

# Radioterapia e Hormonioterapia no Câncer de Próstata de Risco Intermediário: uma Revisão Crítica

*Radiotherapy and Hormone Therapy in Intermediate Risk Prostate Cancer: a Critical Review*

Radioterapia y Terapia Hormonal en el Câncer de Próstata de Riesgo Intermedio: una Revisión Crítica

Rejane Carolina Franco<sup>1</sup>; Luis Souhami<sup>2</sup>

## Resumo

**Introdução:** O tratamento padrão da neoplasia prostática de alto risco é o uso combinado de radioterapia (RT) e hormonioterapia (HT). Em relação aos pacientes estratificados como risco intermediário, o tratamento hormonal associado à RT permanece controverso, devendo ter indicação criteriosa e baseada em evidências disponíveis. **Objetivo:** Avaliar criticamente os resultados publicados na literatura com o uso de hormônio por curto tempo, período médio de seis meses, associado à RT no tratamento de pacientes com neoplasia prostática localizada e classificada como risco intermediário. **Método:** Revisão de literatura com estudos randomizados utilizando RT e HT para pacientes com câncer de próstata de risco intermediário foram encontrados e considerados. Busca estruturada por meio do 'PubMed' com os termos 'androgen suppression therapy', 'radiotherapy', 'randomized trials', 'phase 3 trial', 'prostate cancer' e 'intermediate risk'. **Resultados:** Quatro estudos randomizados comparando RT *versus* RT e HT de curta duração foram considerados. A maioria agrupa pacientes com riscos intermediário e alto e não os separa exclusivamente pela estratificação do risco intermediário. Os dados encontrados, no entanto, sugerem benefício significativo de sobrevida livre de doença, sobrevida livre de falha bioquímica e sobrevida global para o uso do tratamento combinado. **Conclusão:** Por meio dos estudos publicados até o momento, observaram-se melhores resultados para o grupo de tratamento combinado de RT com HT. Dados de estudos randomizados comparando RT isolada *versus* RT e HT de curta duração avaliando apenas pacientes com risco intermediário estão sendo realizados.

**Palavras-chave:** Neoplasias da Próstata/terapia; Radioterapia; Hormônios/uso terapêutico; Terapia Combinada; Revisão

---

<sup>1</sup>Médica. Preceptora da Residência de Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo. São Paulo (SP), Brasil. *E-mail:* rejanefranco@icloud.com.

<sup>2</sup>Médico Radio-Oncologista do Departamento de Radioterapia McGill University. Montreal, Quebec, Canadá. *E-mail:* luis.souhami@mcgill.ca.

*Endereço para correspondência:* Rejane Carolina Franco. Rua Alferes Ângelo Sampaio, 469 – Aguá Verde. Curitiba (PR), Brasil. CEP: 802501-120. *E-mail:* rejanefranco@icloud.com.

## INTRODUÇÃO

Diversos estudos<sup>1-5</sup> demonstram que pacientes com neoplasia de próstata localmente avançada classificados como alto risco apresentam benefício de sobrevida quando submetidos à hormonioterapia (HT) de longo curso (24 a 36 meses) associada à radioterapia (RT). O mecanismo pelo qual esses dois tratamentos interagem não é totalmente elucidado. Alguns dos potenciais mecanismos de ação incluem a indução à regressão apoptótica do tumor pela HT<sup>6,7</sup>, com possível efeito sinérgico à ação da RT. Quando a utilização da deprivação androgênica foi associada à prostatectomia, os estudos<sup>8-10</sup> não demonstraram o mesmo benefício observado na sua associação com RT.

O mecanismo biológico dos análogos do hormônio regulador do hormônio luteinizante (LHRH) ocorre por meio do bloqueio da liberação de LHRH, controlando o sistema hipotalâmico-pituitário liberador de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH), responsáveis pela produção testicular de testosterona. O mecanismo sinérgico da HT à RT ainda não é completamente compreendido, mas a deprivação androgênica parece mobilizar o sistema imune tumoricida, inibindo a síntese do DNA e a proliferação celular, com maior taxa apoptótica das células e assim, potencialmente, prevenindo a disseminação micrometastática do tumor<sup>11,12</sup>. Menor número de células tumorais viáveis no alvo de tratamento pela RT traduz-se em maior chance de erradicação dessas células, com maior probabilidade de controle local e cura<sup>13</sup>.

Enquanto, nos pacientes de alto risco, a combinação de RT e HT é considerada padrão, nos pacientes classificados como risco intermediário, definidos pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) como aqueles com escore de Gleason igual a 7 ou níveis de antígeno prostático específico (PSA) entre 10 e 20 ng/ml ou estadiamento clínico T2b e T2c<sup>14</sup>, o conhecimento do real benefício do uso de hormônio por período curto, em torno de seis meses, nesses casos, é limitado e permanece controverso.

