



**Há evidências de que a leuprolida
na dosagem de 3,75 mg ao mês
pode substituir outros análogos
LHRH no tratamento do
câncer da próstata?
Revisão sistemática da literatura**

Marcus Sadi
Walter José Koff
Nelson Rodrigues Netto Jr.
Ubirajara Ferreira
Otávio Clark
Antônio Carlos Lima Pompeo
Francisco Flávio Horta Bretas

Introdução	Pág. 05
Objetivo	Pág. 07
Métodos	Pág. 08
Resultados	Pág. 09
Discussão	Pág. 11
Conclusão	Pág. 12
Referências.....	Pág. 13
Autores.....	Pág. 14

Os médicos participantes do presente estudo, resultado da 18ª Reunião do COBEU, realizada em São Paulo nos dias 11 e 12 de Abril de 2008, são exclusivamente responsáveis pelo seu conteúdo.

Caro colega, visite nossa Homepage
www.CoBEU.com.br

Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Marcus Sadi [TiSBU] - Secretário

Walter José Koff [TiSBU]

Nelson Rodrigues Netto Jr. [TiSBU]

Ubirajara Ferreira [TiSBU] - Presidente

Otávio Clark [Oncologista]

Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU]

Francisco Flávio Horta Bretas [TiSBU]

O câncer da próstata é a segunda causa de morte por neoplasia maligna em homens, atrás apenas do câncer de pulmão. No ano de 2008, são estimados 186.320 casos novos de câncer da próstata nos EUA, com 28.660 óbitos pela doença⁽¹⁾.

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⁽²⁾.

Diversas abordagens terapêuticas, baseadas na supressão hormonal ou androgênica, foram descritas e algumas são largamente utilizadas atualmente no tratamento do seu estágio avançado⁽³⁾.

Em geral, a supressão androgênica leva ao controle da doença avançada em 80 a 90% dos homens, e resulta numa sobrevida livre de progressão de cerca de 12 a 33 meses⁽⁴⁾. 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 supressão química ou bloqueio hormonal com o uso de agonistas do fator liberador do hormônio

luteinizante (LHRH) e antiandrogênicos teve início na década de 80, se tornando uma alternativa à castração cirúrgica. Dados de literatura mostram que os agonistas, como a goserrelina e a leuprolida, têm eficácia similar à castração⁽²⁻⁴⁾.

Vários estudos têm sido conduzidos no sentido de identificar o melhor momento para seu início, quais as combinações mais eficazes e que vias de administração utilizar⁽³⁾.

O propósito maior de qualquer modalidade de bloqueio hormonal é alcançar níveis de testosterona abaixo de 50 ng/dL, nível este considerado de castração⁽⁵⁾. Porém, há controvérsias sobre as doses necessárias para alcançar tal objetivo. A bula brasileira de leuprolida contém informações conflitantes sobre as doses a serem usadas (doses de 3,75 mg/mês ou 7,5 mg/mês). A dose da goserrelina e de outros análogos é bem estabelecida. Diferenças importantes de custo também ocorrem: enquanto os preços de leuprolida 3,75 mg são equivalentes aos da goserrelina 3,6 mg, o uso da dose de 7,5 mg de leuprolida dobraria o dispêndio com o tratamen-

to. Adicionalmente, o custo de leuprolida 22,5 mg é também duas vezes maior que o preço da goserrelina 10,8 mg. O fator econômico torna-se ainda mais crucial se consideramos que pacientes portadores de câncer avançado da próstata podem apresentar sobrevida superior a três anos⁽¹⁾.

Alguns estudos têm questionado a eficácia de leuprolida nestas doses menores. Yri mostrou, em um estudo retrospectivo, que 10% dos pacientes não atingiram doses de castração⁽⁵⁾. Em um estudo randomizado, Tanaka⁽⁶⁾ mostrou que os índices de diminuição da testosterona são maiores nos pacientes que recebem goserrelina 3,6 mg/mês do que leuprolida na

dose de 3,75 mg/mês. Um revisão sistemática da literatura, disponível apenas como conference proceeding⁽⁷⁾, concluiu que leuprolida 3,75 mg/mês não dispõe de evidências que possam indicá-la como substituta da goserrelina.

Um estudo randomizado feito no Japão mostrou índices menores de resposta para o grupo que recebeu leuprolida 3,75 mg/mês em comparação com a dosagem de 7,5 mg/mês⁽⁸⁾. Esta diferença não foi estatisticamente significativa (49% vs 60%), talvez devido ao pequeno tamanho da amostra.

