



ÉLCIO DIAS SILVA

**“GOSERELINA VERSUS LEUPROLIDE NA CASTRAÇÃO QUÍMICA
DE PACIENTES COM CÂNCER PROSTÁTICO”**

**“GOSERELIN VERSUS LEUPROLIDE IN THE CHEMICAL
CASTRATION OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER”**

CAMPINAS

2012



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ÉLCIO DIAS SILVA

**GOSERELINA VERSUS LEUPROLIDE NA CASTRAÇÃO
QUÍMICA DE PACIENTES COM CÂNCER PROSTÁTICO**

Orientador: Prof. Dr. Wagner Eduardo Matheus

Co-Orientador: Prof. Dr. Ubirajara Ferreira

***GOSERELIN VERSUS LEUPROLIDE IN THE CHEMICAL
CASTRATION OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER***

Tese de doutorado apresentada à Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP para obtenção de título de **Doutor em Ciências**

Doctorate thesis presented to the Surgery Sciences Postgraduation Programme of the School of Medical Sciences of the University of Campinas to obtain the Ph.D grade in Sciences

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE
DEFENDIDA PELO ALUNO ÉLCIO DIAS SILVA E ORIENTADA
PELO PROF. DR. WAGNER EDUARDO MATHEUS

Assinatura do orientador

Campinas, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

Si38g Silva, Élcio Dias, 1951 -
Goserelina versus leuprolide na castração química de
pacientes com câncer prostático / Élcio Dias Silva. --
Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador: Wagner Eduardo Matheus.
Co-orientador: Ubirajara Ferreira.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Próstata - Câncer. 2. Testosterona. I. Matheus,
Wagner Eduardo. II. Ferreira, Ubirajara. III. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Goserelin versus leuprolide in the chemical castration of patients with prostate cancer.

Palavras-chave em inglês:

Prostate cancer

Testosterone

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Wagner Eduardo Matheus [Orientador]

Adriano Fregonesi

Fernandes Denardi

Anuar Ibrahim Mitre

Lísias Nogueira Castilho

Data da defesa: 06-06-2012

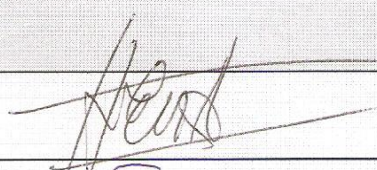
Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

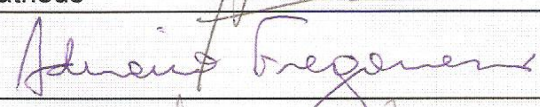
Banca Examinadora da Defesa de Doutorado

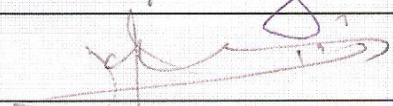
Élcio Dias Silva

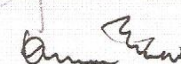
Orientador: Prof. Dr. Wagner Eduardo Matheus
Co-orientador: Prof. Dr. Ubirajara Ferreira

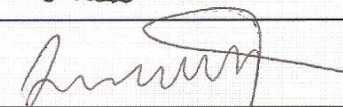
Membros:

1. Prof(a). Dr(a). Wagner Eduardo Matheus - 

2. Prof(a). Dr(a). Adriano Fregonesi - 

3. Prof(a). Dr(a). Fernandes Denardi - 

4. Prof(a). Dr(a). Anuar Ibrahim Mitre - 

5. Prof(a). Dr(a). Lísias Nogueira Castilho - 

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 06/06/2012

DEDICATÓRIA

À minha mulher Maria do Carmo, pelo grande incentivo de minha vida;
aos meus filhos Juliana, Gustavo e Daniel, fontes de inspiração;
aos meus netos Luca, Carolina e Gabriel, símbolos de renovação;
ao meu pai, pela fé e perseverança, exemplo de vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Nelson Rodrigues Netto Junior – inspirador desta obra.

Ao Prof. Dr. Ubirajara Ferreira – meu primeiro orientador, que sempre esteve presente com orientação precisa.

Ao Prof. Dr. Wagner Eduardo Matheus – meu atual orientador, disponível e cordial em todos os momentos que necessitei.

Ao Prof. Dr. Lísias Nogueira Castilho – meu particular amigo e professor, sempre pronto a prestar sua ajuda.

Ao Prof. Dr. Eliney Ferreira Faria – pela importante coleta de dados realizada no Hospital do Câncer de Barretos, sem o qual não seria possível a realização deste trabalho.

Ao Dr. Gustavo Dias Silva – pela participação na revisão bibliográfica.

Ao Dr. Minoru Saito – chefe do Serviço de Urologia do Hospital Santa Marcelina, onde foi realizado parte deste trabalho.

Ao Dr. Auro Antonio Simões de Souza – parceiro de tantas jornadas no tratamento do câncer de próstata.

Ao Dr. Azul Laranjo Jr – sem o qual este trabalho não seria realizado, responsável pela coleta de dados do Hospital Santa Marcelina.

Ao Prof. Dr. Otávio Clark – pela participação no projeto deste estudo.

Ao Prof. Dr. Luis Alberto Magna – pela análise estatística dos dados.

Ao Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis – importante participação na publicação internacional do trabalho.

Ao Dr. Daniel Diez Castilho – pela colaboração na versão para o inglês.

“Por mais bonita que seja a sua estratégia,
ocasionalmente dê uma olhada nos resultados”

Winston Churchill

ASPECTOS ÉTICOS

Como toda pesquisa realizada com seres humanos, este estudo esteve em conformidade com as seguintes normas:

- Os pacientes autorizaram sua participação sob a condição de voluntários, na qual puderam se negar a responder qualquer pergunta ou mesmo ao questionário todo, bem como interromper a pesquisa a qualquer momento, sendo excluídos do estudo caso almejassem, sem quaisquer prejuízos no atendimento a eles prestado pelas unidades envolvidas no estudo;
- Os pacientes foram esclarecidos oralmente quanto à natureza e aos objetivos da pesquisa, autorizando por escrito, a realização da mesma, ao firmarem um “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”, no qual constaram informações sobre os procedimentos aos quais foram submetidos, conforme **Anexo 1**;
- Foi mantido o anonimato dos sujeitos incluídos, sendo identificados apenas por iniciais e números;
- Os riscos, neste estudo foram mínimos e os mesmos foram explicados no momento do esclarecimento sobre o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”;
- Os participantes puderam a qualquer momento pedir informações sobre o andamento do trabalho e seus resultados;
- Foram cumpridas rigorosamente as disposições e os princípios da Declaração de Helsinque, emendada na África do Sul em 1996;

- Foram acatados os princípios da Resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde (Inf. Epidemiol. do SUS – Brasil, ano V, nº 2, 1996).

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses no presente trabalho.

DECLARAÇÃO

Como pesquisador responsável pelo projeto "GOSERELINA VERSUS LEUPROLIDE NA CASTRAÇÃO QUÍMICA DE PACIENTES COM CÂNCER PROSTÁTICO" comprometo-me a cumprir os termos da Resolução 196 (de 10/10/1997), do Conselho Nacional de Saúde (Inf. Epidemiol. Do SUS - Brasil, ano V, no. 2, 1996).

Dr. Élcio Dias Silva
Responsável pelo trabalho

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA

LISTA DE ANEXOS

RESUMO

SUMMARY

1.	INTRODUÇÃO	24
1.1.	HISTÓRICO DO TRATAMENTO HORMONAL PARA O CÂNCER DE PRÓSTATA.....	26
1.2.	VALOR IDEAL DE TESTOSTERONA SÉRICA PARA SE OBTER NÍVEL DE CASTRAÇÃO.....	31
1.3.	IMPORTÂNCIA DO CUSTO DO TRATAMENTO.....	32
2.	OBJETIVO	33
3.	PACIENTES E MÉTODOS	35
4.	RESULTADOS	38
4.1.	IDADE DOS PACIENTES	39
4.2.	GRUPO 1 (pacientes que receberam leuprolide 3,75 mg)	39
4.3.	GRUPO 2 (pacientes que receberam leuprolide 7,5 mg)	40
4.4.	GRUPO 3 (pacientes que receberam goserelina 3,6 mg)	41
4.5.	RESUMO DOS RESULTADOS OBTIDOS	43
4.6.	ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	43

5.	DISCUSSÃO	46
6.	CONCLUSÃO	51
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
8.	ANEXOS.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

mg	Miligramas
%	Por cento
ng/dl	Nanograma por decilitro
≤	Menor ou igual
INCA	Instituto Nacional do Câncer
Nº	Número
SHBG	Globulina ligadora de hormônios sexuais
RIA	Radioimunoensaio
LHRH	Hormônio liberador de hormônio luteinizante
®	Marca registrada
LH	Hormônio luteinizante
T	Testosterona
5αR	5-alfa-redutase
DHT	Dihidrotestosterona
AR	Receptor androgênico
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FDA	Food and Drug Administration
MEIA	Imunoensaio enzimático de micropartículas
p	Significância estatística
L3,75	Leuprolide de 3,75 miligramas
L7,5	Leuprolide de 7,5 miligramas
G3,6	Goserelina de 3,6 miligramas
PCTCG	Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Incidência de câncer no Brasil.....	25
Gráfico 2	Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2010, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna de próstata).....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Câncer de próstata – drogas terapêuticas mais utilizadas.....	29
Tabela 2	Idade dos pacientes (anos).....	39
Tabela 3	Pacientes que receberam Leuprolide 3,75 mg.....	40
Tabela 4	Pacientes que receberam Leuprolide 7,5 mg.....	41
Tabela 5	Pacientes que receberam Goserelina 3,6 mg.....	42
Tabela 6	Resumo dos pacientes que não obtiveram nível de castração.	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estratégias para deprivação androgênica	30
----------	---	----

LISTA DE REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA

Representação esquemática da análise estatística.....	45
---	----

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1	Termo de consentimento livre e esclarecido.....	59
Anexo 2	Ficha de atendimento clínico.....	62
Anexo 3	Pacientes que receberam Leuprolide 3,75 mg.....	63
Anexo 4	Pacientes que receberam Leuprolide 7,5 mg.....	64
Anexo 5	Pacientes que receberam Goserelina 3,6 mg.....	65
Anexo 6	Resumo dos resultados obtidos.....	66
Anexo 7	Trabalho publicado no International Urology and Nephrology com o título “Goserelin versus leuprolide in the chemical castration of patients with prostate cancer”	67

RESUMO

RESUMO

Objetivo: avaliar a eficácia relativa do leuprolide 3,75 mg, leuprolide 7,5 mg e goserelina 3,6 mg quanto à redução da testosterona sérica, em níveis de castração.