Apesar de a terapia de deprivação hormonal poder melhorar os resultados terapêuticos do câncer de próstata, ela aumenta efeitos colaterais como fadiga, perda da libido, diminuição da densidade óssea, alterações musculares, anemia, fogaços e possivelmente complicações cardiovasculares<sup>15</sup>. Portanto, seu uso deve ser realizado de maneira criteriosa e baseado em evidências.

Esta revisão crítica foi realizada com o objetivo de avaliar criticamente os resultados publicados na literatura com o uso de hormônio por curto tempo, período médio de seis meses, associado à RT no tratamento de pacientes

com neoplasia prostática localizada e classificada como risco intermediário.

## MÉTODO

Foram considerados para esta revisão crítica da literatura apenas estudos randomizados, prospectivos, que compararam RT externa exclusiva *versus* RT associada à HT como primeira linha de tratamento em pacientes com neoplasia prostática não metastática, classificados como pertencentes ao subgrupo de risco intermediário.

Os estudos deveriam reportar taxas analíticas de sobrevida global (SG), sobrevida câncer-específica (SCE), sobrevida livre de metástases (SLM) ou sobrevida livre de falha bioquímica (SLFB) para que fossem considerados para esta revisão.

A fonte de dados para o presente originou-se de pesquisa estruturada do 'PubMed' com data de agosto de 2014. A pesquisa combinou os termos '*androgen suppression therapy*', '*radiotherapy*', '*randomized trials*', '*phase 3 trial*', '*prostate cancer*', '*intermediate risk*'. Foram selecionados apenas os artigos publicados com data não anterior a 2004 e com término em agosto de 2014. Trabalhos publicados apenas em forma sumarizada ("*abstract*") não foram considerados. Os trabalhos não randomizados também eram excluídos da seleção. Um total de 17 artigos utilizando a combinação de RT e HT de curta duração foram identificados, sendo excluídos 13 por se tratarem de estudos não randomizados, restando quatro artigos considerados para a análise crítica final dos dados.

## RESULTADOS

Estudos randomizados comparando RT com RT e HT exclusivamente em pacientes com risco intermediário ainda não foram publicados. A maioria dos estudos mistura pacientes com risco intermediário e alto e não necessariamente separa os pacientes pela estratificação do risco. Portanto, nesta publicação, a análise e número de pacientes desse grupo baseia-se na informação relatada pelos autores e, em alguns dos estudos, o número de pacientes com risco intermediário foi calculado com base nos dados demográficos publicados pelos autores.

A Tabela 1 lista os estudos incluídos nesta revisão e apresenta um sumário de algumas características de cada estudo. Foram identificados quatro trabalhos randomizados que comparam RT isolada com RT e HT de curta duração. O seguimento mediano variou de cinco a 10,6 anos. No estudo de Laverdiere et al.<sup>16</sup>, não se conseguiu estabelecer, com segurança, o número de pacientes com risco intermediário. A decisão de manter este estudo na análise baseou-se no fato de que

Tabela 1. Estudos randomizados comparando radioterapia versus radioterapia e hormonioterapia de curta duração

Autor	Número de pacientes	Idade mediana (anos)	Número de pacientes com risco intermediário	Classificação usada	Seguimento mediano (anos)	O Objetivo primário
Laverdière <sup>16</sup>	161	69	Desconhecido	---	5	FB
D'Amico <sup>17,18</sup>	206	72,5	153	D'Amico	7,6	SG, SCE
Denham <sup>19</sup>	818	68	130	D'Amico	10,6	SG, SCE
Jones <sup>20</sup>	1.979	70,5	1068	NCCN	9,1	SG, FB, SCE

Legendas : NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*; FB: falha bioquímica; SG: sobrevida global; SCE: sobrevida câncer específica.

a maioria dos pacientes tinha tumor T2 e Gleason  $\leq 7$ . Dois dos estudos (D'Amico<sup>17,18</sup> e Denham<sup>19</sup>) utilizaram a classificação de D'Amico<sup>1</sup>; e um estudo (Jones)<sup>20</sup>, a classificação do NCCN<sup>14</sup>. Três dos trabalhos<sup>17,19,20</sup> usaram a SG como objetivo primário; três<sup>17,19,20</sup> avaliaram também a SCE; e dois<sup>16,20</sup> usaram a SLFB como objetivo primário.

Laverdière et al. (Quebec L-101)<sup>16</sup> avaliaram 161 pacientes com estágio clínico T2 ou T3, sem restrição de níveis de PSA com 70% de sua amostra classificada como pertencentes ao grupo intermediário, a serem randomizados entre três braços: RT exclusiva *versus* RT associada a tratamento hormonal por três meses *versus* tratamento combinado de RT e HT durante dez meses. A dose de RT foi de 64 Gy. O grupo com tratamento hormonal durante três meses o receberia de forma neoadjuvante e o grupo de HT por dez meses teria três meses de bloqueio androgênico neoadjuvante, dois meses concomitante e cinco meses adjuvante à RT. O objetivo do estudo era avaliar a diferença de SLFB entre os três grupos.