Nesta situação de incerteza clínica, uma revisão sistemática da literatura pode ajudar a dirimir a dúvida.

Avaliar se há evidência de que leuprolida na dosagem de 3,75 mg é tão eficaz quanto leuprolida de 7,5 mg e outros análogos (goserrelina, triptorrelina ou busserrelina), nas doses usuais, na castração química de homens portadores de câncer avançado da próstata.

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de determinar se leuprolida na dose de 3,75 mg/mês ou seus equivalentes de liberação lenta (11,25 mg/três meses) podem substituir com sucesso outros análogos nas doses usuais ou leuprolida na dose de 7,5 mg/mês.

Buscou-se por estudos randomizados que tivessem comparado leuprolida 3,75 mg/mês contra outros análogos ou contra a dose aprovada pelo FDA (7,5 mg/mês). Os estudos deveriam ser verdadeiramente randomizados e poderiam incluir combinações com antiandrogênicos, como a flutamida ou bicalutamida, desde que nos dois braços.

Foram excluídos aqueles que compararam as doses mensais de leuprolida com seus equivalentes trimestrais (3,75 mg/mês X 11,25 mg/3 meses e 7,5 mg/mês X 22,5 mg/3 meses).

Utilizaram-se as bases de dados do MEDLINE, LILACS e Central, além das coleções pessoais dos autores como fontes de estudos. A estratégia de busca utilizada no MEDLINE foi: (leuprolide OR leuprorelin) AND ((prostat* AND (cancer OR neoplasm*)) AND random* e na base de dados Central (leuprolide OR leuprorelin) AND prostate.

A última pesquisa bibliográfica foi realizada em 15/09/2008.

Todas as referências recuperadas pelas estratégias de busca tiveram seu título e resumos lidos por dois pesquisadores. Caso houvesse qualquer indicativo, por menor que fosse, que uma referência pudesse preencher os critérios de inclusão deste estudo, esta foi incluída numa lista de estudos selecionados. Todas as referências selecionadas tiveram o correspondente artigo original obtido. Cada um desses artigos foi lido pelos pesquisadores que avaliaram se este preenchia ou não os critérios de inclusão. Incluíram-se apenas estudos com mais de dez pacientes em cada braço.

O *end point* primário de interesse foi a proporção de pacientes atingindo níveis de castração. Adicionalmente, avaliamos também índices de resposta (em caso de doença metastática), sobrevida global e câncer-específica e sobrevida livre de progressão.

De cada estudo obtido foram extraídos os dados dos *end points* de interesse e os detalhes da metodologia, especialmente aqueles ligados a tendências.

Os resultados foram combinados em uma meta-análise, para cálculo do risco relativo entre os grupos.

Do MEDLINE obtiveram-se 125 referências, e da Central, 187. Outras 25 referências foram obtidas das coleções particulares (Figura 1, Quorum statement)⁽⁹⁾. Destas, 11 referências foram consideradas como passíveis de inclusão^(6,8,10-17). Destes 11 estudos, 3 preencheram os critérios de inclusão^(6,8,15). As razões para exclusão dos outros 8 são apresentadas na tabela 1. Em particular, o estudo de Rizzo⁽¹⁷⁾ foi excluído por sua qualidade metodológica extremamente pobre: apesar de comparar diferentes doses de leuprolida, a ran-

domização foi inadequada (pacientes no início e no final do estudo foram “direcionados” para um dos quatro braços), os grupos desbalanceados e os números de pacientes em cada braço muito diferentes.

Níveis de castração:

Este *end point* foi relatado apenas no curto prazo no estudo de Tanaka⁽⁶⁾ (4 semanas). O estudo de Akasa⁽⁸⁾ mostrou resultados idênticos para os grupos que receberam leuprolida 3,75 mg ou 7,5 mg, tanto