Método: foram avaliados 60 pacientes com carcinoma avançado de próstata, com indicação de bloqueio hormonal. Os pacientes foram divididos em 3 grupos de 20: Grupo 1) pacientes que receberam leuprolide na dose 3,75 mg; Grupo 2) receberam leuprolide 7,5 mg, Grupo 3) receberam goserelina 3,6 mg. Todos os grupos foram tratados por aplicação mensal das respectivas medicações. Os pacientes foram avaliados com dosagens de testosterona sérica em 2 momentos: pré-tratamento e após 3 meses de tratamento.

Resultados: a idade dos pacientes foi semelhante nos três grupos, com mediana de 72, 70 e 70 anos, respectivamente aos grupos 1, 2 e 3. Dos pacientes que receberam leuprolide 3,75 mg, leuprolide 7,5 mg e goserelina 3,6 mg, 26,3%, 25% e 35%, respectivamente, não obtiveram nível de castração, considerando nível de corte de testosterona ≤ 50 ng/dl; e 68,4%, 30% e 45%, respectivamente, não obtiveram nível de castração, considerando nível de corte de testosterona ≤ 20 ng/dl.

Conclusão: não houve diferença significativa na obtenção de níveis de castração com leuprolide 3,75 mg, leuprolide 7,5 mg e goserelina 3,6 mg, quando comparadas as três substâncias em conjunto. Quando comparados os grupos dois a dois, houve diferença estatisticamente significativa na análise do leuprolide 3,75 mg com o leuprolide 7,5 mg, havendo maior obtenção de nível de castração com 7,5 mg, quando se considera este nível como igual ou menor que 20 ng/dl. A

importância dessa eventual diferença, no entanto, deve ser vista com cautela, já que a comparação dos três grupos simultaneamente, muito embora próximo, não atingiu o nível de significância estabelecido.

SUMMARY

SUMMARY

Purpose: to evaluate the relative efficiency of leuprolide 3.75 mg, leuprolide 7.5 mg, and goserelin 3.6 mg in relation to the reduction of serum testosterone, regarding the levels of castration.

Methods: we evaluated prospectively 60 randomized patients with advanced prostate carcinoma, with indication for hormone blockade. The patients were divided into 3 groups of 20: Group 1) received leuprolide 3.75 mg; Group 2) received leuprolide 7.5 mg; group 3) received goserelin 3.6 mg. All groups were treated with monthly application of the respective drugs.

Results: the patients' ages were similar within the three groups, with a median of 72, 70, and 70 in groups 1, 2, and 3, respectively. Of the patients that received leuprolide 3.75 mg, leuprolide 7.5 mg, and goserelin 3.6 mg, 26.3%, 25%, and 35%, respectively, did not reach castration levels, considering a testosterone cut of ≤ 50 ng/dl. 68.4%, 30%, and 45%, respectively, did not reach castration levels, considering a testosterone cut of ≤ 20 ng/dl.

Conclusions: There were no statistically significant differences in the levels of castration when comparing with leuprolide 3.75 mg, leuprolide 7.5 mg, and goserelin 3.6 mg, when comparing the three substances altogether. When compared in groups of two, there was a statistically significant difference between leuprolide 3.75 mg and leuprolide 7.5 mg, in which the latter presented better results in reaching castration levels, when considered equal or less than 20ng/dl. The importance of this difference, however, must be measured with caution, since the comparison of the three groups simultaneously did not reach the established significance level, even though it came close.

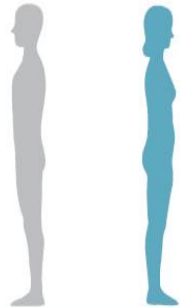
1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O câncer da próstata é a neoplasia de maior incidência no homem e a segunda causa de morte por neoplasia maligna em homens, antecedida apenas pelo câncer de pulmão. No ano de 2012, foram estimados 60.180 casos novos de câncer da próstata no Brasil. Esses valores correspondem a um risco estimado de 62 casos novos a cada 100 mil homens (INCA, 2011). Os gráficos abaixo demonstram a incidência dos diversos tipos de câncer estimados para o ano de 2012 no Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer, bem como a distribuição geográfica da incidência estimada do câncer de próstata nos estados do país. Gráficos 1 e 2.

Gráfico 1 - Incidência de câncer no Brasil

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012 por sexo, exceto pele não melanoma*

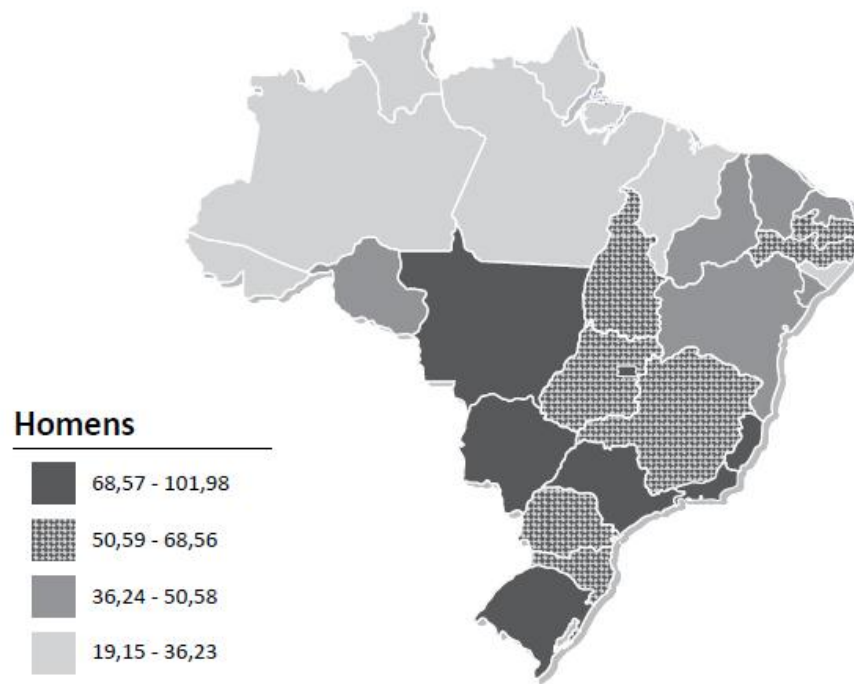
Localização primária	casos novos	percentual			Localização primária	casos novos	percentual
Próstata	60.180	30,8%			Mama Feminina	52.680	27,9%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.210	8,8%			Colo do Útero	17.540	9,3%
Cólon e Reto	14.180	7,3%			Cólon e Reto	15.960	8,4%
Estômago	12.670	6,5%			Glândula Tireoide	10.590	5,6%
Cavidade Oral	9.990	5,1%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.110	5,3%
Esôfago	7.770	4,0%			Estômago	7.420	3,9%
Bexiga	6.210	3,2%			Ovário	6.190	3,3%
Laringe	6.110	3,1%			Corpo do Útero	4.520	2,4%
Linfoma não Hodgkin	5.190	2,7%			Linfoma não Hodgkin	4.450	2,4%
Sistema Nervoso Central	4.820	2,5%			Sistema Nervoso Central	4.450	2,4%

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

(INCA, 2011)

Gráfico 2 - Distribuição geográfica do câncer de próstata

Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2012, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da próstata)



(INCA, 2011)

A prevalência deste tumor e os gastos com o seu tratamento deverão aumentar com o incremento da expectativa de vida da população, e com a tendência atual de se ampliar a sua detecção precoce (SEIDENFELD et al., 1999).

1.1. HISTÓRICO DO TRATAMENTO HORMONAL PARA O CÂNCER DE PRÓSTATA

Em 1836 Cooper observou que os tumores de mama variavam em tamanho durante o ciclo menstrual, apresentando pequeno tamanho no início do ciclo e na menopausa, estabelecendo pela primeira vez a correlação entre crescimento tumoral e ciclo hormonal (COOPER, 1836).

Após 60 anos, em 1896 Beatson reportou a regressão de lesões metastáticas de câncer mamário após ooforectomia bilateral em mulheres em pré-menopausa (BEATSON, 1896).

Em 1941 Huggins relatou que a maioria dos pacientes com câncer de próstata avançado apresentava regressão clínica importante após a orquiectomia bilateral (HUGGINS et al., 1941), o que lhe valeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1966. Este autor foi o primeiro a descrever a relação entre câncer da próstata e castração.

Ficou, assim, descrita a relação entre testosterona e câncer da próstata.