D'Amico et al.<sup>17</sup> avaliaram 206 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata T1b a T2c, com níveis de PSA entre 10 a 40 ng/ml e escore de Gleason variando entre 7 a 10. Aproximadamente 79% da amostra de pacientes pertencia ao subgrupo de risco intermediário, segundo a classificação de risco de D'Amico. Os pacientes foram randomizados a receber RT exclusiva *versus* RT associada a seis meses de deprivação androgênica. A dose de RT era de 70 Gy em volume que incluía a próstata e as vesículas seminais, sem linfonodos pélvicos incluídos no campo de tratamento. A deprivação androgênica era feita com a administração de antiandrogênico associado a análogo do LHRH durante seis meses, distribuídos em dois meses neoadjuvante à RT, dois meses concomitante e dois meses adjuvante. O seguimento mediano dos pacientes foi feito por quatro anos e meio, com publicação atualizada<sup>18</sup> aos sete anos de seguimento. O objetivo primário do estudo foi avaliar o benefício de SG ao se adicionar seis meses de terapia hormonal à RT. O estudo reportou em seus resultados taxas de SG, SCE e SLFB para cada grupo.

O estudo de Denham et al. (TROG 9601)<sup>19</sup> avaliou 818 pacientes com diagnóstico de neoplasia de próstata T2b, T2c, T3 ou T4, sem restrição de níveis de PSA. Somente 16% da amostra de pacientes pertencia ao subgrupo de risco intermediário (130 pacientes) e mais de 80% pertencia ao grupo de alto risco. O estudo apresenta três braços de randomização: pacientes submetidos à RT exclusiva *versus* pacientes que receberam hormonioterapia durante três meses associada à RT *versus* tratamento hormonal durante seis meses e RT. A RT era direcionada para a próstata e vesículas seminais, sem incluir a drenagem pélvica em seu campo de tratamento com dose total de 66 Gy. O tratamento hormonal consistiu na combinação de antiandrogênico e análogo do LHRH. Entre os pacientes que receberam três meses de HT, dois meses foram administrados de forma neoadjuvante. Entre os pacientes que receberam seis meses de tratamento hormonal, cinco meses foram de forma neoadjuvante. O seguimento mediano dos pacientes foi de 5,9 anos com objetivo primário de avaliar a diferença de SCE entre os grupos randomizados. Entre os resultados, constam taxas de SLFB, SCE, sobrevida livre de doença e SLM.

O estudo RTOG 9408<sup>20</sup> avaliou 1.979 pacientes com estágio clínico entre T1b a T2b, com níveis de PSA menor ou igual a 20 ng/ml. O estudo incluiu pacientes de todos os subgrupos de risco, com aproximadamente 54% da amostra (1.068 pacientes) pertencentes ao grupo de risco intermediário. A randomização foi feita entre RT exclusiva *versus* RT associada à HT durante quatro meses. A RT era administrada na dose de 66 Gy, que poderia incluir a drenagem linfonodal, vesículas seminais e próstata ou estar restrita à próstata nos pacientes considerados do grupo de baixo risco. A terapia hormonal com antiandrogênico e análogo do LHRH era administrada por quatro meses, com dois meses neoadjuvante à RT e dois meses concomitante. O seguimento mediano dos pacientes foi de nove anos, com objetivo primário de avaliar a diferença de SG nos dois grupos. Entre seus resultados, o estudo cita a SG, SCE, SLFB, sobrevida livre de doença locoregional e à distância para cada grupo randomizado.

A Tabela 2 sumariza os resultados dos estudos incluindo vários dos objetivos estudados, maiores detalhes são discutidos a seguir:

D'Amico et al.<sup>17</sup> encontraram diferença de 10% na taxa de SG em cinco anos favorecendo o grupo de tratamento combinado com o uso de deprivação androgênica durante seis meses (88% x 78% p=0,04). Essa vantagem permaneceu após oito anos de *follow-up*<sup>18</sup>. Os autores relatam, no entanto, que, em análise de subgrupo, esse benefício foi observado somente nos pacientes sem comorbidades médicas moderadas ou graves.

No estudo RTOG 9408<sup>20</sup>, os pacientes com risco intermediário (1.068 pacientes) foram especifica e separadamente avaliados. Observou-se uma melhora significativa da SG aos dez anos (61 x 54% p=0,03). Até o momento, esse é o estudo com maior número avaliado de pacientes classificados como risco intermediário.

Denham et al.<sup>19</sup> relataram SG aos dez anos de 57,5%, 63,3% e 70,8% para o grupo recebendo somente RT; RT e três meses de HT; e RT e seis meses de HT, respectivamente. Essas diferenças foram significativas com um p=0,0008. É importante mencionar que essa análise inclui todos os pacientes do estudo, e não somente os pacientes com risco intermediário, sendo a maioria pertencente ao chamado grupo de alto risco.