Figura 1: Quorum Statement

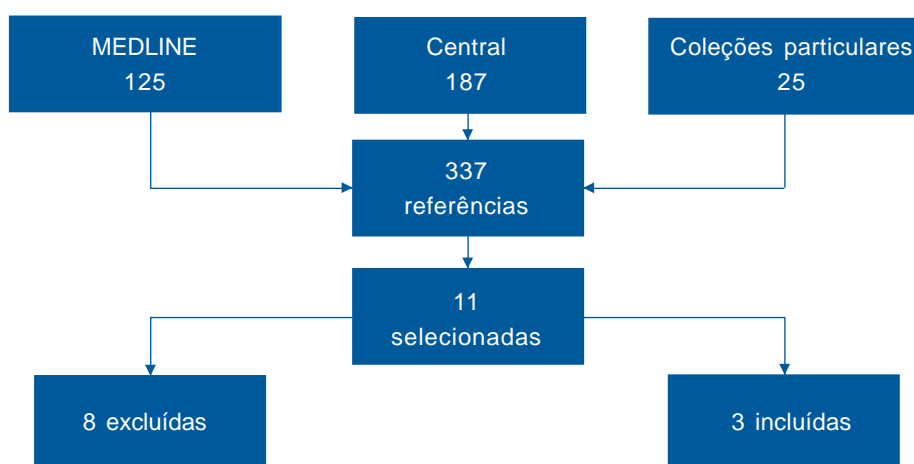


Tabela 1: Estudos excluídos

Autor	Razões exclusão
Green	Não informa doses usadas
Lepor	Não analisou <i>end points</i> clínicos
Montgomery	Não analisou <i>end points</i> clínicos
Rizzo	Qualidade metodológica insatisfatória
Stricker	Não analisou <i>end points</i> clínicos
Tsushima	Todos receberam leuprolida 3,75 mg
Williams	Não analisou <i>end points</i> clínicos
Yri	Não randomizado

RESULTADOS

em termos de velocidade de queda dos níveis de testosterona quanto em percentual de pacientes que atingiram níveis de castração.

O estudo de Kuhn⁽¹⁵⁾ mostrou maiores percentuais de queda para os pacientes que receberam triptorelina que leuprolida 3,75 mg/mês. No segundo mês, 77% dos pacientes do grupo triptorelina estavam com níveis de castração, contra 48% dos que receberam leuprolida (Tabela 2).

A metanálise (Figura 2) mostrou que os pacientes que receberam leuprolida na dose de 3,75 mg/mês têm menor chance de atingir níveis de castração (RR=0,66

IC 95%= 0,66 a 0,95; $p < 0,01$). Houve alguma heterogeneidade estatística na amostra ($I^2=32\%$).

Resposta terapêutica:

Este *end point* foi relatado apenas no estudo de Akasa⁽⁸⁾. Os resultados não foram diferentes do ponto de vista estatístico, talvez devido ao pequeno tamanho da amostra, mas a diferença foi superior a 10% entre os grupos (49% vs 60%). Não houve relato de sobrevida nem de tempo para progressão em nenhum dos estudos. Assim, não foi possível realizar a metanálise para estes *end points*.

Tabela 2: Estudos incluídos

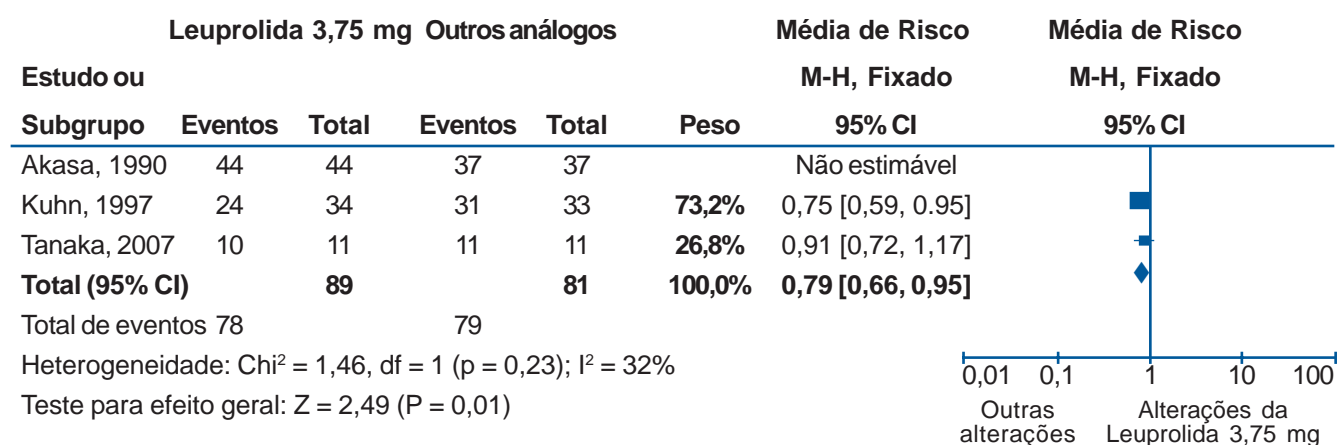
Autor	Número de pacientes	Medicação/dose mensal	Pacientes	End points
Akasa	81	Leu 3,75 mg X Leu 7,5 mg	Estágio B, C ou D	Cast, R,
Kuhn	67	Leu 3,75 mg X Tri 3,75 mg	Estágio B, C ou D	Cast
Tanaka	22	Leu 3,75 mg X Gos 3,6 mg	N/a	

