínico a ser analisado foi a Sobrevivência Global (SG), definida como o intervalo de tempo entre o início da quimioterapia à base de CTX e a morte. Os pacientes eram censurados se fossem identificados como vivos ou se tinham perdido os seus respectivos seguimentos clínicos. Os desfechos secundários eram a Sobrevivência Livre de Progressão (SLP) e a taxa de resposta do PSA (TR). A SLP foi definida como o intervalo de tempo entre o início da quimioterapia à base de CTX e o diagnóstico de progressão do PSA. A TR era considerada como o declínio ≥50% do PSA partindo do PSA da linha de base e que tivesse sido confirmado por uma segunda determinação, ao menos duas semanas após (Bubley, Carducci *et al.*, 1999).

Realizou-se inicialmente, uma análise univariada e uma subsequente análise multivariada. Análises do ponto de corte foram feitas buscando o mais significativo *per centil* capaz de determinar um ponto de corte ótimo para cada co-variável contínua. Curvas da duração das sobrevivências estudadas foram inscritas utilizando o método de *Kaplan-Meier*. O método de *log-rank* foi utilizado para testar a significação das diferenças nas distribuições das sobrevivências, incluindo-se os grupos de risco. Além disso, a regressão de riscos proporcionais de *Cox* foi utilizada para identificar as possíveis co-variáveis de significação prognóstica. Incluiu-se, na análise univariada, fatores similares aos que foram já identificados como significativos em índices prognósticos bem conhecidos e previamente publicados para pacientes com CPRC (Halabi, Small *et al.*, 2003). Estes fatores são a idade, sítio de metástase, *Gleason score*, *Performance status* conforme *ECOG* (PS), nadir do PSA enquanto castrado, Hemoglobina, Fosfatase alcalina, tempo de sensibilidade à castração e PSA no momento da terapia com base em CTX (PSA pré-tratamento). Avaliou-se ainda a presença de co-morbidades e o Tempo de duplicação do PSA (TDPSA). Este último foi calculado usando a equação seguinte: TDPSA = [log (2) x t] ÷ [log (PSA final) - log (PSA inicial)], onde “log” é a função do logaritmo natural e “t” é o intervalo de tempo entre o PSA final e o inicial (Schmid, Mcneal *et al.*, 1993). O PSA medido na data do diagnóstico de CPRC foi definido como o PSA inicial e o PSA medido imediatamente antes da quimioterapia à base de CTX foi definido como PSA final.

O modelo multivariado de *Cox* foi usado novamente para identificar variáveis independentes que fossem capazes de prever a sobrevivência. O método de seleção de variáveis por *Backward* foi usado para produzir o modelo multivariado final. Considerando-se a heterogeneidade da amostra, criou-se variáveis de ajuste para o modelo multivariado como Linha de quimioterapia utilizada à base de CTX (Linha-CTX), tempo entre o diagnóstico de CPRC e o uso da quimioterapia (tCPRC-CTX) e o uso ou não de resgate com drogas ativas após quimioterapia à base de CTX (resgate-CTX). Um algoritmo de decisão clínica foi construído de acordo com os fatores de risco encontrados, considerando seus respectivos *Hazard Ratios* (HR). Um terço da amostra foi aleatoriamente selecionada para propostas de validação dos grupos de risco encontrados. Mil re-amostragens foram obtidas pelo método de *Bootstrapping* e, a média das sobrevivências para cada grupo clínico de cada re-amostra, foi extraída. Uma sobrevivência mediana foi extraída das médias obtidas para cada grupo clínico com intervalo de confiança de 95% (dados validação) e foi comparada àquela da população inicial do estudo (dados iniciais).

5.0 RESULTADOS

As características de base dos cento e quatro pacientes avaliados são demonstradas na Tabela 1, abaixo. A idade mediana dos pacientes foi de 67 anos. Aproximadamente 56% deles não tinham comorbidades e 63,5% tinham bom PS. O *Gleason score* era intermediário ou alto em 77% dos pacientes e cerca de 95% deles tinham metástase óssea no esqueleto axial. O TDPSA estava abaixo de nove meses em 71% dos pacientes e a mediana do PSA pré-tratamento era de 100 ng/ mL. Os pacientes apresentaram Hemoglobina maior que 12,4 g/dL, mas existiu uma sub-notificação da Fosfatase alcalina.

Tabela 1 - Características de base dos sujeitos do estudo

Variável	**Nº (%)**
Idade, anos	
≤ 60	15 (14,5)
61 - 75	80 (76,9)
76 - 90	9 (8,7)
Mediana	67
Comorbidades	
0	58 (55,8)
1	28 (26,9)
≥ 2	16 (15,4)
Desconhecido	2 (1,9)
PS* (ECOG)	
0 - 1	66 (63,5)
≥ 2	36 (34,6)
Desconhecido	2 (1,9)
Gleason score	
≤ 6	24 (23,1)
7	39 (37,5)
≥ 8	40 (38,5)
Desconhecido	1 (1)
Metástases	
Osso axial	99 (95,2)
Osso apendicular	57 (54,8)
Nodal não-regional	19 (18,3)
Visceral	7 (6,7)
TDPSA, meses**	
< 3	28 (26,9)
3 - 5,9	26 (25,0)
6 - 9	20 (19,2)
> 9	17 (16,3)
Desconhecido	13 (12,5)
Mediana	4,1

Tabela 1 - Características de base dos sujeitos do estudo (continuação)

Fosfatase alcalina, UI/L	
≤ 172	27 (25,7)
>172	9 (8,6)
Desconhecido	68 (64,8)
Hemoglobina, g/dL	
≤ 12,4	37 (35,2)
> 12,4	42 (40)
Desconhecido	25 (23,8)
PSA†, ng/mL	
Mediana	100
Intervalo Interquartil	34 to 406
Anos desde o diagnóstico	
Mediana	4,9
Intervalo Interquartil	3,3 to 7,2

Abreviações: * Performance status; ** Tempo de duplicação do PSA;
† Antígeno prostático específico.