Após quatro meses de HT, os pacientes avaliados pelo RTOG 9408<sup>20</sup> mostraram taxa de SCE 7% superior quando receberam tratamento combinado quando comparados aos pacientes submetidos à RT exclusiva (97% x 90% p=0,04). De maneira semelhante, D'Amico et al.<sup>17</sup> também observaram melhores taxas de SCE com o uso de tratamento combinado pelo período de seis meses, com taxas de 64% no grupo submetido à RT exclusiva e 71% no grupo de tratamento hormonal associado (p=0,01). Mais uma vez os autores não demonstraram vantagem da SCE no subgrupo de pacientes com comorbidades moderadas a graves.

Denham et al.<sup>19</sup> não detectaram benefício para os pacientes que receberam três meses de tratamento hormonal, mas a SCE nos pacientes submetidos a seis meses de tratamento combinado foi estatisticamente superior.

Somente dois estudos avaliaram o desfecho de SLM<sup>19,20</sup>. Em ambos, os pacientes do grupo de tratamento combinado apresentaram melhores taxas de SLM quando submetidos à deprivação androgênica durante seis meses. No estudo realizado por Denham et al.<sup>19</sup>, o uso da HT por apenas três meses não levou a uma melhora significativa da SLM. No entanto, é importante mais uma vez enfatizar que apenas 16% dos pacientes apresentavam doença com risco intermediário e uma análise de subgrupo exclusivamente para esta estratificação não foi realizada.

Menores taxas de falha bioquímica foram observadas em todos os estudos avaliados, com valor estatisticamente significativo, em todos os diferentes períodos de administração de HT, sejam três meses como no estudo de Denham et al.<sup>19</sup> (p=0,002) e Laverdière et al.<sup>16</sup> (p=0,009), quatro meses como no estudo do RTOG 9408<sup>20</sup> (p<0.001) ou seis meses como no estudo australiano [Denham et al.19 (p<0,0001) e D'Amico et al.<sup>17,18</sup> (p=,002)].

Apesar de haver benefício terapêutico na maioria dos estudos revisados, esses resultados não indicam que todos os pacientes diagnosticados com neoplasia de próstata classificados como subgrupo de risco intermediário, de forma generalizada, possuam benefício com a associação do tratamento hormonal à RT, uma vez que tal subgrupo é composto por vasta heterogeneidade de pacientes, que podem apresentar desde único até múltiplos fatores que os classificam como risco intermediário. Outros fatores que potencialmente possam influenciar no prognóstico não são incorporados na classificação de risco definida pelo NCCN<sup>14</sup> como, por exemplo, o volume da doença presente, a divisão do escore de Gleason 7 entre 3+4 *versus* 4+3 ou o valor do PSA acima de 10 ng/ml. Por

**Tabela 2.** Sumário dos resultados dos grupos de tratamento nos estudos avaliados

<b>Autor</b>	<b>Dose de RT (Gy)</b>	<b>Randomização</b>	<b>SG (%)</b>	<b>FB (%)</b>	<b>SCE (%)</b>
Laverdiere <sup>16</sup>	64	RT		58	NR
		RT + HT (3ms)*		34	NR
		RT + HT (10ms)		31	NR
D'Amico <sup>17,18</sup>	70,35	RT	61 (8 anos)	NR	12 (estimado)
		RT + HT (6ms)**	74 (8 anos)	NR	3 (estimado)
Denham <sup>19</sup>	66	RT	57,5 (10anos)	72,8	78
		RT + HT(3ms) ***	63,3 (10anos)	60,4	81,1
		RT + HT (6ms)	70,8 (10anos)	52,8	88,6
Jones <sup>20</sup>	66,6	RT	57 (10 anos)	41	8
		RT + HT(4ms)****	62 (10 anos)	26	4

Legendas: \*HT feita 3 meses antes da RT e 3 meses antes, durante e após para um total de 10 meses; \*\*HT feita 3 meses antes, durante e após a RT; \*\*\*HT feita 2 meses antes e durante a RT para o programa de 3 meses e 5 meses antes e durante a RT para o programa de 6 meses; \*\*\*\*HT feita 2 meses antes e durante a RT. NR: não reportado; RT:- radioterapia; SG: sobrevida global; FB: falha bioquímica; SCE: sobrevida câncer específica; HT: hormonioterapia; ms: meses.

essa razão, alguns autores agora sugerem classificar o risco intermediário em risco intermediário e risco intermediário de alto risco<sup>21-23</sup>.

D'Amico et al.<sup>17</sup> verificaram que homens com comorbidades médicas graves que receberam tratamento combinado não demonstraram prolongamento de sobrevida quando comparados aos pacientes que receberam apenas RT. No mesmo estudo, entre os pacientes com mínimas comorbidades, o grupo de tratamento combinado apresentou melhora significativa na taxa de sobrevida (90% x 64% p = 0,001). Este dado foi reforçado por estudo conduzido pelo *Dana Farber Cancer Institute*<sup>18</sup>, que confirma a ausência de benefício na administração de hormônio aos pacientes com muitas comorbidades, sugerindo que a presença de comorbidades pode agravar os efeitos deletérios do tratamento hormonal.