Cast = Níveis de castração

R = Resposta radiológica

Leu = Leuprolida; Tri = Triptorelina; Gos = Goserelina

Figura 2: Metanálise: níveis de castração de leuprolida 3,75 mg x outros análogos



A descoberta por Matsuo e cols. da estrutura do fator de liberação do hormônio luteinizante nativo e a subsequente síntese de agonistas análogos⁽¹⁸⁾ levou à disseminação do seu uso no controle do câncer avançado da próstata. Apesar de muito úteis, tais drogas apresentam custo elevado, tornando seu emprego motivo de intensos estudos. Muito se tem discutido quando seria o momento ideal para o início da administração, qual a frequência a ser utilizada e qual a dosagem a ser empregada.

Outra questão também pertinente é se há alguma diferença, em termos de eficácia e preço, entre as diferentes dosagens dos agonistas existentes no mercado.

Esta revisão teve por objetivo avaliar se leuprolida de 3,75 mg/mês poderia substituir outros análogos ou a dose usual de leuprolida (7,5 mg/mês).

Apenas três estudos randomizados foram publicados sobre o assunto. Todos com tempo de seguimento muito curto, com pequeno número de pacientes e com resultados que não permitem afirmar que estas doses sejam intercambiáveis.

Dois destes três expressam preocupação com os resultados obtidos, os quais mostram menor eficácia de leuprolida na dose de 3,75 mg. O resultado da metanálise mostrou que os pacientes que recebem esta dose de leuprolida têm menor chance de obter níveis de castração. Este resultado foi acompanhado de alguma heterogeneidade estatística. Porém, os intervalos de confiança dos estudos individuais eram superponíveis e não havia resultados divergentes em termos de direção do efeito entre os estudos. Assim, a

análise pode ser considerada adequada.

Apesar da análise desfavorecer o uso de leuprolida 3,75 mg/mês, o tempo de seguimento dos pacientes nos estudos é muito curto e não se pode extrair nenhuma conclusão definitiva.

Não há estudo randomizado na literatura que compare o uso de leuprolida contra o padrão ouro, ou seja, a orquiectomia. Na prática clínica corriqueira este agonista é largamente utilizado, porém não há estudos analisando desfechos clínicos que pudessem servir de parâmetro de comparação com os resultados clínicos conhecidos, decorrentes da utilização da goserrelina e da orquiectomia.

Portanto, a dosagem de leuprolida de 7,5 mg e os outros análogos ainda permanecem o padrão aceitável para atingir níveis de testosterona compatíveis com castração consistente a ponto de apresentar resposta clínica efetiva. Esta é a dosagem de leuprolida recomendável e conseqüentemente seus múltiplos para aplicações com intervalos de tempo maior. Não existe evidência científica razoável para a utilização da dosagem de 3,75 mg no controle do câncer avançado da próstata, uma vez que não foram estudados comparativamente os desfechos clínicos com ambas as dosagens. A utilização da dosagem mensal de 3,75 mg de leuprolida nos casos de câncer prostático deve ser restrita a estudos clínico-experimentais.

Como proposto por Tanaka⁽⁶⁾, um estudo randomizado, com tamanho de amostra e tempo de seguimento adequados deve ser feito para avaliar esta questão.

CONCLUSÃO

Não há evidências de que leuprolida na dose de 3,75 mg/mês possa substituir outros análogos como goserrelina, triptorrelina e busserrelina ou leuprolida na dose de 7,5 mg, para o tratamento de pacientes

com câncer avançado da próstata. Os estudos publicados até o momento indicam que pode haver aumento no risco de não se atingir níveis de castração com o uso deste medicamento.