A testosterona circula no sangue na sua quase totalidade (98%) ligado a proteínas séricas, principalmente SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais) e albumina, e somente 1 a 2% da testosterona sérica é livre de ligação proteica. SHBG se liga à testosterona com alta afinidade, e não fica disponível para dissociação em tecidos alvo, via clássico mecanismo de receptor de andrógeno. Ao contrário, a albumina se liga à testosterona com baixa afinidade e a dissociação é rápida. Portanto, tanto a testosterona ligada à albumina como a testosterona livre se considera que sejam disponíveis a tecidos alvo para ação androgênica, e são chamadas testosterona biodisponível. Para dosagem de testosterona total, os laboratórios clínicos utilizam *kits* comerciais de RIA (radioimunoensaio) e imunoensaios do tipo competitivo que utilizam a tecnologia de quimioluminescência. Essas dosagens usam como padrão e níveis de referência, valores fornecidos pelo fabricante. Os valores de referência para ensaio eletroquimioluminométrico de testosterona total para o sexo masculino

adulto são de 240 a 820 ng/dl. Para imunoensaio do tipo competitivo que usa a tecnologia de quimioluminescência, os valores de referência são de 300 a 1.000 ng/dl. Para RIA são de 280 a 1.100 ng/dl. Os valores são semelhantes e todas as técnicas acima são aceitas para a dosagem da testosterona atualmente.

Diversas abordagens terapêuticas, baseadas na supressão hormonal ou androgênica, foram descritas e algumas são largamente utilizadas atualmente no tratamento do tumor de próstata avançado (HELLERSTEDT e PIENTA, 2002).

Tabela 1.

Em geral, a supressão androgênica leva ao controle da doença avançada em 80 a 90% dos homens e resulta em sobrevida livre de progressão em aproximadamente 12 a 33 meses (DENIS e MURPHY, 1993).

Apesar de eficaz, a orquiectomia, que representa a supressão hormonal cirúrgica, é uma abordagem traumática e mutilante, com alto impacto na esfera psicológica do paciente. A orquiectomia subcapsular ou total são equivalentes na obtenção baixos níveis de testosterona. Alguns autores realizam a orquiectomia com aspirador cirúrgico ultrassônico, com bons resultados (ZHANG et al., 1996; CHAPMAN, 1987; YASUMOTO et al., 1998).

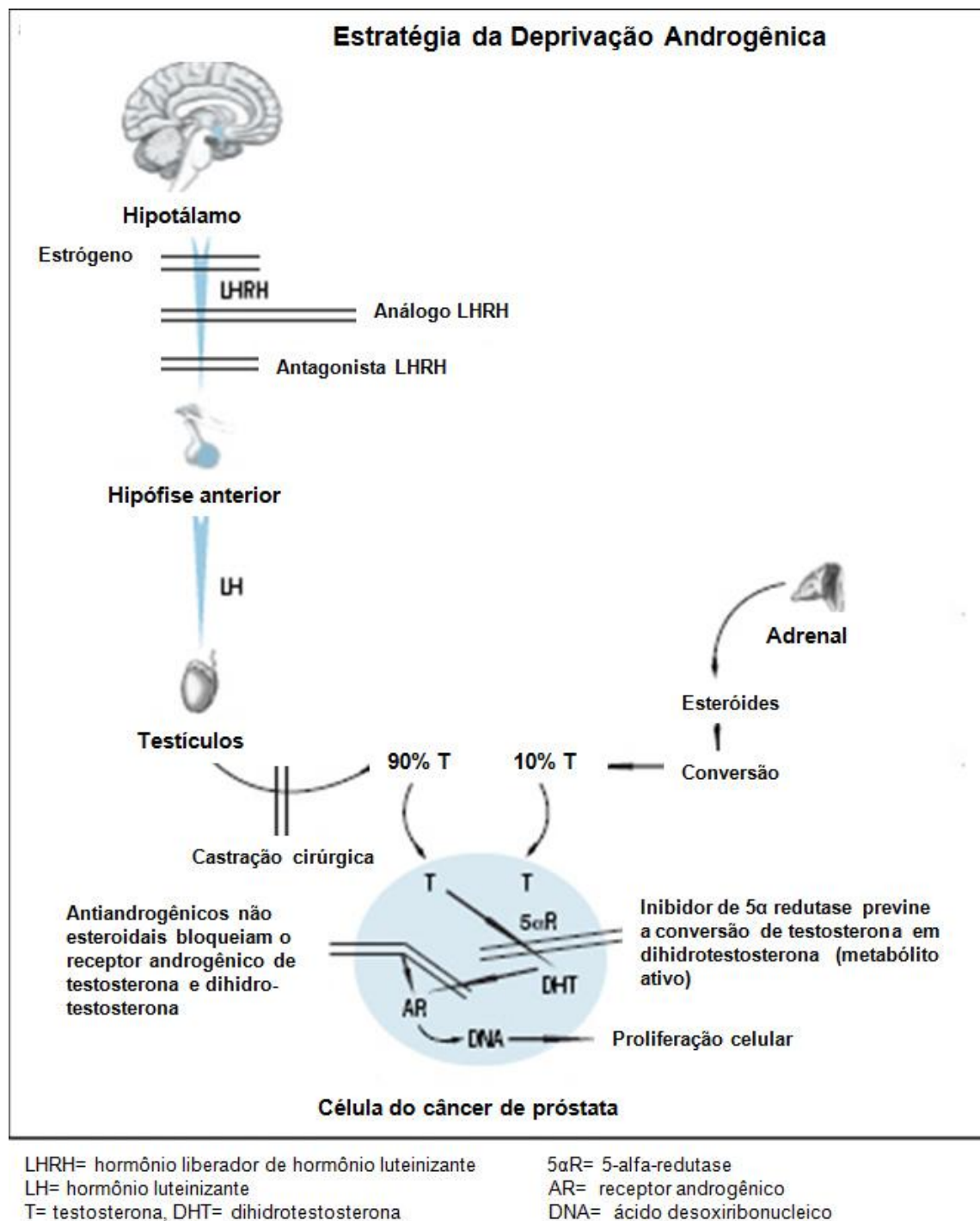
A supressão química ou bloqueio hormonal com o uso de agonistas do fator liberador do hormônio luteinizante (LHRH) e anti-androgênicos teve início na década de 80, tornando-se nos dias atuais uma das alternativas à castração cirúrgica. Dados de literatura mostram que os agonistas, como a goserelina e o leuprolide, têm eficácia similar à castração (SEIDENFELD et al., 1999; DENIS e MURPHY, 1993).

Tabela 1

CÂNCER DE PRÓSTATA – DROGAS TERAPÊUTICAS MAIS UTILIZADAS	
Análogos de LHRH	®
Triptorelina	Decapeptil
Buserelina	Suprefact – depot
Goserelina	Zoladex
Leuprolide	Lupron, Eligard, Lorelin, Lectrum
Antagonistas de LHRH	
Abarelix	Plenaxis
Cetrorelix	Cetrotide
Degarelix	Firmagon
Antiandrogênicos	
Acetato de Ciproterona	Androcur
Bicalutamida	Casodex
Flutamida	Eulexin
Nilutamida	Anandron
Estrógenos	
Dietilestilbestrol	Destilbenol
Outras drogas	
Glicocorticóides	
Cetoconazol	

Com relação a essas medicações, vários estudos têm sido conduzidos para identificar o melhor momento de início, quais as combinações mais eficazes e as vias de administração a serem utilizadas

Figura 1 - ESTRATÉGIA PARA DEPRIVAÇÃO ANDROGÊNICA



(HELLERSTEDT e PIENTA, 2002)

Os estrógenos também são usados para o bloqueio androgênico e mais recentemente os antagonistas do LHRH. Os inibidores da 5α-redutase, embora

não utilizados na prática clínica em câncer de próstata, previnem a conversão de testosterona em dihidrotestosterona que é o metabólito ativo. Antiandrogênicos não esteroidais bloqueiam o receptor androgênico de testosterona e dihidrotestosterona (HELLERSTEDT e PIENTA, 2002). Figura 1.

1.2. VALOR IDEAL DE TESTOSTERONA SÉRICA PARA SE OBTER NÍVEL DE CASTRAÇÃO

O propósito maior de qualquer modalidade de bloqueio hormonal é alcançar níveis de testosterona abaixo de 50 ng/dL, os quais são considerados níveis de castração (PERES-MARRENO et al., 2002). No entanto, existem controvérsias sobre o valor da testosterona para se considerar nível de castração e as doses necessárias para se alcançar tal objetivo.

O valor de 50 ng/dl como valor de corte para testosterona em nível de castração deriva do método da dosagem deste hormônio usado nos anos 60 e 70, denominado em inglês “*double-isotope-derivative dilution technique*”, que tinha como 50 o limite inferior de detecção (NOVARA et al., 2009; BURGER et al., 1964).

O Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, considera, para fins de aprovação de análogos LHRH, o valor da testosterona abaixo de 50 ng/dl como nível de castração. Diversos autores consideram como sendo abaixo de 20 ng/dl, já que pelos métodos atuais de dosagem deste hormônio, radioimunoensaio e quimioluminescência, os valores esperados em pacientes submetidos à orquiectomia são, em média, inferior a 20 ng/dl (ROHL e BEUKE, 1992; OEFELEIN et al., 2000; NCCN Guidelines, 2012).

Oefelein obteve testosterona média de 15 ng/dl em pacientes orquiectomizados, e Tombal em 2005 também se refere à média de 15 ng/dl para pacientes orquiectomizados (OEFELEIN e CORNUM, 2000; TOMBAL, 2005).

Rohl, na Dinamarca, encontrou 19,3 ng/dl como valor médio da testosterona em pacientes orquiectomizados. Ressalta ainda a importância de se dosar a testosterona (T) e a dihidrotestosterona (DHT), pois enquanto a T diminuiu 95%, a DHT diminuiu 70%, e a relação DHT:T chegou a aumentar 5 a 7 vezes após a orquiectomia, o que poderia prejudicar a evolução do câncer de próstata (ROHL e BEUKE, 1992).