Observou-se tendência a maior efeito do tratamento combinado quanto mais elevado o PSA, maior o escore de Gleason e a classificação de risco, segundo análise do estudo de Denham et al.<sup>19</sup>. Neste estudo, é importante ressaltar que somente uma pequena parte da população tratada tinha doença de risco intermediário. Idade avançada esteve associada a um pior prognóstico segundo avaliação do RTOG 9408<sup>20</sup>. Portanto, os bons resultados registrados pelos estudos avaliados com a associação do tratamento hormonal à RT não podem ser vistos como uma generalização para todo o subgrupo de pacientes do risco intermediário, enfatizando que fatores desfavoráveis na apresentação clínica do paciente com neoplasia prostática de risco intermediário corroboram a indicação do tratamento hormonal associado à RT.

## DISCUSSÃO

A indicação de tratamento hormonal associado à RT nos pacientes classificados como risco intermediário é, ao contrário dos pacientes diagnosticados como alto risco, ponto incerto e controverso. Essa falta de clareza na indicação da HT deve-se a fatores atribuíveis tanto às características da doença, quanto ao tratamento hormonal.

O grupo de pacientes com neoplasia prostática classificada como de risco intermediário abrange grande heterogeneidade na apresentação clínico-patológica, com alguns pacientes apresentando um quadro mais agressivo e outros com doença de natureza indolente com óbito muitas vezes atribuível a outras causas que não a neoplasia prostática<sup>19</sup>. Apesar do estágio clínico, o valor do PSA e o escore de Gleason serem usados para a estratificação de risco, outros fatores clínico-patológicos estão sendo agora incorporados numa tentativa de melhor selecionar pacientes que necessitem de tratamento mais agressivo. Fatores como o padrão primário do escore de Gleason

4+3 versus 3+4<sup>21</sup>, o valor do PSA acima ou abaixo de 10 ng/ml<sup>22</sup>, e o número de biópsias positivas<sup>23</sup>, quando associados, sugerem patologia mais agressiva e a tendência atual é de subdividir os pacientes em risco intermediário [Gleason 7 (3+4) ou PSA abaixo de 10ng/ml] ou risco intermediário alto [Gleason 7(4+3) ou PSA acima de 10 ng/ml]. É também importante levar em consideração que a definição de risco intermediário pode variar dependendo da classificação usada. Além da classificação da NCCN<sup>14</sup>, existem classificações que diferem em pequenos detalhes que podem ter repercussão clínica importante<sup>24,25</sup>. Essas diversas classificações e variáveis clinicopatológicas fazem com que uma recomendação padrão de tratamento para esse grupo ainda não tenha sido completamente estabelecida.

Os estudos avaliados nesta revisão englobam pacientes de todas as estratificações de risco, sendo difícil observar fatores desfavoráveis exclusivamente entre os pacientes de risco intermediário. Em avaliação exclusiva de pacientes do grupo de risco intermediário, estudo do *MD Anderson Cancer Center*<sup>26</sup> observou que escore de Gleason 4+3 esteve associado a maiores taxas de mortalidade quando comparado ao escore de Gleason 3+4. Outro fator avaliado pelos autores foi a porcentagem de positividade nas amostras coletadas na biópsia prostática, em que pelo menos 50% de positividade era relacionado à maior tendência de falha bioquímica. A SLFB em cinco anos, para os pacientes que apresentavam uma dessas características, era de 81,6%, enquanto a taxa dos pacientes que não apresentavam nenhum desses critérios era de 96,3%. Por tratar-se de estudo retrospectivo, esse dado é apenas gerador de hipótese, necessitando de comprovação por meio de estudo prospectivo para que se avalie se os pacientes com essas características tenham realmente maior tendência a benefício do tratamento combinado.

Homens com comorbidades moderadas ou graves, como diabetes ou eventos cardiovasculares prévios, e que receberam tratamento combinado, não demonstraram o mesmo benefício de sobrevida com o tratamento hormonal combinado quando comparados aos homens que receberam RT exclusiva. De forma oposta, os pacientes com mínimas comorbidades apresentaram melhora significativa na taxa de sobrevida quando comparados ao grupo de tratamento com RT exclusiva<sup>17</sup>.