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
2. 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 May(4):i-x, 1-246, I1-36, *passim*.
3. Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2002 May-Jun;52(3):154-79.
4. Denis L, Murphy GP. Overview of phase III trials on combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993 Dec15;72(12 Suppl):3888-95.
5. Yri OE, Bjoro T, Fossa SD. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2006 Jan;49(1):54-8; discussion 8.
6. Tanaka N, Fujimoto K, Hirao Y, Shimizu K, Tsujimoto S, Samma S. Endocrine response to a single injection of goserelin 3.6 mg or leuprolide 3.75 mg in men with prostate cancer. *Arch Androl* 2007 Mar-Apr;53(2):87-90.
7. Ferreira U, Clark L, Rodrigues Netto NPRN, Sasse A, Clark O, et al. (Editors). Gosserelelina x leuprolida para o tratamento do câncer da próstata: revisão sistemática e metanálise. 30º Congresso Brasileiro de Urologia; 2005; Brasília. Sociedade Brasileira de Urologia.
8. Akaza H, Aso Y, Koiso K, Fuse H, Isurugi K, Okada K, et al. Leuprorelin acetate depot: results of a multicentre Japanese trial. TAP-144-SR Study Group. *J Int Med Res* 1990;18 Suppl 1:90-102.
9. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999 Nov 27;354(9193):1896-900.
10. Williams G, Lindsay S, Bowsher WG. Randomised crossover trial to assess the tolerability of LHRH analogue administration. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6(2):187-9.
11. Tsushima T, Nasu Y, Saika T, Maki Y, Noda M, Suyama B, et al. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Urol Int* 2001;66(3):135-9.
12. Stricker HJ. Luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in prostate cancer. *Urology* 2001 Aug;58(2 Suppl 1):24-7.
13. Montgomery BS, Borwell JP, Higgins DM. Does needle size matter? Patient experience of luteinising hormone-releasing hormone analogue injection. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8(1):66-8.
14. Lepor H. Comparison of single-agent androgen suppression for advanced prostate cancer. *Rev Urol* 2005;7 Suppl 5:S3-S12.
15. Kuhn JM, Abourachid H, Brucher P, Doutres JC, Fretin J, Jaupitre A, et al. A randomized comparison of the clinical and hormonal effects of two GnRH agonists in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 1997;32(4):397-403.
16. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, et al. Quality of life compared during pharmacological treatments and clinical monitoring for non-localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2004 May;93(7):975-9.
17. Rizzo M, Mazzei T, Mini E, Bartoletti R, Periti P. Leuprorelin acetate depot in advanced prostatic cancer: a phase II multicentre trial. *J Int Med Res* 1990;18 Suppl 1:114-25.
18. Matsuo H, Baba Y, Nair RM, Arimura A, Schally AV. Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1971 Jun 18;43(6):1334-9.

Marcus Sadi, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular de Urologia da Unisa/SP. Professor Adjunto e Livre-Docente de Urologia da Unifesp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio de 2002/2003.

Walter José Koff, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da UFRGS. Presidente da SBU, biênio de 2004/2005.

Nelson Rodrigues Netto Jr, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular e Chefe da Disciplina de Urologia da Unicamp. Presidente da SBU, biênio de 1992/1993.

Ubirajara Ferreira, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da Unicamp. Responsável pelo Setor de Uro-Oncologia do HC/Unicamp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio 2000/2001.

Otávio Clark, Oncologista Clínico, PhD

Oncologista, PhD. Especialista em Medicina Baseada em Evidências.
Diretor do Núcleo Brasileiro de Oncologia Baseada em Evidências.

Antônio Carlos Lima Pompeo, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Livre-Docente da Clínica Urológica do HC/FMUSP. Diretor do Departamento de Uro-Oncologia da SBU, biênio de 2004/2005. Professor Adjunto de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC.

Francisco Flávio Horta Bretas, Urologista [TiSBU]

Coordenador do Departamento de Urologia do Hospital Mater Dei - Belo Horizonte/MG.
Presidente da SBU - Seção MG, biênio de 2002/2003.



Editora Planmark Ltda.

Rua Basílio da Cunha, 891 - V. Mariana - São Paulo - SP - CEP 01544-001

Tel.: (11) 2061-2797 - E-mail: atendimento@editoraplanmark.com.br

© 2009 Editora Planmark Ltda. Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida,

sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da Editora Planmark Ltda.

O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição da Editora Planmark Ltda.

www.editoraplanmark.com.br

AstraZeneca do Brasil Ltda.
Rod. Raposo Tavares km 26,9
06707-000 Cotia SP Brasil
Acess Net/ SAC 0800 014 55 78
www.astrazeneca.com.br

**Esse estudo foi patrocinado pelo laboratório
AstraZeneca do Brasil.**

“Material destinado à classe médica.”

AstraZeneca 
ONCOLOGIA
Inovando pela vida.