1.3. IMPORTÂNCIA DO CUSTO DO TRATAMENTO

A bula brasileira do leuprolide contém informações conflitantes sobre as doses (Lupron® Abbott – 3,75 mg e 7,5 mg, para uso mensal, ou 22,5 mg, para uso trimestral) a serem utilizadas. Contudo, a dose da goserelina é bem estabelecida (Zoladex® Astra Zeneca – 3,6 mg mensais ou 10,8 mg a cada 3 meses).

Diferenças importantes de custo também ocorrem: enquanto os preços de leuprolide 3,75 mg (Lupron® Abbott 3.75mg) são equivalentes ao da goserelina 3,6 mg (Zoladex® Astra Zeneca 3.6mg), o uso da dose de 7,5 mg do leuprolide dobraria o dispêndio com o tratamento (Lupron® Abbott 7.5mg). Adicionalmente, o custo do leuprolide 22,5 mg é também duas vezes maior que o preço do goserelina 10,8 mg. O fator econômico torna-se ainda mais crucial se considerarmos que pacientes portadores de câncer avançado da próstata podem apresentar sobrevida superior a três anos (HELLERSTEDT e PIENTA, 2002).

2. OBJETIVO

2. OBJETIVO

O objetivo desse estudo foi comparar a eficácia do leuprolide 3,75 mg, leuprolide 7,5 mg e goserelina 3,6 mg quanto à redução da testosterona sérica, em níveis de castração.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3. PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo, do tipo analítico observacional transversal.

Foram avaliados 60 pacientes com carcinoma avançado de próstata com indicação de bloqueio hormonal.

Os 60 pacientes foram divididos em 3 grupos de 20, por ordem cronológica de chegada:

GRUPO 1: pacientes que receberam leuprolide (Lupron® da Abbott) de 3,75 mg. Este grupo teve 1 paciente excluído do estudo por ter testosterona em nível de castração antes do início da medicação.

GRUPO 2: pacientes que receberam leuprolide (Lupron® da Abbott) de 7,5 mg.

GRUPO 3: pacientes que receberam goserelina (Zoladex® da Astra-Zeneca) de 3,6 mg.

Os pacientes foram selecionados dos ambulatórios de Uro-Oncologia do Hospital Santa Marcelina, em São Paulo, e Hospital do Câncer de Barretos, sendo que os pacientes que receberam leuprolide 3,75 mg e goserelina 3,6 mg foram oriundos do Hospital Santa Marcelina e os que receberam leuprolide 7,5 mg foram oriundos do Hospital do Câncer de Barretos.

Foram incluídos no estudo, pacientes com câncer avançado da próstata, com indicação de tratamento de bloqueio hormonal, e excluídos os pacientes submetidos a tratamento de bloqueio hormonal prévio e pacientes que tinham testosterona em nível de castração antes de iniciar a medicação.

Após ciência e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes recrutados foram distribuídos nos grupos pelo sistema de randomização em bloco e submetidos a exame de testosterona total, iniciando o tratamento com uma das 3 medicações.

A aplicação das medicações foi mensal, durante 3 meses. Foram realizados exames de testosterona total pré-tratamento e após 3 meses de tratamento. Ao final do tratamento proposto, os pacientes foram acompanhados nos respectivos ambulatórios, com drogas padronizadas pelo respectivo grupo e com as mesmas normas de seguimento dos pacientes com carcinoma prostático avançado.

A dosagem da testosterona foi realizada por imunoensaio enzimático de micropartículas (MEIA), nos pacientes dos grupos que receberam leuprolide 3,75 mg e goserelina 3,6 mg; e eletroquimioluminescência – *Testosterone II (cobas) Elecsys and cobas analyzers (Roche Diagnostics GmbH)*, no grupo que recebeu leuprolide 7,5 mg.

A proporção de pacientes quimicamente castrados, tanto para ponto de corte definido como igual ou menor que 50 ng/dl quanto para 20 ng/dl de testosterona foi comparada, nos três grupos (19 pacientes que receberam leuprolide 3,75 mg, 20 pacientes que receberam leuprolide 7,5 mg e 20 pacientes que receberam goserelina 3,6 mg) pelo teste do qui-quadrado, adotando o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. IDADE DOS PACIENTES:

As idades dos pacientes que receberam leuprolide 3,75 mg, leuprolide 7,5 mg e goserelina 3,6 mg variaram conforme tabela 2, abaixo.

Tabela 2

IDADE DOS PACIENTES (anos)		
LEUPROLIDE	LEUPROLIDE	GOSERELINA
3,75 mg	7,5 mg	3,6 mg
58 a 88	56 a 81	58 a 86
Mediana 72	Mediana 70	Mediana 70
Média 71,4	Média 69,6	Média 71,3

4.2. GRUPO 1 (pacientes que receberam leuprolide 3,75 mg)

Analisando os pacientes que receberam leuprolide 3,75 mg, foi observado que 5 de 19 pacientes não obtiveram nível de castração, correspondendo a 26,3% (se considerado nível ≤ 50 ng/dl), e 13 pacientes não obtiveram nível de castração, correspondendo a 68,4% (se considerado nível ≤ 20 ng/dl) (tabela 3).

Tabela 3 – Pacientes que receberam leuprolide 3,75 mg

Nº	TESTOSTERONA (ng/dl)	
	I NICIAL	90 DIAS
1	351	11
2	426	238
3	632	31
4	259	30
5	326	< 20
6	268	39
7	536	21
8	549	253
9	190	20
10	351	35
11	334	< 20
12	206	30
13	447	26
14	577	18
15	470	97
16	571	45
17	996	< 20
18	365	68
19	178	314

4.3. GRUPO 2 (pacientes que receberam leuprolide 7,5 mg)

Analisando os pacientes que receberam leuprolide 7,5 mg, foi observado que 5 de 20 pacientes não obtiveram nível de castração, correspondendo a 25%

(se considerado nível ≤ 50 ng/dl), e 6 pacientes não obtiveram nível de castração, correspondendo a 30% (se considerado nível ≤ 20 ng/dl) (tabela 4).

Tabela 4 - Pacientes que receberam leuprolide 7,5 mg

Nº	TESTOSTERONA (ng/dl)	
	INICIAL	90 DIAS
1	290	2
2	450	11
3	320	23
4	645	2
5	880	17
6	641	4
7	215	88
8	390	6
9	326	3
10	215	88
11	110	8
12	315	155
13	910	236
14	816	19
15	320	2
16	420	2
17	200	16
18	735	121
19	897	6
20	210	3

4.4. GRUPO 3 (pacientes que receberam goserelina 3,6 mg)

Analisando os pacientes que receberam goserelina 3,6 mg, foi observado que 7 de 20 pacientes não obtiveram nível de castração, correspondendo a 35% (se considerado nível ≤ 50 ng/dl), e 9 pacientes não obtiveram nível de castração, correspondendo a 45% (se considerado nível ≤ 20 ng/dl) (tabela 5).

Tabela 5 - Pacientes que receberam goserelina 3,6 mg

Nº	TESTOSTERONA (ng/dl)	
	INICIAL	90 DIAS
1	685	70
2	514	< 20
3	464	36
4	610	53
5	678	< 20
6	665	28
7	427	< 20
8	262	99
9	522	< 20
10	610	< 20
11	898	70
12	428	< 20
13	613	53
14	1011	71
15	312	93
16	563	< 20
17	303	< 20
18	520	< 20
19	522	< 20
20	502	< 20

4.5. RESUMO DOS RESULTADOS OBTIDOS

No total de 59 pacientes:

28,77% não obtiveram níveis ≤ 50 ng/dl

47,80% não obtiveram níveis ≤ 20 ng/dl

A tabela 6 demonstra o resumo dos resultados dos pacientes que não obtiveram nível de castração com nível de corte de testosterona ≤ 50 ng/dl e ≤ 20 ng/dl.

Tabela 6 – Resumo dos pacientes que não obtiveram nível de castração

TESTOSTERONA	RESUMO DOS RESULTADOS OBTIDOS		
	LEUPROLIDE 3,75	LEUPROLIDE 7,5	GOSERELINA 3,6
Não obtiveram ≤ 50 ng/dl	26,3%	25%	35%
Não obtiveram ≤ 20 ng/dl	68,4%	30%	45%

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Para o nível de castração ≤ 50 ng/dl de testosterona, 14/19 (73,7%) dos pacientes tratados com 3,75 mg de leuprolide, 15/20 (75,0%) daqueles tratados com 7,5 mg de leuprolide e 13/20 (65,0%) dos tratados com 3,6 mg de goserelina podem ser considerados castrados, não sendo significativa a diferença de proporções entre os três grupos ($p = 0,751$).

Já para o nível de castração ≤ 20 ng/dl de testosterona, muito embora a diferença entre as proporções de pacientes castrados nos três grupos não tenha diferença estatística significativa (6/19 ou 31,6%; 14/20 ou 70,0% e 11/20 ou 55,0% respectivamente; $p = 0,054$), pode-se considerar eventual tendência à diferença, o que seria devido à diferença entre os dois grupos tratados com leuprolide ($p = 0,016$) do que cada um destes e o grupo tratado com goserelina ($p = 0,140$ e $p = 0,327$ respectivamente).

A importância dessa eventual diferença, no entanto, deve ser vista com cautela, já que a comparação dos três grupos simultaneamente, muito embora próxima, não atingiu o nível de significância estabelecido.