O nível de qualidade de vida é alterado com o uso do tratamento hormonal e deve ser considerado pelo paciente no momento de sua indicação, uma vez que a privação androgênica não é livre de efeitos colaterais, principalmente em pacientes com comorbidades moderadas ou graves e é possível que não haja incremento significativo nas taxas de sobrevida na mesma proporção em que ocorre queda de

qualidade de vida com uso de terapia hormonal. Efeitos como queda da libido, disfunção erétil, diminuição da massa muscular, aumento dos níveis séricos de lipídios são vistos inclusive no tratamento de curso curto de HT<sup>27,28</sup>. Esse é um ponto de grande importância, particularmente considerando a grande heterogeneidade da estratificação. Um paciente mais jovem com diversos fatores prognósticos desfavoráveis (T2, Gleason 4+3, várias amostras positivas na biópsia e PSA de 18 ng/ml, por exemplo) poderá se beneficiar mais do que um paciente idoso, com várias comorbidades médicas, T1c, Gleason 7 e PSA abaixo de 10 ng/ml, apesar de ambos serem classificados como risco intermediário. A pequena diferença entre um possível benefício do tratamento combinado contra os efeitos colaterais com possível alteração na qualidade de vida é que precisa ser avaliada criteriosamente quando da indicação de um tratamento combinado para esses pacientes.

A verdade é que, em três estudos randomizados, uma melhora significativa da SG foi alcançada com o tratamento combinado e essa evidência não pode ser simplesmente desprezada. Duas recentes publicações (*clinical guidelines*), uma do *National Institute for Health and Care Excellence* do Reino Unido<sup>29</sup> e outra da *European Society for Medical Oncology*<sup>30</sup> recomendam a combinação de RT e HT para pacientes com câncer de próstata risco intermediário como tratamento padrão.

A duração ideal do tratamento hormonal por curto período é outro motivo de discussão. Sem período definido estabelecido, em alguns estudos ela foi utilizada por três meses<sup>16,19</sup>, em outros por quatro meses<sup>20</sup> e a maioria com terapêutica por seis meses<sup>17-19</sup>. Quatro meses de tratamento hormonal apresentou melhores taxas de SG, SCE, SLFB e metástases à distância, segundo o estudo RTOG 9408<sup>20</sup>. Tratamento hormonal pelo período de seis meses demonstrou melhores taxas de SLFB, SG e SCE segundo os estudos de D'Amico et al.<sup>17,18</sup>.

Entre os estudos avaliados, o que comparou dois períodos distintos de duração de HT foi o estudo australiano (TROG 96.01)<sup>19</sup>. Os autores constataram menores taxas de metástases à distância e maior sobrevida causa específica apenas nos pacientes com tratamento combinado com hormônio por seis meses. Os pacientes do grupo de tratamento com duração por três meses não obtiveram melhora significativa nessas taxas, apesar de uma maior SG e maior SLFB terem sido observadas quando comparados aos pacientes do tratamento com RT sem HT. Mais uma vez, é importante enfatizar que, neste estudo, a maioria dos pacientes era portadora de doença classificada como de alto risco.

Os estudos analisados nesta revisão utilizaram técnicas e doses de RT consideradas fora do estado da arte atual. Vários estudos randomizados<sup>19,31,32</sup> demonstram melhor

controle bioquímico quando doses mais altas de RT são usadas, apesar de, até o momento, nenhum estudo mostrar melhora significativa da SG. As técnicas atuais da RT, como RT por intensidade modulada (IMRT), permitem o escalonamento da dose, que poderia, teoricamente, suprimir a necessidade do tratamento hormonal concomitante. Postula-se que a HT teria benefício por ser fator compensador da menor dose recebida (66-70 Gy) quando os estudos discutidos foram realizados, e que maiores doses no volume prostático poderia dispensar a necessidade do tratamento hormonal. Dados com nível 1 de evidência advindos de estudo prospectivo são aguardados após o término do protocolo RTOG 0815, atualmente em andamento. O estudo avalia pacientes classificados como risco intermediário randomizados em dois grupos: RT em dose escalonada de 79 Gy *versus* RT na mesma dose associada a seis meses de bloqueio androgênico, e que tem como objetivo principal avaliar a diferença de SG entre os dois grupos. São esperados também os resultados de dois estudos concluídos; porém ainda não publicados (Quebec PCS3 e EORTC 22991). O estudo Quebec PCS3 compara a diferença de controle bioquímico entre pacientes randomizados entre três braços: 70 Gy associado a seis meses de tratamento hormonal *versus* 76 Gy associado a seis meses de HT *versus* RT exclusiva com 76 Gy. O estudo multicêntrico EORTC 22991 avalia a influência de pacientes submetidos à HT durante seis meses e à RT em três níveis de dose: 70 Gy, 74 Gy ou 78 Gy, analisando as taxas de sobrevida livre de progressão bioquímica para cada grupo. Infelizmente, nesse último estudo, a dose de RT foi uma escolha da instituição e pacientes com risco além do intermediário eram também elegíveis. Por esses estudos incluírem quase que exclusivamente pacientes classificados com risco intermediário, com seus resultados, espera-se, em breve, elucidar a questão, ainda controversa, do valor do bloqueio androgênico de curta duração nesse grupo de pacientes.