Os tempos de sensibilidade à castração e o tCPRC-CTX foram respectivamente, 12,6 e 12,7 meses. Sessenta por cento dos pacientes receberam até uma manipulação hormonal com antiandrogênios antes da quimioterapia. A mediana do nadir do PSA em castração foi de 2,4 ng/mL. Três quartos dos pacientes tinham recebido quimioterapia metronômica à base de CTX como uma primeira linha de tratamento.

A CTX associada à Prednisona e DES foi a combinação usada em 65,4% dos pacientes e cerca de 36% tinham recebido resgate com Docetaxel ou Mitoxantrona. A maior parte dos pacientes interrompeu o seu tratamento devido à progressão da doença e apenas 7,7% experimentaram efeitos tóxicos (Table 2).

Tabela 2 - Características do tratamento

Categorias	**Nº (%)**
Primeira linha de quimioterapia	
Base em CTX	78 (75)
Docetaxel	12 (11,5)
Mitoxantrona	14 (13,5)
Segunda linha de quimioterapia	
Base em CTX†	25 (41,7)
Docetaxel	23 (38,3)
Mitoxantrona	12 (20)
Terceira linha de quimioterapia	
Base em CTX†	7 (35)
Docetaxel	3 (15)
Mitoxantrona	10 (50)

Tabela 2 - Características do tratamento (continuação)

Associação à base de CTX	
Prednisona e DES*	68 (65,4)
Prednisona	31 (29,8)
DES	2 (1,9)
CTX somente	3 (2,9)
Resgate-CTX	
Docetaxel	22 (21,2)
Mitoxantrona	15 (14,4)
Motivo da interrupção do CTX	
Progressão da doença	66 (63,5)
Melhor benefício	23 (22,1)
Efeito tóxico	8 (7,7)
Desconhecido	7 (6,7)
Média de Ciclos a base de CTX	5

† Alguns pacientes foram re-expostos à quimioterapia à base de CTX.
Abreviação: * Diethylstilbestrol.

A taxa de resposta do PSA foi de 32% e a mediana da SLP foi de 6,3 meses (IC 95%, 5,1 - 7,4), enquanto a mediana da SG foi de 14,4 meses (IC 95%, 11,1 - 17,7) como demonstradas respectivamente nas Figuras 1 e 2.