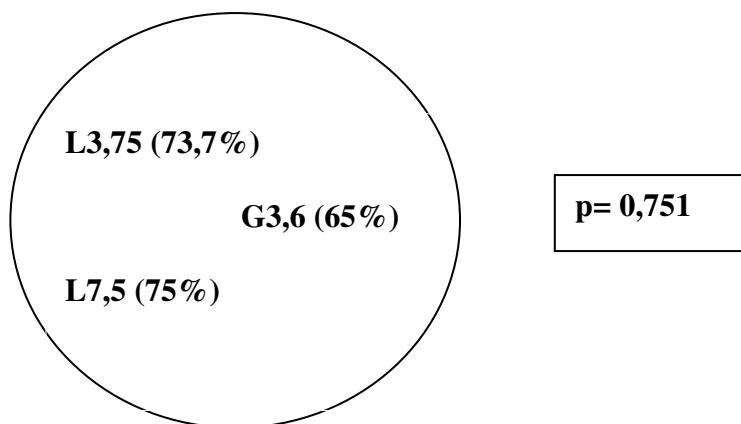
REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA ANÁLISE ESTATÍSTICA

L3,75 = Leuprolide 3,75 mg

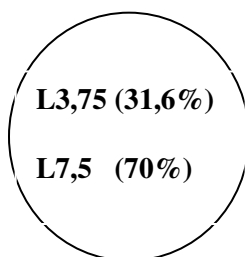
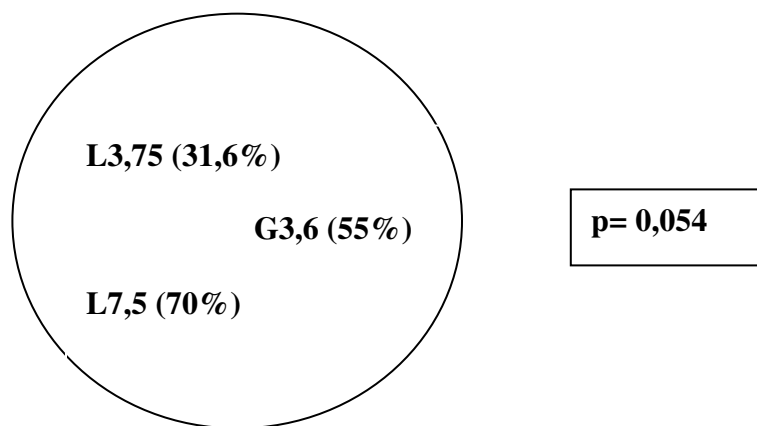
L7,5 = Leuprolide 7,5 mg

G3,6 = Goserelina 3,6 mg

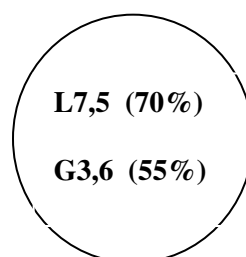
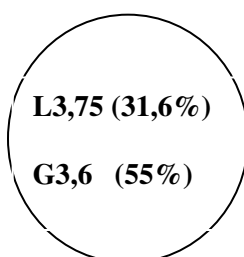
PARA NÍVEL DE CASTRAÇÃO ≤ 50 ng/dl



PARA NÍVEL DE CASTRAÇÃO ≤ 20 ng/dl



significativo



5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Ainda não existem estudos prospectivos randomizados que avaliem de forma adequada a eficácia do leuprolide 3,75 e 7,5 mg comparados a goserelina 3,6 mg, quanto à obtenção de valores de testosterona em nível de castração.

É intrigante o fato de existir uma medicação que pode ser usada com uma dose determinada e com o dobro da dose, indistintamente, para o tratamento da mesma doença. Isto é o que é preconizado pelos laboratórios responsáveis pelo leuprolide, onde afirmam que, tanto a dose de 3,75 mg quanto a de 7,5 mg, são eficientes para conseguir dosagem de testosterona em níveis de castração, para os pacientes com câncer avançado de próstata. Isto nos motivou a avaliar a efetividade destas drogas, comparando-as com a goserelina, uma das mais utilizadas em nosso meio.

Diversos autores estudaram qual seria a dosagem ideal de testosterona para se considerar nível de castração. Analisando-se o resultado destas dosagens em pacientes orquiectomizados, pelas técnicas atuais (radioimunoensaio ou imunofluorescência), chega-se à conclusão que nível de castração seria testosterona ≤ 20 ng/dl, pois é este valor o obtido com a orquiectomia bilateral. No entanto, muitos autores ainda consideram valores ≤ 50 ng/dl como suficientes para “nível de castração”, pelo fato de não haver diferença no seguimento destes pacientes, quanto à diminuição do PSA e a evolução do câncer de próstata, tanto com testosterona ≤ 20 ou ≤ 50 ng/dl.

Esquena e cols, no Hospital Vall d'Hebron, em Barcelona, obtiveram falha em 16,7% na obtenção de níveis inferiores a 50 ng/dl em 135 pacientes tratados

com análogo LHRH, e sugerem que nestes casos deve-se realizar orquiectomia e ressaltam a importância da dosagem de testosterona em pacientes tratados com análogos (ESQUENA et al., 2004).

Oefelein, da Universidade de Cleveland, encontrou falha na obtenção de nível de castração em 5% quando considerou valores < 50 ng/dl e 13% quando considerou valores < 20 ng/dl. Nestes casos aconselha, também, orquiectomia ou tratamento complementar com antiandrogênico, e recomenda sempre o controle da testosterona em pacientes tratados com análogo LHRH (OEFELEIN e CORNUM, 2000).

Novara e cols, da Universidade de Pádua, na Itália, realizaram um estudo de revisão de 20 autores que observaram os resultados da dosagem de testosterona em pacientes em tratamento com análogo LHRH, e em média não obtiveram nível de castração em 3,2% quando considerado o valor de corte menor que 50 ng/dl e 11,8% quando considerado menor que 20 ng/dl (NOVARA et al., 2009).

Morote e cols, da Universidade de Barcelona, concluíram que pacientes com testosterona sérica acima de 32 ng/dl, durante o tratamento de bloqueio hormonal, tinham sobrevida livre de progressão andrógeno independente de 88 meses, enquanto aqueles com níveis abaixo deste valor, tinham 137 meses ($p < 0,03$). Concluem que o valor de testosterona em nível de castração com relevância clínica é de 32 ng/dl (MOROTE et al., 2007).

Em metanálise formal, realizada pelo Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG), envolvendo 27 estudos com 8.275 pacientes, correspondendo a 98% da evidência randomizada de todos os trabalhos

disponíveis na literatura, foi demonstrada pequena vantagem na sobrevida câncer específica de 5 anos com bloqueio androgênico máximo em relação à supressão androgênica (em torno de 2%). Isto demonstra que, embora a associação de antiandrogênicos seja utilizada nos pacientes tratados com supressão androgênica, independentemente se atingiram ou não nível de castração, não devemos esperar resultados muito alentadores em relação ao aumento da sobrevida câncer específica em 5 anos (PCTCG, 2000; SCHMITT et al., 2010).

Neste estudo, para o nível de castração ≤ 50 ng/dl de testosterona, 14/19 (73,7%) dos pacientes tratados com 3,75 mg de leuprolide, 15/20 (75,0%) daqueles tratados com 7,5 mg de leuprolide e 13/20 (65,0%) dos tratados com 3,6 mg de goserelina podem ser considerados castrados, não sendo significativa a diferença de proporções entre os três grupos ($p = 0,751$).

Já para o nível de castração ≤ 20 ng/dl de testosterona, muito embora a diferença entre as proporções de pacientes castrados nos três grupos não tenha diferido significativamente (6/19 ou 31,6%; 14/20 ou 70,0% e 11/20 ou 55,0% respectivamente; $p = 0,054$), pode-se considerar eventual tendência à diferença, o que seria devido à diferença entre os dois grupos tratados com leuprolide ($p = 0,016$) do que cada um destes e o grupo tratado com goserelina ($p = 0,140$ e $p = 0,327$ respectivamente).

A importância dessa eventual diferença, no entanto, deve ser vista com cautela, já que a comparação dos três grupos simultaneamente, muito embora próximo, não atingiu o nível de significância estabelecido.

Os nossos índices de insucesso na obtenção de níveis de castração de testosterona, no tratamento de pacientes com análogos LHRH foram, em média,

nos 3 grupos, 59 pacientes, 28,77% se considerarmos valor limite de 50 ng/dl e 47,80% se considerarmos valor limite de 20 ng/dl, portanto inferiores aos obtidos na literatura mundial, o que nos leva a indagar quais os motivos que levam as medicações utilizadas no Brasil não obterem os mesmos resultados das utilizadas em outros países, notadamente Estados Unidos e Europa.

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Não houve diferença significativa na obtenção de níveis de castração com leuprolide 3,75 mg, leuprolide 7,5 mg e goserelina 3,6 mg, quando comparadas as 3 substâncias em conjunto.

Quando comparados os grupos dois a dois, houve diferença estatisticamente significativa na análise do leuprolide 3,75 mg com o leuprolide 7,5 mg, havendo maior obtenção de nível de castração com 7,5 mg, quando se considera este nível como igual ou menor que 20 ng/dl. A importância dessa eventual diferença, no entanto, deve ser vista com cautela, já que a comparação dos três grupos simultaneamente, muito embora próximo, não atingiu o nível de significância estabelecido.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. INCA; 2011.

Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C et al. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Evid Rep Technol Assess (Summ). 1999;(4):i-x,1-246,11-36, passim.

Cooper AP. The principles and practice of surgery. London: Cox; 1836. 333-335.

Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. The Lancet. 1896;148(3803):162-65.

Huggins C, Stevens Junior RE, Hodges CV. Studies on prostatic cancer : II. The effect of castration on advanced cancer of the prostate gland. Arch Surg. 1941;43:209–223.

Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. CA Cancer J Clin. 2002;52(3):154-79.

Denis L, Murphy GP. Overview of phase III trials on combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer*. 1993;72(12 suppl):3888-95.

Zhang XZ, Donovan MP, Williams BT, Mohleer JL. Comparison of subcapsular and total orchiectomy for treatment of metastatic prostate cancer. *Urology*. 1996;47(3):402-404.

Chapman JP. Comparison of testosterone and LH values in subcapsular vs total orchiectomy patients. *Urology*. 1987;30(1):27-28.

Yasumoto R, Nishisaka N, Maekawa T, Kawashima H, Kawano M, Kyo M, Turusaki K. Subcapsular orchiectomy using ultrasonic surgical aspirator for testicular androgen ablation: A new alternative technique and long term follow-up. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*. 1998;7(4):385-387.

Peres-Marreno R, Chu FM, Gleason D, Loizides E, Wachs B, Tyler RC. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7,5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clin Therap*. 2002;24(11):1902-14.

Novara G, Galfano A, Secco S, Ficarra V, Artibani W. Impact of surgical and medical castration on serum testosterone level in prostate cancer patients. *Urol Int*. 2009;82:249-55.

Burger HG, Kent JR, Kellie AE. Determination of testosterone in human peripheral and adrenal venous plasma. J Clin Endocrinol. 1964;24:432-37.

Rohl HF, Beuke HP. Effect of orchidectomy on serum concentration of testosterone and dihydrotestosterone in patients with prostatic cancer. Scand J Urol Nephrol. 1992;26:11-14.

Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. Urology. 2000;56:1021-24.

National Comprehensive Cancer Network: Prostate Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 3.2012.

Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. J Urol. 2000;164:726-29.

Tombal B. Appropriate castration with luteinising hormone releasing hormone (LHRH) agonists: what is the optimal level of testosterone? Eur Urol Suppl. 2005;4:14-19.

Esquena S, Abascal JM, Trilla E, Morote J. Failure of luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy to achieve castration. Does it exist? Eur Urol. 2004;(Suppl 3):57.

Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventós CX, Cecchini L, Catalán R. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. J Urol. 2007;178:1290-95.

Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Lancet. 2000;355:1491-98.

Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1999; Issue12. Art N°:CD001526. DOI:10.1002/14651858.CD001526.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O senhor está sendo convidado a participar de um estudo chamado “GOSERELINA VERSUS LEUPROLIDE NA CASTRAÇÃO QUÍMICA DE PACIENTES COM CÂNCER PROSTÁTICO: ESTUDO MULTICÊNTRICO”. Este estudo será desenvolvido na Disciplina de Urologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP, Hospital Santa Marcelina (São Paulo) e Hospital do Câncer de Barretos.

Após a consulta de rotina, o senhor realizará os exames de testosterona e PSA. Posteriormente, O senhor poderá ser incluído num grupo para receber a aplicação de Leuprolide 3,75 mg, Leuprolide 7,5 mg ou Goserelina 3,6 mg, uma vez por mês, durante três meses. Antes do tratamento, deverão ser realizados exames de sangue (PSA total e Testosterona total) e após três meses será realizada nova coleta de sangue (PSA total e Testosterona total).

Sua participação é voluntária e você tem liberdade de recusar ou de retirar esse consentimento em qualquer momento, sem penalização alguma, bem como buscar junto ao(s) responsável(is) esclarecimentos de qualquer natureza.

Os médicos – pesquisadores responsáveis garantem o sigilo e a privacidade de dados confidenciais, garantem ainda que sua participação não

implicará em riscos, transtornos físicos ou morais e nem ônus financeiro. Pois, a coleta de sangue será realizada em veia periférica (antebraço) e possui como rara complicação a formação de hematoma local. Já as aplicações das medicações serão realizadas no músculo (intra-muscular) ou na gordura do abdômen (sub-cutânea).

Em caso de qualquer complicação ou transtornos ocasionados pelo tratamento ou exames realizados, a Equipe da Urologia estará à disposição para avaliação ou esclarecimentos por contato telefônico. Assim como, no próprio Ambulatório de Urologia do Hospital Santa Marcelina, do Hospital de Câncer de Barretos e Pronto-Socorro do Hospital das Clínicas da FCM da UNICAMP.

Finalmente, eu _____ declaro estar totalmente esclarecido do estudo "GOSERELINA VERSUS LEUPROLIDE NA CASTRAÇÃO QUÍMICA DE PACIENTES COM CÂNCER PROSTÁTICO: ESTUDO MULTICÊNTRICO" e ter ciência de que as atividades desenvolvidas poderão ser utilizadas para fins acadêmicos e científicos, incluindo-se publicações e participações em congressos, nos limites da ética e do proceder científico íntegro e idôneo.

Qualquer dúvida será esclarecida com o Dr Élcio Dias Silva, telefone 19.3233.2244 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa, telefone 19.3788.8936.

Campinas, _____ de _____ de _____.

_____	_____	_____	_____
Nome	Local	Data	Assinatura do paciente

_____	_____	_____	_____
Nome	Local	Data	Responsável Legal

_____	_____	_____	_____
Nome	Local	Data	Pesquisador

ANEXO 2

FICHA DE ATENDIMENTO CLÍNICO:

Nome: _____ Local de atendimento: _____

Registro: _____ Telefone contato: _____

Idade: _____

Estadiamento clínico: T1 ☐ T2a ☐ T2b ☐ T2c ☐ T3a ☐ T3b ☐ T4 ☐

Tratamento prévio: sim ☐ não ☐

Linfonodos: sim ☐ não ☐ desconhecido ☐ local: _____

Metástases: sim ☐ não ☐ local: _____

Biópsia prostática: data ____/____/____

Gleason: _____ Número de fragmentos positivos: _____

PSA total (pré-tratamento): _____ Testosterona total (pré-tratamento): _____

PSA total (3 meses).....: _____ Testosterona total (3 meses).....: _____

ANEXO 3

Pacientes que receberam leuprolide 3,75 mg					
Nº	INICIAL		90 DIAS		QUEDA DA T
	PSA	T	PSA	T	
1	613,15	351	19,57	11	97%
2	0,46	426	0,02	238	44%
3	283	632	2,32	31	95%
4	181,71	259	39,51	30	88%
5	19,84	326	0,31	< 20	94%
6	> 1000	268	56,66	39	85%
7	11,99	536	2,57	21	96%
8	24,08	549	2,16	253	54%
9	121,14	190	10,8	20	89%
10	55	351	5	35	90%
11	1000	334	14,99	< 20	94%
12	3,47	206	< 0,02	30	85%
13	8,18	447	1,39	26	94%
14	2,81	577	1,13	18	97%
15	1,64	470	0,36	97	79%
16	37,44	571	6,62	45	92%
17	113,31	996	17,98	< 20	98%
18	4,89	365	0,94	68	81%
19	32,12	178	38,19	314	0%

ANEXO 4

Pacientes que receberam leuprolide 7,5 mg					
Nº	INICIAL		90 DIAS		QUEDA DA T
	PSA	T	PSA	T	
1	58,87	290	81,48	2	99%
2	0,78	450	0,63	11	97%
3	20,42	320	7,35	23	93%
4	172,7	645	17,48	2	99%
5	5,8	880	0,94	17	98%
6	7,66	641	1,18	4	99%
7	8,3	215	2,53	88	59%
8	0,02	390	0,01	6	98%
9	26	326	7,29	3	99%
10	8,13	215	2,53	88	59%
11	22,6	110	6,8	8	93%
12	904	315	570	155	51%
13	0,11	910	0,73	236	74%
14	24,8	816	1,1	19	98%
15	0,9	320	0,49	2	99%
16	10,92	420	10,77	2	99%
17	2,2	200	0,04	16	92%
18	3	735	5,79	121	84%
19	5,68	897	0,53	6	99%
20	0,09	210	0,05	3	99%

ANEXO 5

Pacientes que receberam goserelina 3,6 mg					
Nº	INICIAL		90 DIAS		QUEDA DA T
	PSA	T	PSA	T	
1	17,94	685	0,08	70	90%
2	0,5	514	0,1	< 20	96%
3	27,8	464	1,72	36	92%
4	6,23	610	1,22	53	91%
5	33,32	678	1,59	< 20	97%
6	40	665	2,11	28	96%
7	202,43	427	< 0,05	< 20	95%
8	13,74	262	0,04	99	62%
9	95,24	522	1,59	< 20	96%
10	15,74	610	1,5	< 20	97%
11	< 0,05	898	< 0,05	70	92%
12	0,51	428	< 0,05	< 20	95%
13	4,42	613	1,93	53	91%
14	50,18	1011	1,7	71	93%
15	22,15	312	0,44	93	70%
16	0,53	563	< 0,05	< 20	96%
17	70,03	303	0,9	< 20	93%
18	49	520	< 0,05	< 20	96%
19	41,33	522	3,57	< 20	96%
20	2,34	502	< 0,05	< 20	96%

ANEXO 6

Resumo dos resultados obtidos

RESUMO DOS RESULTADOS OBTIDOS			
	LEUPROLIDE 3,75	LEUPROLIDE 7,5	GOSERELINA 3,6
Queda média da testosterona	81,7%	89,4%	91,5%
Queda mediana da testosterona	92%	98%	95%
Não obtiveram ≤ 50 ng/dl	26,3%	25%	35%
Não obtiveram ≤ 20 ng/dl	68,4%	30%	45%

ANEXO 7

Trabalho publicado no International Urology and Nephrology com o título “Goserelin versus leuprolide in the chemical castration of patients with prostate cancer”

Goserelin versus leuprolide in the chemical castration of patients with prostate cancer

Élcio Dias Silva · Ubirajara Ferreira · Wagner Matheus · Eliney F. Faria ·
Gustavo D. Silva · Minoru Saito · Auro A. S. de Souza · Azul Laranjo Jr. ·
Otavio Clark · Luis Alberto Magna · Lásias Nogueira Castilho · Leonardo Oliveira Reis

Received: 2 November 2011 / Accepted: 23 January 2012
© Springer Science+Business Media, B.V. 2012

Abstract

Purpose To evaluate the relative efficiency of leuprolide 3.75 mg, leuprolide 7.5 mg, and goserelin 3.6 mg in relation to the reduction in serum testosterone, regarding the levels of castration.