## CONCLUSÃO

O papel do tratamento hormonal na população de pacientes com câncer de próstata de risco intermediário permanece indefinido. Até o momento, os estudos que compararam RT exclusiva com RT e HT de curta duração sugerem um benefício significativo para o uso do tratamento combinado. No entanto, a indicação da HT foi baseada em padrões antigos de tratamento, preferência médica ou extrapolação de estudos que avaliaram pacientes com diferentes características da mesma doença e tratados com técnicas antigas e menores doses de RT. Não há, até o momento, nenhum estudo prospectivo randomizado publicado que tenha avaliado o benefício do tratamento

combinado exclusivamente nos pacientes de risco intermediário. Três estudos randomizados estudam essa questão utilizando doses e técnicas modernas de RT. Os resultados desses estudos vão estabelecer o real valor da combinação de tratamento nesse grupo de pacientes.

### CONTRIBUIÇÕES

Ambos os autores participaram na concepção do artigo, análise e interpretação dos dados, bem como na redação e revisão crítica. Dr. Luis Souhami foi o responsável pela revisão final.

**Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.**

### REFERÊNCIAS

- Horwitz EM, Winter K, Hanks GE, Lawton CA, Russell AH, Machtay M. Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs. short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced prostate cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Mar 15;49(4):947-56.
- Laverdière J, Gomez JL, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Lemay M, et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam irradiation in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Jan 15;37(2):247-52.
- Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med.* 1997 Jul 31;337(5):295-300.
- Roach M, Lu J, Pilepich M, Asbell SO, Mohuidden M, Terry R, et al. Predicting survival and the role of androgen suppressive therapy (AST): Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(1):177.
- Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, et al. RTOG 92-02: A phase III trial of the use of long term total androgen suppression following neoadjuvant hormonal cyto-reduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate(abstract). *J Clin Oncol.* 2003 Nov 1;21(21):3972-8.
- Martinez AA, Demanes DJ, Galalae R, Vargas C, Bertermann H, Rodriguez R, et al. Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Aug 1;62(5):1322-31.
- Griffiths K, Eaton CL, Harper ME, Turkes A, Peeling WB. Hormonal treatment of advanced disease: some newer aspects. *Semin Oncol.* 1994 Oct;21(5):672-87.
- Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP Jr, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol.* 2002 Jan;167(1):112-6.
- Yee DS, Lowrance WT, Eastham JA, Maschino AC, Cronin AM, Rabbani F. Long-term follow-up of 3-month neoadjuvant hormone therapy before radical prostatectomy in a randomized trial. *BJU Int.* 2010 Jan;105(2):185-90.
- Debruyne FM, Witjes WP. Neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy: the European experience. *Mol Urol.* 2000 Fall;4(3):251-6;discussion 257.
- Isaacs JT, Lundmo PI, Berges R, Martikainen P, Kyprianou N, English HF. Androgen regulation of programmed death of normal and malignant prostatic cells. *J Androl.* 1992 Nov-Dec;13(6):457-64.
- Roden AC, Moser MT, Tri SD, Mercader M, Kuntz SM, Dong H, et al. Augmentation of T cell levels and responses induced by androgen deprivation. *J Immunol.* 2004 Nov 15;173(10):6098-108.
- Schmidt-Hansen M, Hoskin P, Kirkbride P, Hasler E, Bromham N. Hormone and Radiotherapy versus Hormone or Radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer: a systematic review with meta-analyses. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014 Oct;26(10):e21-46.
- Lau WK, Blute ML, Bostwick DG, Weaver AL, Sebo TJ, Zincke H. Prognostic factors for survival of patients with pathological Gleason score 7 prostate cancer: differences in outcome between primary Gleason grades 3 and 4. *J Urol.* 2001 Nov;166(5):1692-7.
- Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2009 May;181(5):1998-2006; discussion 2007-8.
- Laverdière J, Nabid A, De Bedoya LD, Ebacher A, Fortin A, Wang CS, et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol.* 2004 Mar;171(3):1137-40.
- D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Aug 18;292(7):821-7.
- D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2008 Jan 23;299(3):289-95.
- Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, et al; Trans-Tasman Radiation Oncology Group. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results