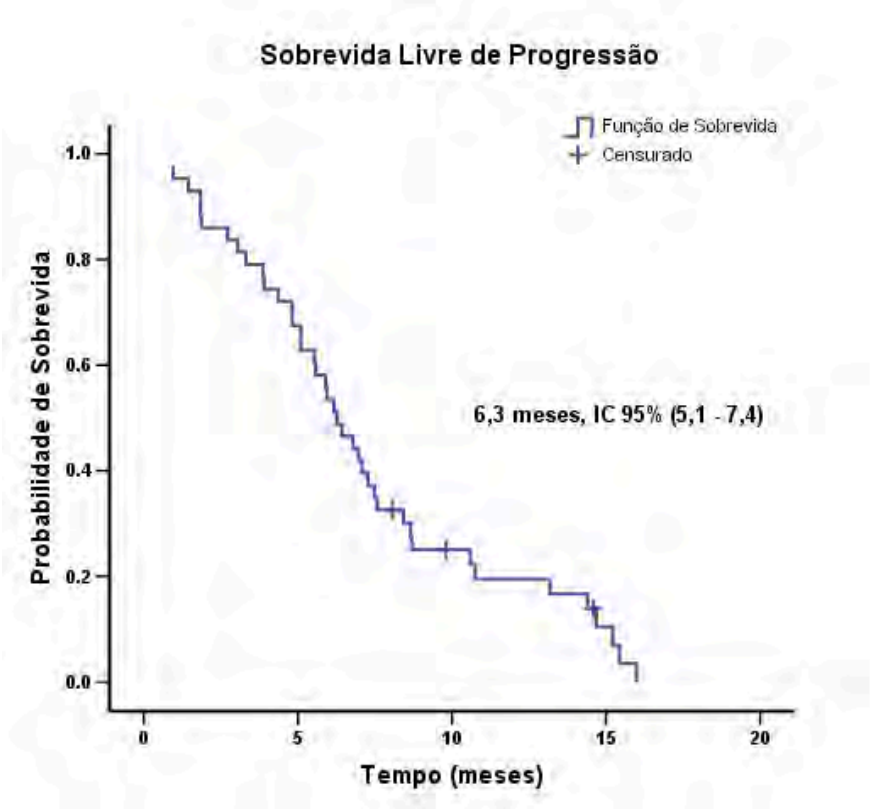


Figura 1 - Curva de Sobrevivência livre de progressão do PSA *(kaplan Meier)*

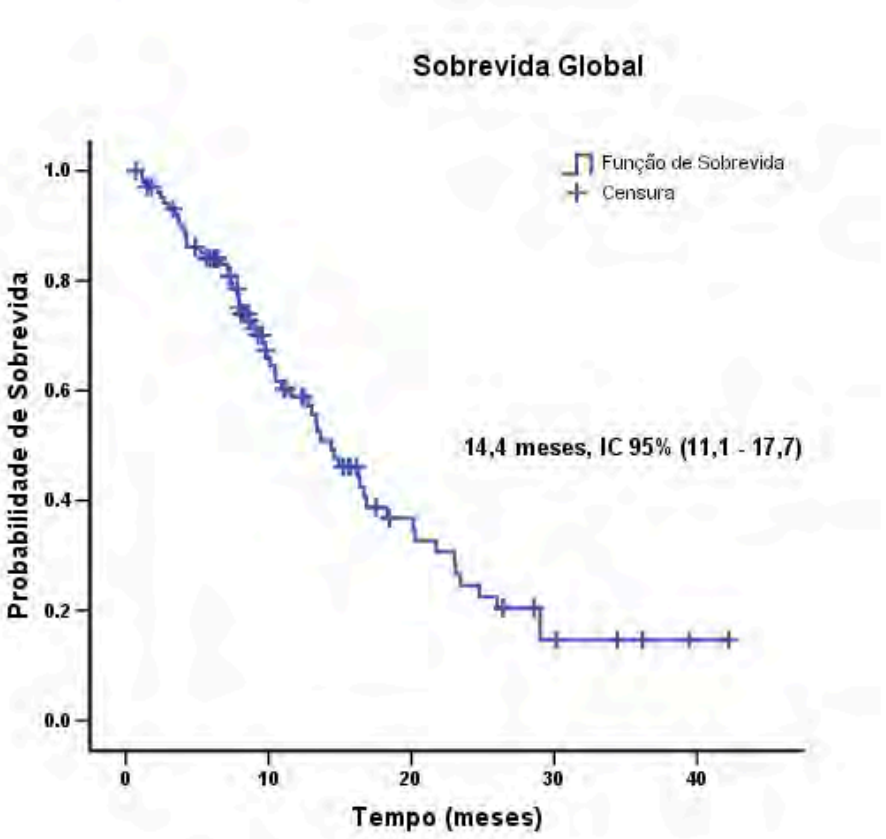


Figura 2 - Curva de Sobrevivência global *(Kaplan Meier)*

O PS e o PSA pré-tratamento foram os melhores fatores prognósticos encontrados após análise multivariada (Table 3). Além disso, o Resgate-CTX mostrou determinar uma melhor sobrevivência de forma independente.

Tabela 3 - Análise univariada e multivariada de regressão de riscos proporcionais de Cox para predizer a sobrevivência de pacientes com CPRC em uso de quimioterapia a base de CTX metronômica

			Univariada			Multivariada		
Co-variáveis	**Categorias**	**N**	**HR**	**IC 95%**	**"p" Valor**	**HR**	**IC 95%**	**"p" Valor**
PS*	0 - 1	66	1	-	**< 0,001**	1	1	**0,004**
	≥ 2	36	3,04	1,68 - 5,52		2,4	1,32 - 4,34	
PSA pré-tratmento, ng/mL	≤ 40	29	1	-	**0,003**	1	1	**0,005**
	> 40	75	2,6	1,37 - 4,92		2,53	1,33 - 4,81	
TDPSA, meses**	> 4,1	45	0,42	0,23 - 0,74	**0,003**	-	-	*NS*
	≤ 4,1	46	1	-				
Comorbidades	Yes	44	1,28	0,76 - 2,14	0,35	-	-	*NS*
	No	58	1	-				
Gleason score	< 8	63	1	-	0,87	-	-	*NS*
	≥ 8	40	1,04	0,61 - 1,80				
Estádio TNM (*AJCC*†)	IV	69	1,1	0,63 - 1,91	0,74	-	-	*NS*
	I - III	32	1					

Tabela 3 - Análise univariada e multivariada de regressão de riscos proporcionais de Cox para predizer a sobrevivência de pacientes com CPRC em uso de quimioterapia a base de CTX metronômica (continuação)

Idade, anos	≤ 67	53	1	-	0,52	-	-	*NS*
	>67	51	1,19	0,70 - 2,00				
tCPRC - CTX, meses	≤ 12,7	47	1	-	0,33	-	-	*NS*
	> 12,7	46	0.75	0,42 - 1,33				
Resgate-CTX	Sim	37	0,36	0,20 - 0,64	**< 0,001**	0,40	0,22 - 0,72	**0,002**
	Não	67	1	-		1	1	
Linha-CTX	Primeira	78	1	-	0,51	-	-	*NS*
	≥ 2ª linha	26	1,21	0,68 - 2,17				

Abreviações: * Performance status; ** Tempo de duplicação do PSA; † Antígeno prostático específico; American Joint Committee on Cancer.

Três grupos de risco foram identificados, que alcançaram uma sobrevivência de 8 meses, 13,3 meses e 23,4 meses, respectivamente, como mostrado na Figura 3 logo abaixo. A caracterização dos grupos encontrados, assim como a sobrevivência estimada em um e dois anos, são apresentadas na Tabela 4, abaixo.