Materials and methods We evaluated prospectively 60 randomized patients with advanced prostate carcinoma, with indication for hormone blockade. The patients were divided into 3 groups of 20: Group (1) received leuprolide 3.75 mg; Group (2) received leuprolide 7.5 mg; and Group (3) received goserelin 3.6 mg. All groups were treated with monthly application of the respective drugs. The patients' levels of serum testosterone were evaluated in two moments: before the treatment and 3 months after the treatment. **Results** The patients' ages were similar within the three groups, with a median of 72, 70, and 70 in groups 1, 2, and 3, respectively. Of the patients that received leuprolide 3.75 mg, leuprolide 7.5 mg, and goserelin 3.6 mg, 26.3, 25, and 35%, respectively, did not reach castration levels, considering a testosterone cutoff ≤ 50 ng/dl. And 68.4, 30, and 45%, respectively, did not reach castration levels, considering a testosterone cutoff ≤ 20 ng/dl.

Conclusions There were no statistically significant differences in the levels of castration when comparing leuprolide 3.75 mg, leuprolide 7.5 mg, and goserelin 3.6 mg, altogether. When compared in groups of two, there was a statistically significant difference between leuprolide 3.75 mg and leuprolide 7.5 mg, the latter presented better results in reaching castration levels, cutoff ≤ 20 ng/dl. The importance of this difference, however, must be measured with caution, since the comparison of the three groups simultaneously did not reach the established significance level, even though it came close.

Keywords Prostate cancer · Testosterone · Level of castration · GnRH agonist · LHRH agonist

Introduction

Incidence of the disease in Brazil

Prostate cancer is the second greatest cause of death due to malignant tumors in men, coming second only to lung cancer. In 2010, there were an estimated 52,350 new cases of prostate cancer in Brazil. These numbers represent an estimated risk of 54 new cases to every 100 thousand men. The occurrence of prostate cancer is greater than that of breast cancer in women [1].

The prevalence of this tumor and the cost of its treatment should increase with the rising of the population's life expectancy rate and with the present

É. D. Silva (✉) · U. Ferreira · W. Matheus ·
E. F. Faria · G. D. Silva · M. Saito ·
A. A. S. de Souza · A. Laranjo Jr. · O. Clark ·
L. A. Magna · L. N. Castilho · L. O. Reis
Campinas, Brazil
e-mail: doutorelcio@terra.com.br

tendency of expanding the early discovery of the disease [2].

History of hormonal treatment for prostate cancer

In 1836, Cooper [3] observed that tumors varied in size during the menstrual cycle, presenting a small size in the beginning of the cycle and in menopause. As a result, he established a correlation between the growth of the tumor and the hormonal cycle.

Sixty years later, in 1896, Beatson reported the regression of metastatic mammary cancer lesions after bilateral oophorectomy in pre-menopausal women [4].

In 1941, Huggins reported that the majority of patients with advanced prostate cancer presented important clinical regressions after bilateral orchiectomy [5], which rendered him the Nobel Prize in Medicine in 1966.

Androgen suppression is able to control the disease in advanced stages in 80–90% of men and results in a progression-free survival of approximately 12–33 months [6].

Several therapeutic approaches based on hormonal or androgen suppression were described, and some are widely used today in the treatment for advanced stages of the disease [7] Table 1.

Table 1 Prostate cancer—commonly used drugs

LHRH analogs
Triptorelin
Buserelin
Goserelin
Leuprolide
LHRH antagonists
Abarelix
Cetrorelix
Degarelix
Antiandrogenics
Cyproterone acetate
Bicalutamide
Flutamide
Nilutamide
Estrogens
Diethylstilbestrol
Other drugs
Glucocorticoids
Ketoconazole

Although effective, the orchiectomy, which consists of surgical hormonal suppression, is a traumatic and mutilating approach, with a high impact on the patient's psychological condition. Subcapsular or total orchiectomies are equivalent in achieving low testosterone levels. Some authors are performing the orchiectomy with ultrasonic surgical aspirators, with good results [8–11].

Chemical suppression or hormonal blocking with the use of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists and antiandrogenics began in the 80s and today represents an alternative to surgical castration. Published data show that agonists, such as goserelin and leuprolide, produce effects that are similar to those of castration [2, 7].

Regarding these drugs, several studies are being carried out for the purpose of determining the best moment to initiate the use, the most effective combinations, and the best routes for administration [6, 12].

Ideal value of serum testosterone to obtain chemical castration

The main purpose of any type of hormonal blocking is to reach testosterone levels below 50 ng/dl, which is considered castration level [13]. However, there are controversies regarding the value of testosterone to consider the level of castration and the necessary dosage to reach such goal.

The 50 ng/dl value of testosterone as a cutoff level for castration derives from the dosage method used in the 60s and 70s, which was known as “*isotope-derivative dilution technique*,” which considered 50 as the lower limit for detection [14, 15].

The Food and Drug Administration (FDA) of the United States considers a testosterone value of 50 ng/dl as the lower limit of castration for the purpose of approving LHRH analogs. Several authors consider 20 ng/dl as the lower limit, since in the current methods for dosing this hormone, radioimmunoassay, and chemiluminescence, the expected values in patients submitted to orchiectomy are, in average, inferior to 20 ng/dl [16, 17].

Oefelein et al. obtained a testosterone average of 15 ng/dl in orchiectomized patients, and in 2005, Tombal also referred to an average of 15 ng/dl in orchiectomized patients [18, 19].

In Denmark, Rohl and Beuke [16] found 19.3 ng/dl as an average testosterone value in orchiectomized patients. They also emphasized the importance of

dosing total testosterone (TT) and dihydrotestosterone (DHT), since TT decreased 95%, while DHT decreased 70% and the DHT/TT ratio increased 5–7 times after the orchiectomy, which can alter the evolution of the prostate cancer.

The importance of the cost of treatment

In Brazil, the description leaflet for leuprolide contains conflicting information regarding the dosage (3.75–7.5 mg per month or 22.5 mg every 3 months). However, the dosage of goserelin is well established (3.6 mg per month or 10.8 mg every 3 months).

In Brazil, there are significant differences related to the cost of the medication: While the prices of leuprolide 3.75 mg and goserelin 3.6 mg are equivalent, the use of leuprolide 7.5 mg would double the cost of the treatment. In addition, the cost of leuprolide 22.5 mg is also twice the price of goserelin 10.8 mg. The economic factor becomes even more crucial if we consider that patients with advanced prostate cancer can have a survival rate of more than 3 years [6].

Methods

Sixty randomized patients with advanced prostate carcinoma were evaluated. They were divided into 3 groups of 20, based on a chronological order of arrival.

GROUP 1: patients who received leuprolide 3.7 mg. This group had one patient excluded from the study due to a testosterone level of castration before he received the medication.

GROUP 2: patients who received leuprolide 7.5 mg.

GROUP 3: patients who received goserelin 3.6 mg.

The patients were selected from the Uro-Oncology service of Hospital Santa Marcelina in São Paulo and from the Hospital do Câncer de Barretos. The patients who received leuprolide 3.75 mg and goserelin 3.6 mg were from Hospital Santa Marcelina and those who received leuprolide 7.5 mg were from the Hospital do Câncer de Barretos.

The patients included in the study had advanced prostate cancer with indication for hormone blockade. Patients who had previously undergone hormone blockade treatments and patients who already

presented castration testosterone levels were not included in the study.

After reading and signing the study agreement, the selected patients were submitted to total testosterone tests and initiated the treatment with one of the three drugs.

The drugs were administered once a month during 3 months. Total testosterone tests were carried out before the treatment and 3 months of treatment. After the conclusion of the proposed treatment, the patients were followed in the respective services, with the drugs that were appointed to the respective groups and under the same rules of procedure for patients with advanced prostate carcinoma.

The testosterone dosage was taken with microparticle enzyme immunoassay (MEIA) in the patients of the groups that received leuprolide 3.75 mg and goserelin 3.6 mg and with eletrochemiluminescence—Testosterone II (cobas) Elecsys and cobas analyzers (Roche Diagnostics GmbH), in the group that received leuprolide 7.5 mg.

The proportion of chemically castrated patients, for cutoffs defined ≤ 50 and ≤ 20 ng/dl of testosterone, was compared in the three groups (19 patients who received leuprolide 3.75 mg, 20 patients who received leuprolide 7.5 mg, and 20 patients who received goserelin 3.6 mg) using the chi-square, considering a significance level of 5% ($p < 0.05$).

Results

Patients' age

The ages of the patients who received leuprolide 3.75 mg, leuprolide 7.5 mg, and goserelin 3.6 mg varied according to Table 2.

Table 2 Patients age

Patients age (in years)		
Leuprolide	Leuprolide	Goserelin
3.75 mg	7.5 mg	3.6 mg
58–88	56–81	58–86
Median, 72	Median, 70	Median, 70
Average, 71.4	Average, 69.6	Average, 71.3

Patients who received leuprolide 3.75 mg

Five out of nineteen patients did not obtain castration levels that corresponds to 26.3% (when considering a cutoff ≤ 50 ng/dl) and 13 patients did not obtain castration levels, which corresponds to 68.4% (when considering a cutoff ≤ 20 ng/dl).