- from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005 Nov;6(11):841-50.
20. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 Jul 14;365(2):107-18.
  21. Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does  $3 + 4 = 4 + 3$ ? *J Clin Oncol.* 2009 Jul 20;27(21):3459-64.
  22. Rodrigues G, Lukka H, Warde P, Brundage M, Souhami L, Crook J, et al; Genitourinary Radiation Oncologists of Canada (GUROC). Genitourinary Radiation Oncologists of Canada (GUROC). The prostate cancer risk stratification (ProCaRS) project: recursive partitioning risk stratification analysis. *Radiother Oncol.* 2013 Nov;109(2):204-10.
  23. D'Amico AV, Renshaw AA, Cote K, Hurwitz M, Beard C, Loffredo M, et al. Impact of the percentage of positive prostate cores on prostate cancer-specific mortality for patients with low or favorable intermediate-risk disease. *J Clin Oncol.* 2004 Sep 15;22(18):3726-32.
  24. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Jun 1;41(3):491-500.
  25. Lukka H, Warde P, Pickles T, Morton G, Brundage M, Souhami L; Canadian GU Radiation Oncologist Group. Controversies in prostate cancer radiotherapy: consensus development. *Can J Urol.* 2001 Aug;8(4):1314-22.
  26. Bian SX, Kuban DA, Levy LB, Oh J, Castle KO, Pugh TJ, et al. Addition of short-term androgen deprivation therapy to dose-escalated radiation therapy improves failure-free survival for select men with intermediate-risk prostate cancer. *Ann Oncol.* 2012 Sep;23(9):2346-52.
  27. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Sep 14;294(10):1233-9.
  28. Nguyen PL, Chen MH, Beard CJ, Suh WW, Renshaw AA, Loffredo M, et al. Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in intermediate- and high-risk clinically localized prostate cancer: a postrandomization analysis by risk group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jul 15;77(4):1046-52.
  29. National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment [Internet]. London: NICE; 2014 Jan [acesso em 2015 Jun 19]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/chapter/1-recommendations>.
  30. Horwich A, Parker C, Reijke T, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24(Suppl 6):vi106-vi114.
  31. Bolla M, Maingon P, Van den Bergh F, Carrie C, Villa S, Kitsios P, et al. 3D-CRT/IMRT with/without short term androgen deprivation in localized T1b- CT2AN0M0 prostatic carcinoma (EORTC 22991). *ESTRO 33;* 2014 Apr 4-8; Viena. Belgium: ESTRO; 2014.
  32. Pollack A, Zagars GK, Antolak JA, Kuban DA, Rosen II. Prostate biopsy status and PSA nadir level as early surrogates for treatment failure: analysis of a prostate cancer randomized radiation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Nov 1;54(3):677-85.

**Abstract**

**Introduction:** The standard treatment for patients with high risk prostate cancer is the combined use of radiation therapy (RT) and hormone therapy (HT). In regards to patients stratified as intermediate risk, the use of HT associated with RT remains controversial, and its use should be carefully planned and based on available evidence. **Objective:** To critically assess results of randomized studies published in the literature that associated the use of HT of short duration with an average period of 6 months with RT in the treatment of patients with localized prostate cancer classified as intermediate risk. **Method:** Only randomized studies comparing these treatments were eligible for this review. A structured search through "PubMed" was carried out using the terms "androgen suppression therapy", "radiotherapy", "randomized trials", "phase 3 trials", "prostate cancer" and "intermediate risk". **Results:** Four randomized studies comparing RT alone to RT plus short course HT were found and selected. The majority of the trials had a mixed population of intermediate and high risk disease and did not include patients with only intermediate risk. Despite that, there appears to be a significant benefit for the combined approach regarding disease-free survival, biochemical-free survival and overall survival. **Conclusion:** The randomized studies published so far suggest improved outcomes for the group of patients receiving RT and short course HT. Data from randomized trials comparing RT alone to RT and short course HT in patients with intermediate risk only are forthcoming.

**Key words:** Prostatic Neoplasms/therapy; Radiotherapy; Hormones/therapeutic use; Combined Modality Therapy; Review

**Resumen**

**Introducción:** El tratamiento estandar de la neoplasia próstata es de alto riesgo tiene el uso combinado de la radioterapia (RT) y terapia hormonal (HT). En cuanto a los pacientes estratificados como de riesgo intermedio, el tratamiento hormonal combinado con la RT sigue siendo controversial y debe tener indicaciones prudentes y basadas en la evidencia disponible. **Objetivo:** Evaluar críticamente los resultados publicados en la literatura con el uso de hormonas por corto tiempo en un período medio de seis meses asociado a RT en el tratamiento de pacientes con neoplasia de próstata localizada y clasificada como de riesgo intermedio. **Método:** Revisión de literatura con estudios randomizados en RT y HT para pacientes con riesgo intermedio de cáncer de próstata se encontraron y se consideraron. Una búsqueda estructurada a través de "PubMed" con los términos "terapia de supresión androgénica", "radioterapia", "ensayos aleatorios", "ensayo de fase 3", "cáncer de próstata" y "riesgo intermedio" **Resultados:** Cuatro estudios randomizados comparando RT versus RT y HT a corto plazo duración fueron considerados. La mayoría de los estudios mezcla pacientes con riesgo intermedio y alto y no los separa exclusivamente por la estratificación de riesgo intermedio. Los datos, sin embargo, sugieren un beneficio significativo de la supervivencia libre de la enfermedad, supervivencia libre de progresión bioquímica y supervivencia global para el uso del tratamiento combinado. **Conclusión:** Los estudios publicados hasta la fecha mostraron una tendencia a mejores resultados para el grupo de tratamiento combinado. Se están realizando estudios aleatorios que comparan RT aislada *versus* RT asociada con la HT a corto plazo sólo los pacientes con riesgo intermedio.

**Palabras clave:** Neoplasias de la Próstata/terapia; Radioterapia; Hormonas/uso terapéutico; Terapia Combinada; Revisión