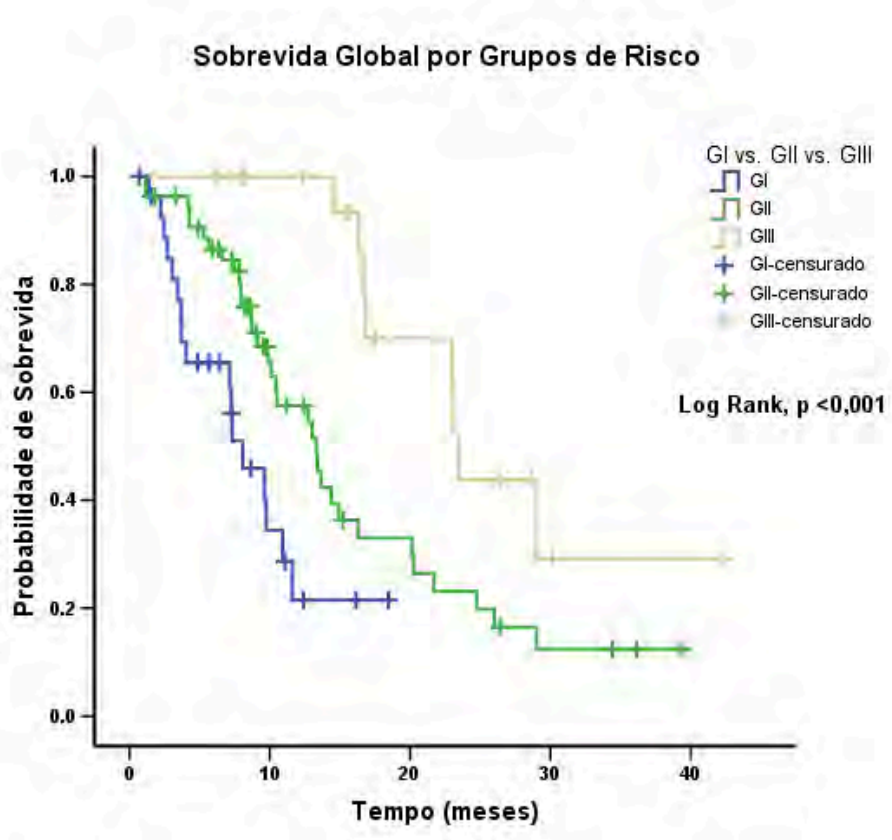


Figura 3 - Curvas de Sobrevivência dos grupos de risco *(kaplan Meier)*

Table 4 - Grupos de risco: caracterização e sobrevivência estimadas em um e dois anos

	Fatores de risco	Mediana (IC 95%)	1 ano (%)	2 anos (%)	HR (IC 95%)
Grupo I	PSA > 40; PS ≥ 2	8,0 (5,0 - 11,1)	21,5	0	1
Grupo II	PSA > 40, PS 0 - 1; PSA ≤ 40, PS ≥ 2	13,3 (10,0 - 16,6)	57,5	23,1	0,40 (0,22 - 0,75)
Grupo III	PSA ≤ 40; PS 0 - 1	23,4 (22,7 - 24,1)	93,3 - 100	43,8	0,14 (0,06 - 0,34)

Abreviações: PS, Performance status; PSA, Antígeno prostático específico

Um algoritmo de decisão clínica havia sido construído de acordo com os fatores de risco encontrados e hierarquizado pelos seus respectivos HR da análise multivariada e que deixou explícita a identidade dos grupos de risco, como visto na Figura 4, abaixo.

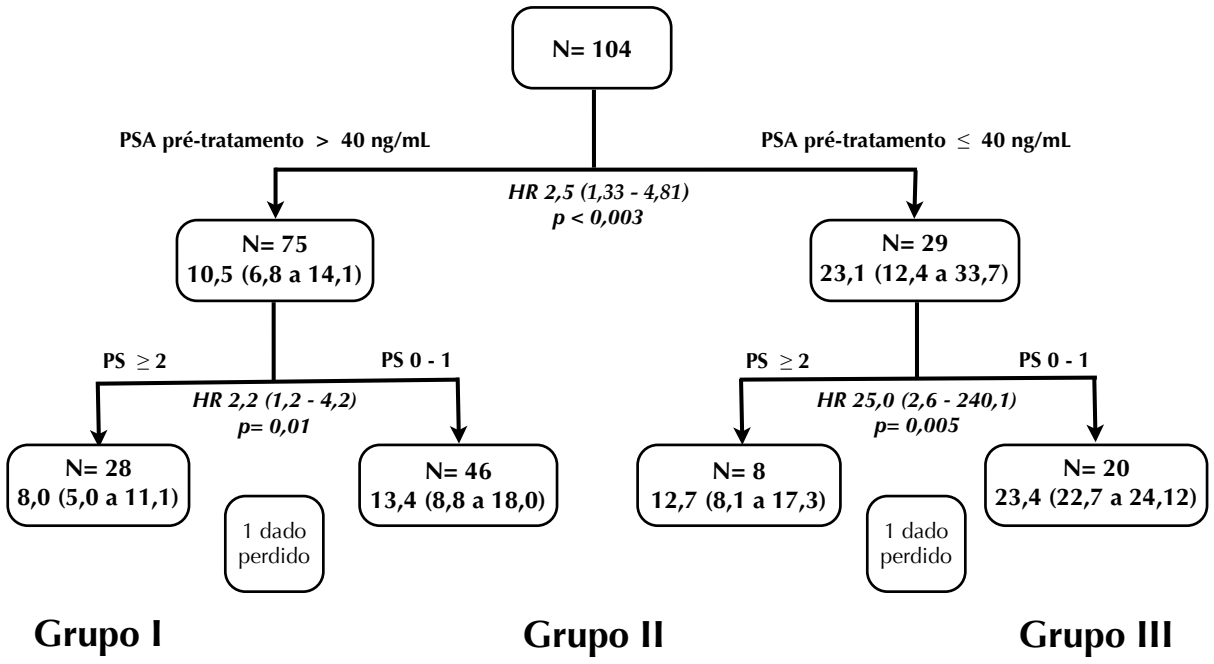


Figura 4 - Algoritmo de decisão clínica de acordo com os fatores de risco antes do uso de quimioterapia à base de CTX. Dentro das caixas acima estão N, número de pacientes, e logo abaixo está a respectiva mediana de sobrevivência associada ao seu intervalo de confiança de 95% entre parênteses
Abreviações: PS, Performance status; PSA, Antígeno prostático específico

A validade deste fluxo de decisões foi testada e mostrou que a separação dos grupos encontrados, de acordo com as medianas de sobrevivência mostradas, foi verdadeira em 99,6% dos casos. A Tabela 5 abaixo mostra uma comparação entre os pacientes do conjunto de “dados iniciais” e o conjunto de “dados validação”.