Patients who received leuprolide 7.5 mg

Five out of twenty patients did not obtain castration levels that corresponds to 25% (when considering a cutoff ≤ 50 ng/dl) and 6 patients did not obtain castration levels, which corresponds to 30% (when considering a cutoff ≤ 20 ng/dl).

Patients who received goserelin 3.6 mg

Seven out of twenty patients did not obtain castration levels that corresponds to 35% (when considering a cutoff ≤ 50 ng/dl) and 9 patients did not obtain castration levels, which corresponds to 45% (when considering a cutoff ≤ 20 ng/dl) Table 3.

Summary of the obtained results.

In total, 59 patients:

- 28.77% did not obtain levels ≤ 50 ng/dl.
- 47.80% did not obtain levels ≤ 20 ng/dl.

Statistical analysis of the data

For the castration cutoff ≤ 50 ng/dl testosterone, 14 of 19 (73.7%) of the patients treated with 3.75 mg leuprolide, 15 of 20 (75%) of those treated with 7.5 mg leuprolide, and 13 of 20 (65%) of those treated with 3.6 mg of goserelin can be considered castrated, while the difference of proportions among the three groups cannot be considered significant ($p = 0.751$).

Table 3 Failure to obtain testosterone castration levels

Testosterone	Summary of the obtained results		
	Leuprolide 3.75	Leuprolide 7.5	Goserelin 3.6
Did not obtain ≤ 50 ng/dl (%)	26.3	25	35
Did not obtain ≤ 20 ng/dl (%)	68.4	30	45

For the castration cutoff ≤ 20 ng/dl testosterone, although the difference of proportion among the three groups did not vary significantly (6/19 or 31.6%; 14/20 or 70%; and 11/20 or 55% respectively; $p = 0.054$), we can identify a tendency toward difference, which is due to the difference between the two groups treated with leuprolide ($p = 0.016$), rather than the difference between each one of those and the group treated with goserelin ($p = 0.140$ and $p = 0.327$ respectively). The importance of this difference, however, must be measured with caution, since the comparison of the three groups simultaneously did not reach the established significance level, even though it came close.

Discussion

There are no randomized prospective studies that adequately evaluate the effectiveness of leuprolide 3.75 and 7.5 mg in comparison with goserelin 3.6 mg, regarding the achievement of testosterone values in levels of castration.

The fact that a drug can be used with a determined dosage and with double dosage, indistinctively, is intriguing. The pharmaceutical industries responsible for leuprolide state that either one of the dosages, 3.75 or 7.5 mg, is efficient in obtaining testosterone castration levels for patients with advanced prostate cancer. This motivated us to analyze the effectiveness of these drugs, comparing them with goserelin, which is one of the most widely used drugs in these cases.

Several authors have studied what would be an ideal dosage of testosterone in order to consider a castration. The analysis of the results of such dosages in orchiectomized patients, with the current techniques (radioimmunoassay and chemiluminescence), leads to the conclusion that the level of castration should be testosterone ≤ 20 ng/dl, since this is the value obtained with the removal of the testicles. However, many authors still consider ≤ 50 ng/dl values as sufficient for "castration level," due to the fact that there is no difference in the follow-up of the patients regarding the decrease in PSA and the evolution of prostate cancer with either ≤ 20 or ≤ 50 ng/dl testosterone values.

Esquena et al. [20], in the Hospital Vall d'Hebron, in Barcelona, achieved a failure rate of 16.7% in obtaining levels inferior to 50 ng/dl in 135 patients treated with LHRH analogs, and they suggest that in

these cases, the correct procedure is to perform an orchiectomy. They also emphasize the importance of always measuring and controlling the testosterone levels in patients treated with such analogs.

Oefelein and Cornum [18], from Cleveland, found a failure rate of 5% in obtaining castration level when considering <50 ng/dl and 13% when considering <20 ng/dl values. In these cases, they also advise orchiectomy or complimentary treatment with antiandrogen and always recommend the control of the testosterone levels in patients treated with LHRH analogs.

Novara et al. [14], from the University of Padova, in Italy, carried out a research of 20 authors that observed the results of testosterone dosage in patients being treated with LHRH analogs and, in general, did not obtain castration level in 3.2% when considering less than 50 ng/dl and 11.8% when considering less than 20 ng/dl.

A formal meta-analysis carried out by the Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG), involving 27 studies with 8,275 patients, which corresponds to 98% of the randomized evidence in the world, shows that there was a modest increase in cancer-specific survival rate within 5 years with maximum androgen blockage (around 2%). This shows that even associating antiandrogens for patients treated with androgen suppression, regardless of whether they obtained castration level, we must not expect promising results regarding cancer-specific survival rates within 5 years [21, 22].

In our study, for castration level ≤ 50 ng/dl of testosterone, 14/19 (73.7%) of patients treated with 3.75 mg of leuprolide, 15/20 (75%) of those treated with 7.5 mg of leuprolide, and 13/20 (65%) of those treated with 3.6 mg of goserelin can be considered castrated, while the difference of proportion between the three groups cannot be considered significant ($p = 0.751$).

For the castration level ≤ 20 ng/dl of testosterone, although the difference of proportion between the three groups did not vary significantly (6/19 or 31.6%; 14/20 or 70%; and 11/20 or 55% respectively; $p = 0.054$), we can identify a tendency toward difference, which is due to the difference between the two groups treated with leuprolide ($p = 0.016$), rather than the difference between each one of those and the group treated with goserelin ($p = 0.140$ e $p = 0.327$ respectively).

The importance of this difference, however, must be measured with caution, since the comparison of the three groups simultaneously did not reach the established significance level, even though it came close.

Our rates of failure to obtain castration levels of testosterone, in the treatment of patients with LHRH analogs, were, in average, in the 3 groups, of 28.8% when considering a value of 50 ng/dl and 47.8% when considering a value of 20 ng/dl, therefore superior to those described in the world literature. This makes us wonder for what reasons the medication used in Brazil does not produce the same results as the medication used in other countries, especially in the United States and in European countries.

Conclusion

There was no significant difference in obtaining castration levels with leuprolide 3.75 mg, leuprolide 7.5 mg, and goserelin 3.6 mg, when comparing the three substances altogether.

When compared in groups of two, there was a statistically significant difference in the analysis of leuprolide 3.75 mg with leuprolide 7.5 mg, with the latter presenting a greater achievement of castration levels, when considering the value of 20 ng/dl. The importance of this difference, however, must be measured with caution, since the comparison of the three groups simultaneously did not reach the established significance level, even though it came close.

The results in obtaining castration levels were below our expectations in relation to the studies carried out in other centers.

Conflict of interest The authors have declared that no conflict of interest exists.

References

1. INCA (2009) Câncer no Brasil—Dados dos Registros de Base Populacional
2. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, et al. (2009) Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 4(i-x):1–246, 11–36, passim
3. Cooper AP (1836) The principles and practice of surgery. Cox, London
4. Beatson GT (1896) On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method

- of treatment with illustrative cases. *Lancet* 148(3803): 162–165
5. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV (1941) Studies on prostatic cancer: II. The effect of castration on advanced cancer of the prostate gland. *Arch Surg* 43:209–223
6. Denis L, Murphy GP (1993) Overview of phase III trials on combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer* 72(12 suppl):3888–3895
7. Hellerstedt BA, Pienta KJ (2002) The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 52(3): 154–179
8. Zhang XZ, Donovan MP, Williams BT, Mohleer JL (1996) Comparison of subcapsular and total orchiectomy for treatment of metastatic prostate cancer. *Urology* 47(3): 402–404
9. Chapman FP (1987) Comparison of testosterone and LH values in subcapsular vs total orchiectomy patients. *Urology* 30(1):27–28
10. Yasumoto R, Nishisaka N, Maekawa T, Kawashima H, Kawano M, Kyo M, Turusaki K (1998) Subcapsular orchiectomy using ultrasonic surgical aspirator for testicular androgen ablation: a new alternative technique and long term follow-up. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 7(4): 385–387
11. National Comprehensive Cancer Network: prostate cancer (2011) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1
12. Reis LO (2011) Old issues and new perspectives on prostate cancer hormonal therapy: the molecular substratum. *Med Oncol*. doi:10.1007/s12032-011-9991-z
13. Peres-Marreno R, Chu FM, Gleason D, Loizides E, Wachs B, Tyler RC (2002) A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clin Therap* 24(1):1902–1914
14. Novara G, Galfano A, Secco S, Ficarra V, Artibani W (2009) Impact of surgical and medical castration on serum testosterone level in prostate cancer patients. *Urol Int* 82:249–255
15. Novara G, Galfano A, Secco S, Ficarra V, Artibani W (2009) Impact of surgical and medical castration on serum testosterone level in prostate cancer patients. *Urol Int* 82:249–255
16. Rohl HF, Beuke HP (1992) Effect of orchidectomy on serum concentration of testosterone and dihydrotestosterone in patients with prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol* 26: 11–14
17. Oefelein MG, Feng A, Soolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI (2000) Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 56:1021–1024
18. Oefelein MG, Comum R (2000) Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 164:726–729
19. Tombal B (2005) Appropriate castration with luteinising hormone releasing hormone (LHRH) agonists: what is the optimal level of testosterone? *Eur Urol Suppl* 4:14–19
20. Esquena S, Abascal JM, Trilla E, Morote J (2004) Failure of luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy to achieve castration. Does it exist? *Eur Urol (Suppl)* 3:57
21. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (2000) Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 355:1491–1498
22. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T (2010) Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (Issue 12)