Tabela 5 - Comparação entre os conjuntos Dados iniciais e Dados validação

Características	**Dados iniciais, N (%)**	**Dados validação, N (%)**
Nº pacientes	104	31
Idade mediana, anos	67	68
Gleason score		
< 8	63 (60,6)	20 (64,5)
≥ 8	40 (38,5)	10 (32,3)
Desconhecido	1 (1)	1 (3,2)
Mediana do TDPSA, meses	4,1	5,9
PSA pré-tratamento, ng/mL		
≤ 40	29 (27,9)	12 (38,7)
> 40	75 (72,1)	19 (61,3)
PS		
0 - 1	66 (63,5)	21 (67,7)
≥ 2	36 (34,6)	10 (32,3)
Desconhecido	2 (1,9)	0
SG, meses		
Mediana (IC 95%)	14,4 (11,1 - 17,7)	20,1 (15,1 - 26,2)†
Grupo I (IC 95%)	8,0 (5,0 - 11,1)	9,2 (6,0 - 11,4)†
Grupo II (IC 95%)	13,3 (10,0 - 16,6)	20,0 (15,1 - 26,1)†
Grupo III (IC 95%)	23,4 (22,7 - 24,1)	27,2 (19,0 - 37,1)†

† Gerados após re-amostragens pelo método de *Bootstrapping*

Finalmente, apenas o grupo intermediário, quando testado, obteve benefício com o uso de drogas mais ativas com a finalidade de resgate após uso de quimioterapia à base CTX metronômica (HR 0,44, IC 95% de 0,20 a 0,94, p= 0,03). Com isso, esses pacientes puderam ter a mediana de sobrevivência aumentada de 13,3 meses (IC 95%, 10,0 a 16,6) para 20,3 meses (IC 95%, 12,6 a 27,9).

6.0 DISCUSSÃO

Foi desenvolvido um simples algoritmo de decisão clínica que pode ser usado para estratificar pacientes com CPRC com indicação de uso de quimioterapia à base de CTX metronômica e intenção de controle clínico paliativo. Até onde se conhece, este estudo está entre os primeiros poucos estudos a desenvolver um fluxo de decisão clínica e prognóstico neste grupo de pacientes, com este tipo de tratamento. Recentemente, um estudo mostrou um índice prognóstico para pacientes em uso de DES e Dexametasona (Shamash, Stebbing *et al.*, 2010). Este estudo revelou um grupo com relevante mediana de sobrevivência em dois anos de 68%. O PSA pré-tratamento, como neste presente estudo, e a resposta do PSA >50% após transcorrido um mês de tratamento, foram os principais fatores prognósticos encontrados. Entretanto, este estudo incluiu pacientes que não possuiam metástase e por definição, apenas o PSA pré-tratamento é verdadeiramente um fator de previsão.

É bem conhecida a capacidade do DES em induzir a apoptose (Robertson, Roberson *et al.*, 1996) e, mais recentemente, a inibição da telomerase pelo DES em células cultivadas de câncer de próstata, tem sido demonstrada também (Geier, Adler *et al.*, 2010). Estes mecanismos levam a crer em uma capacidade citotóxica do DES levando à morte das células cancerígenas e sugerindo algum papel terapêutico desta droga. Aproximadamente 65% dos pacientes no presente estudo receberam DES combinado à quimioterapia à base de CTX, mas após análise uni e multivariada, a adição de DES não mostrou ganho de benefício clínico.

Alguns nomogramas foram desenvolvidos para guiar a decisão clínica com pacientes com CPRC. Mesmo na era anterior ao uso de Docetaxel no câncer de próstata (Halabi, Small *et al.*, 2003) como na era após esse uso (Armstrong, Garrett-Mayer *et al.*, 2007), o PS e o PSA pré-tratamento são fatores prognósticos reconhecidos como importantes em predizer a sobrevivência e, os dados do presente estudo, mostram o mesmo para a população específica estudada aqui. A Fosfatase alcalina e a Hemoglobina são fatores prognósticos já previamente demostrado como importantes, mas infelizmente, existiu uma sub-notificação destes dados para o presente estudo e seu potencial valor prognóstico pode, então, ter sido ofuscado na análise multivariada. No estudo TAX-327, o TDPSA parecia ser um

importante fator prognóstico (Armstrong, Garrett-Mayer *et al.*, 2007), mas neste estudo, parece ter funcionado como um viés de confusão.

O fluxo de decisão clínica desenvolvido aqui, demonstrou que é possível identificar um grupo de pacientes em uso de quimioterapia à base de CTX o qual possui um prognóstico comparativamente bom. Embora a terapia metronômica à base de CTX pareça ter resultados expressivos nestes pacientes, ela não deve ser considerada uma alternativa ao Docetaxel. Corroborando com isso, os pacientes que tiveram a oportunidade de receberem Docetaxel ou Mitoxantrona como resgate após uso de quimioterapia à base de CTX metronômica, obtiveram benefício em sobrevivência, especialmente aqueles do grupo intermediário. Entretanto, os achados do presente estudo são notáveis para os pacientes os quais o uso de rotina do Docetaxel não é factível por razões clínicas ou não está disponível por razões econômicas, quanto ao cuidado à saúde.

A SG encontrada nesta *coorte* de mais de 14 meses é melhor que aquela mostrada com o uso da Mitoxantrona (Tannock, Osoba *et al.*, 1996), mas não tão expressiva quanto a vista com o uso do Docetaxel (Berthold, Pond, Soban *et al.*, 2008). Entretanto, esta SG é similar àquelas de recentes ensaios clínicos de fase II que utilizaram quimioterapia à base de CTX (Hellerstedt, Pienta *et al.*, 2003; Ladoire, Eymard *et al.*, 2010), embora o presente estudo tenha uma população heterogênea e, portanto, comparações diretas não são possíveis.

A sobrevivência prolongada de pacientes selecionados como grupo de bom prognóstico não foi relacionada simplesmente à identificação de indivíduos com tumores menos agressivos, já que o PSA inicial ao diagnóstico, o Gleason score, o estadiamento TNM e o nadir do PSA em castração não foram significativos em prognosticar maior sobrevivência, tanto em análise uni quanto multivariada. Isto sugere que além da presumida “doença agressiva”, existem outros fatores diante de várias estratégias terapêuticas que podem influenciar os resultados.

Embora a população estudada não pareça composta de pacientes frágeis, devido ao bom PS e poucas comorbidades, todos os pacientes receberam quimioterapia à base de CTX metronômica por parecerem frágeis aos seus médicos assistentes. Vários fatores não mensuráveis em um estudo não controlado como este, podem ter influenciado independentemente, a decisão médica. A dor é um fator muito frequente em pacientes com câncer de próstata e metástases ósseas e tem

demonstrado ser capaz de prever a sobrevivência de forma independente (Halabi, Vogelzang *et al.*, 2008). A extensão da doença óssea é outro fator importante (Sabbatini, Larson *et al.*, 1999) assim como a Demência, o estado nutricional e a distância percorrida para obter o tratamento, principalmente em um país continental como o Brasil e de pouco acesso à assistência oncológica.

Apesar do presente estudo analisar uma amostra pequena, a diferença encontrada entre os grupos de risco foi forte, embora os resultados provenientes de uma validação interna possam estar superestimados. Outra limitação inclui o fato deste estudo ter sido realizado antes do largo uso do Docetaxel no Brasil e, então, somente 21% dos pacientes tiveram oportunidade de receber este tratamento.

Considerando o baixo perfil de efeitos tóxicos com quimioterapia metronômica à base de CTX (7,7%), pacientes idosos frágeis ou pacientes com comorbidades limitantes, podem ser candidatos a uma abordagem com quimioterapia à base de CTX metronômica em primeira ou segunda linha, quando a quimioterapia padrão está contraindicada ou não é aceitável para determinado paciente. Além disso, em pacientes idosos e frágeis, fatores como os benefícios em qualidade de vida, a comodidade da administração de droga via oral e a possibilidade de usar seu tempo de vida na própria casa são características importantes do tratamento paliativo. É necessário destacar também, a necessidade de melhorar a avaliação clínica do paciente oncológico geriátrico, para proporcionar uma melhor escolha das drogas para tratamento e melhorar os resultados na prática clínica.

Este estudo constata que fatores facilmente medidos na prática clínica como o PS e o PSA pré-tratamento, podem ser usados para predizer a sobrevivência de pacientes metastáticos com CPRC em uso de quimioterapia metronômica à base de CTX e, para os quais, o tratamento padrão não pode ser usado seguindo o julgamento clínico.

7.0 CONCLUSÃO

Os pacientes com câncer de próstata e metástases em fase de resistência à castração, considerados não preparados para receber quimioterapia padrão, podem obter benefício de sobrevivência com o uso de terapia metronômica à base de Ciclofosfamida. *Performande Status* e a medida do PSA pré-tratamento, mantém o conhecido valor prognóstico neste grupo de pacientes em uso desta terapia específica e devem guiar a decisão clínica. É a primeira vez que são demonstrados estes resultados nesta população heterogênea de pacientes. Faz-se necessária uma melhor avaliação dos pacientes geriátricos oncológicos, através de estudos controlados, para alcançar os melhores resultados com a personalização do tratamento.

REFERÊNCIAS

ABRATT, R. P. *et al.* Randomised phase III study of intravenous vinorelbine plus hormone therapy versus hormone therapy alone in hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* [S.I.], v. 15, n. 11, p. 1613-21, Nov 2004.

ARMSTRONG, A. J. *et al.* A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res* [S.I.], v. 13, n. 21, p. 6396-403, Nov 1 2007.

ATTARD, G. *et al.* Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* [S.I.], v. 27, n. 23, p. 3742-8, Aug 10 2009.

BASCH, E. M. *et al.* American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on nonhormonal therapy for men with metastatic hormone-refractory (castration-resistant) prostate cancer. *J Clin Oncol* [S.I.], v. 25, n. 33, p. 5313-8, Nov 20 2007.

BERRY, W. *et al.* Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol* [S.I.], v. 168, n. 6, p. 2439-43, Dec 2002.

BERTHOLD, D. R. *et al.* Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. *Ann Oncol* [S.I.], v. 19, n. 10, p. 1749-53, Oct 2008.

BERTHOLD, D. R. *et al.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* [S.I.], v. 26, n. 2, p. 242-5, Jan 10 2008.

BHATTI, R. *et al.* Immunomodulatory effect of cyclophosphamide on host humoral immunity in Dunning's R-3327 adenocarcinoma of the prostate. *Urol Res* [S.I.], v. 19, n. 1, p. 15-8, 1991.

BRACARDA, S. *et al.* Oral estramustine and cyclophosphamide in patients with metastatic hormone refractory prostate carcinoma: a phase II study. *Cancer* [S.I.], v. 88, n. 6, p. 1438-44, Mar 15 2000.

BUBLEY, G. J. *et al.* Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* [S.I.], v. 17, n. 11, p. 3461-7, Nov 1999.

COLLINS, R. *et al.* A systematic review of the effectiveness of docetaxel and mitoxantrone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Br J Cancer* [S.I.], v. 95, n. 4, p. 457-62, Aug 21 2006.

EDWARDS, B. K. *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* [S.I.], v. 94, n. 10, p. 2766-92, May 15 2002.

FERLAY, J. *et al.* Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* [S.I.], v. 46, n. 4, p. 765-81, Mar 2010.

FLANDERS, W. D. Review: prostate cancer epidemiology. *Prostate* [S.I.], v. 5, n. 6, p. 621-9, 1984.

FOSSA, S. D. *et al.* Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol* [S.I.], v. 19, n. 1, p. 62-71, Jan 1 2001.

GEIER, R. *et al.* The synthetic estrogen diethylstilbestrol (DES) inhibits the telomerase activity and gene expression of prostate cancer cells. *Prostate* [S.I.], v. 70, n. 12, p. 1307-12, Sep 1 2010.

GERMA LLUCH, J. R. *et al.* Successful treatment of poor prognostic patients with advanced prostatic carcinoma with the association of diethylstilbestrol and cyclophosphamide. *Rev Esp Oncol* [S.I.], v. 29, n. 2, p. 317-24, 1982.

HALABI, S. *et al.* Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* [S.I.], v. 21, n. 7, p. 1232-7, Apr 1 2003.

HALABI, S. *et al.* Pain predicts overall survival in men with metastatic castration-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* [S.I.], v. 26, n. 15, p. 2544-9, May 20 2008.

HELLERSTEDT, B. *et al.* Phase II trial of oral cyclophosphamide, prednisone, and diethylstilbestrol for androgen-independent prostate carcinoma. *Cancer* [S.I.], v. 98, n. 8, p. 1603-10, Oct 15 2003.

HESTON, W. D. *et al.* Growth inhibition of a prostate tumor by alpha-difluoromethylornithine and by cyclophosphamide. *Cancer Lett* [S.I.], v. 16, n. 1, p. 71-79, May-Jun 1982.

HEYL, E. Learning the History of Prostate Cancer to Know Its Future. *Learning the History of Prostate Cancer to Know Its Future*: http://ezinearticles.com/?Learning-the-History-of-Prostate-Cancer-to-Know-Its-Future&id=1546025, 2008.

HUDES, G. *et al.* Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* [S.I.], v. 17, n. 10, p. 3160-6, Oct 1999.

HUGGINS, C. Endocrine Control of Prostatic Cancer. *Science* [S.I.], v. 97, n. 2529, p. 541-4, Jun 18 1943.

INCA. *Estimate/2010 - Incidence of Cancer in Brazil*. Rio de Janeiro: Brazil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer., 2009. Unpublished Work.

JEMAL, A. *et al.* Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* [S.I.], Jul 7 2010.

KANTOFF, P. W. *et al.* Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* [S.I.], v. 17, n. 8, p. 2506-13, Aug 1999.

LADOIRE, S. *et al.* Metronomic oral cyclophosphamide prednisolone chemotherapy is an effective treatment for metastatic hormone-refractory prostate cancer after docetaxel failure. *Anticancer Res* [S.I.], v. 30, n. 10, p. 4317-23, Oct 2010.

MAN, S. *et al.* Antitumor effects in mice of low-dose (metronomic) cyclophosphamide administered continuously through the drinking water. *Cancer Res* [S.I.], v. 62, n. 10, p. 2731-5, May 15 2002.

MAULARD-DURDUX, C. *et al.* Phase II study of the oral cyclophosphamide and oral etoposide combination in hormone-refractory prostate carcinoma patients. *Cancer* [S.I.], v. 77, n. 6, p. 1144-8, Mar 15 1996.

MIKE, S. *et al.* Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [S.I.], n. 4, p. CD005247, 2006.

MORRIS, D. E. *et al.* Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [S.I.], v. 62, n. 1, p. 3-19, May 1 2005.

NELIUS, T. *et al.* Clinical outcome of patients with docetaxel-resistant hormone-refractory prostate cancer treated with second-line cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy. *Med Oncol* [S.I.], Apr 14 2009.

PETRYLAK, D. P. *et al.* Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* [S.I.], v. 351, n. 15, p. 1513-20, Oct 7 2004.

RAGHAVAN, D. *et al.* Oral cyclophosphamide for the management of hormone-refractory prostate cancer. *Br J Urol* [S.I.], v. 72, n. 5 Pt 1, p. 625-8, Nov 1993.

ROBERTSON, C. N. *et al.* Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells. *J Natl Cancer Inst* [S.I.], v. 88, n. 13, p. 908-17, Jul 3 1996.

RUBENSTEIN, M. *et al.* The effect of low-dose cyclophosphamide and immunologic exposure upon growth of established Dunning R-3327-G subline rat prostate adenocarcinomas. *Prostate* [S.I.], v. 7, n. 2, p. 151-9, 1985.

SABBATINI, P. *et al.* Prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* [S.I.], v. 17, n. 3, p. 948-57, Mar 1999.

SAXMAN, S. *et al.* Phase III trial of cyclophosphamide versus cyclophosphamide, doxorubicin, and methotrexate in hormone-refractory prostatic cancer. A Hoosier Oncology Group study. *Cancer* [S.I.], v. 70, n. 10, p. 2488-92, Nov 15 1992.

SCHMID, H. P. *et al.* Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* [S.I.], v. 71, n. 6, p. 2031-40, Mar 15 1993.

SHAMASH, J. *et al.* A validated prognostic index predicting response to dexamethasone and diethylstilbestrol in castrate-resistant prostate cancer. *Cancer* [S.I.], v. 116, n. 15, p. 3595-602, Aug 1 2010.

SHARIFI, N. *et al.* Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* [S.I.], v. 294, n. 2, p. 238-44, Jul 13 2005.

SHULMAN, M. J.; BENAIM, E. A. The natural history of androgen independent prostate cancer. *J Urol* [S.I.], v. 172, n. 1, p. 141-5, Jul 2004.

SINCLAIR, G. R. *et al.* Management of adenocarcinoma of prostate with diethylstilbestrol diphosphate and cyclophosphamide. *Urology* [S.I.], v. 5, n. 5, p. 665-8, May 1975.

TANNOCK, I. F. *et al.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* [S.I.], v. 351, n. 15, p. 1502-12, Oct 7 2004.

TANNOCK, I. F. *et al.* Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* [S.I.], v. 14, n. 6, p. 1756-64, Jun 1996.

WADA, S. *et al.* Cyclophosphamide augments antitumor immunity: studies in an autochthonous prostate cancer model. *Cancer Res* [S.I.], v. 69, n. 10, p. 4309-18, May 15 2009.

ZORN, K. C. *et al.* Pelvic lymphadenectomy during robot-assisted radical prostatectomy: Assessing nodal yield, perioperative outcomes, and complications. *Urology* [S.I.], v. 74, n. 2, p. 296-302, Aug 2009.

ANEXOS

Anexo A - Escala de *Performance Status* segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*

Pontos	Características
0	Completamente ativo, sem restrições
1	Restrito em atividades estenuantes, mas deambula e é capaz de realizar trabalho leve
2	Deambula, faz o auto-cuidado, mas é incapaz de realizar atividades laborativas. > 50% do dia está ativo
3	Auto-cuidado limitado, confinado ao leito ou cadeira > 50% do dia
4	Completamente desabilitado, não faz qualquer auto-cuidado, totalmente confinado ao leito
5	Morte

Adaptado de: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649–655, 1982

Anexo B - Estadiamento TNM do câncer de próstata segundo o *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*

T - Tumor Primário

TX - O tumor primário não pode ser avaliado

T0 - Não há evidência de tumor primário

T1 - Tumor não diagnosticado clinicamente, não palpável ou visível por meio de exame de imagem

T1a - Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado

T1b - Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado

T1c - Tumor identificado por biópsia por agulha (p. ex., devido a PSA elevado)*

**NT: Por seu uso difundido, foi mantida a sigla em inglês de Antígeno Prostático Específico.*

T2 - Tumor confinado à próstata[1]

T2a - Tumor que envolve uma metade de um dos lobos ou menos

T2b - Tumor que envolve mais da metade de um dos lobos, mas não ambos

T2c Tumor que envolve ambos os lobos

T3 - Tumor que se estende através da cápsula prostática[2]

T3a Extensão extracapsular (uni- ou bilateral)

T3b - Tumor que invade vesícula(s) seminal(ais)

T4 - Tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus ou parede pélvica

Notas: 1. Tumor encontrado em um ou em ambos os lobos, por biópsia por agulha, mas não palpável ou visível por exame de imagem, é classificado como T1c.

2. A invasão do ápice prostático ou da cápsula prostática (mas não além desta) é classificada como T2 e não como T3.

N- Linfonodos Regionais

NX - Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 - Ausência de metástase em linfonodo regional

N1 - Metástase em linfonodo regional

Nota: Metástase não maior que 0,2 cm pode ser designada pN1mi.

M - Metástase à Distância

MX - A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0 - Ausência de metástase à distância

M1 - Metástase à distância

M1a - Linfonodo(s) não regional(ais)
M1b - Osso(s)
M1c - Outra(s) localização(ões)

Grupamento por Estádios

Grupo	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a–c	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T1–2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIA	T1a–c	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T1a–c	N0	M0	PSA ≥10<20	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA ≥10<20	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T2b	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIB	T2c	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
	T1–2	N0	M0	PSA ≥20	Any Gleason
	T1–2	N0	M0	Any PSA	Gleason ≥8
III	T3a–b	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
IV	T4	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
	Any T	N1	M0	Any PSA	Any Gleason
	Any T	Any N	M1	Any PSA	Any Gleason

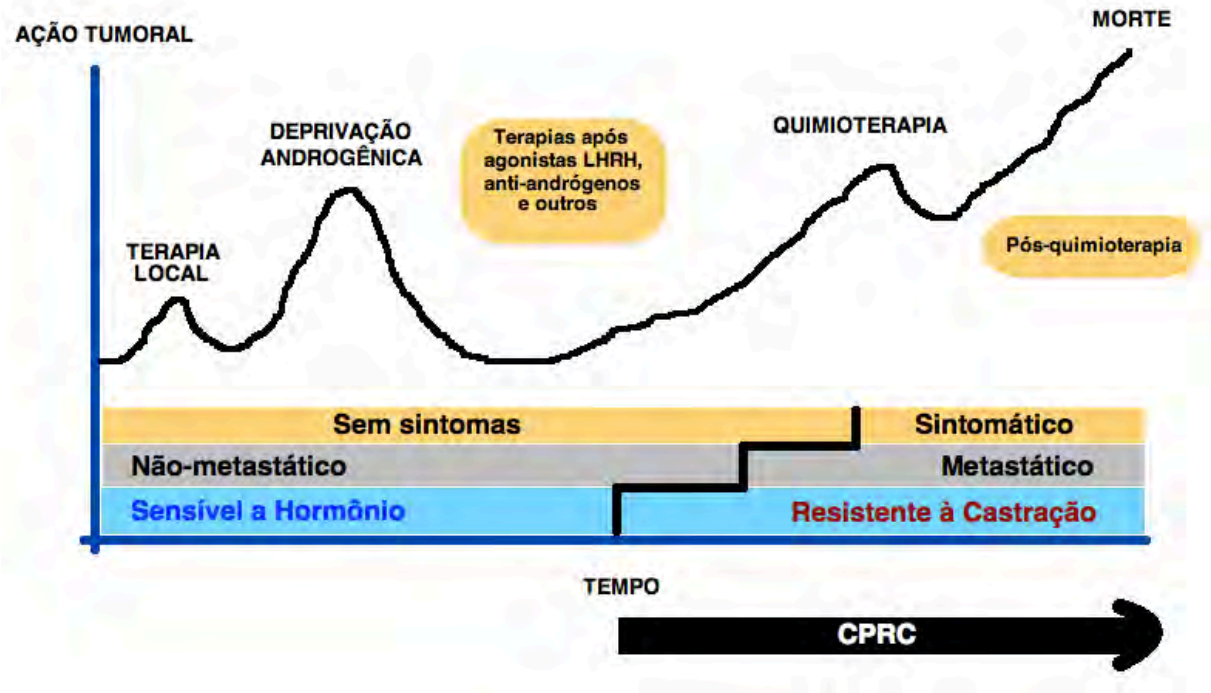
Anexo C - Graduação histopatológica do câncer de próstata segundo Dr Donald Gleason *(Gleason Score)*

• Primeiro Padrão histológico mais comum: pontos de 1 a 5

• Segundo Padrão histológico mais comum: pontos de 1 a 5

• ***Gleason score*** = 1º padrão + 2º padrão (pontos de 2 a 10)

Anexo D - Representação gráfica da história natural do câncer de próstata



Abreviações: CPRC, câncer de próstata resistente à castração; LHRH, hormônio liberador do hormônio luteinizante.

Adaptado de: Drake, C. Extracted Nov, 2010 in: http://cme.medscape.com/viewarticle/725985