



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Tratamento de Doentes com Carcinoma da Próstata Metastizado e Resistente à Castração com Abiraterona e Enzalutamida no CHCB - Avaliação Retrospectiva

Rui Filipe da Silva Santos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Bruno Alexandre Guerra Jorge Pereira

Co-orientador: Prof. Doutor Manuel Augusto Nunes Vicente Passos Morgado

Covilhã, Abril de 2018

“Wherever the art of medicine is loved, there is also a love of humanity”
Hipocrates

Dedicatória

Aos meus pais e família.

Agradecimentos

Ao Dr. Bruno Alexandre Jorge Pereira pela excelente orientação neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Manuel Morgado pela disponibilidade e apoio prestados desde o início deste projeto.

Ao Prof. Dr. Paulo Pereira, pela disponibilidade e apoio na compreensão da análise estatística.

À Faculdade de Ciências da Saúde pela formação.

Aos meus pais, pelos valores com que me educaram, pela dedicação, exigência e apoio incondicional.

Aos meus amigos, pelo suporte, paciência e honestidade.

A todos os que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

Muito obrigado a todos!

Resumo

Introdução: O carcinoma da próstata é a neoplasia mais comum e a terceira causa de morte por cancro no homem. Atualmente, existe uma variedade de opções disponíveis para o tratamento do carcinoma da próstata metastizado e resistente à castração (mCRPC) como é o exemplo da abiraterona e da enzalutamida, focados nesta análise.

Objetivo do estudo: Analisar as características, o tratamento e *outcomes* de pacientes com mCRPC tratados com abiraterona ou enzalutamida e correlacionar com a sobrevida livre de progressão e sobrevida média global. Averiguar a influência das variáveis idade, *score* de Gleason, duração do tratamento antineoplásico anterior e PSA no início do tratamento na resposta à terapêutica.

Metodologia: Foi realizado um estudo retrospectivo baseado em dados de um período progresso (desde a introdução destes medicamentos no hospital, 19 de Dezembro de 2013 até dia 31 de Julho de 2017) no Centro Hospitalar Cova da Beira. Foram recolhidas diversas variáveis como idade, ECOG, *score* de Gleason, existência ou não de metastização, locais de metastização, terapêuticas antineoplásicas anteriores, terapêutica associada, comorbilidades, doentes quimio-naive ou pós-quimioterapia, PSA no início do tratamento e a duração do tratamento.

Resultados: A amostra é constituída por 21 doentes com mCRPC sem quimioterapia prévia. A idade média dos doentes foi de 72,1 anos (52-90 anos). Não se verificou uma diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$), entre a abiraterona e a enzalutamida no que concerne à percentagem de doentes com redução de PSA a 6 meses $\geq 50\%$, nem na sobrevida média global (22,0 meses para a abiraterona vs não alcançado para a enzalutamida). De igual modo, não foi observada uma influência significativa ($p>0,05$) das seguintes variáveis analisadas: a) idade dos doentes na redução da PSA a 6 meses $\geq 50\%$; b) *score* de Gleason no valor médio e distribuição de valores da redução PSA (%) a 6 meses; c) tratamento antineoplásico anterior ≥ 12 meses no valor médio e distribuição de valores da redução PSA (%) a 6 meses; d) valor do PSA no início do tratamento na percentagem de doentes com redução de PSA a 6 meses $\geq 50\%$.

Conclusões: O tratamento com abiraterona ou com enzalutamida não conduziu a diferenças significativas nos *outcomes* de doentes com mCRPC sem quimioterapia prévia. Do mesmo modo, nenhuma das variáveis analisadas influenciou significativamente os resultados do tratamento.

Palavras-Chave

mCRPC, abiraterona, enzalutamida

Abstract

Background: Prostate cancer is the most common malignancy and the third leading cause of cancer death in man. Currently, there are a variety of options available for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), as is the case with abiraterone and enzalutamide, focused on this analysis.

Purpose: Analyze the characteristics, treatment and outcomes of patients receiving mCRPC treated with abiraterone or enzalutamide and correlate with progression-free survival and overall mean survival. Check the influence of the variables age, Gleason score, duration of previous antineoplastic treatment and PSA at the beginning of treatment in response to treatment.

Methodology: A retrospective study based on data from a previous period (from the introduction of these drugs in the hospital until July 31, 2017) was performed at our hospital. Several variables such as age, ECOG, Gleason score, metastatic existence or not, metastatic sites, previous antineoplastic therapies, associated therapeutics, comorbidities, chemo-naive or post-chemotherapy patients, PSA at the beginning of treatment and the duration of treatment.

Results: The sample consisted of 21 mCRPC patients without prior chemotherapy. The mean age of the patients was 72.1 years (52-90 years). There was no statistically significant difference ($p > 0.05$) between abiraterone and enzalutamide in the percentage of patients with a 6 month PSA reduction $\geq 50\%$, or overall mean survival (22.0 months for abiraterone vs not obtained for enzalutamide). Likewise, a significant influence ($p > 0.05$) of the following analyzed variables was not observed: a) patients' age at 6 month PSA reduction $\geq 50\%$; b) Gleason score in the mean value and distribution of PSA reduction (%) at 6 months; c) previous antineoplastic treatment ≥ 12 months in the mean value and distribution of PSA reduction values (%) at 6 months; d) PSA value at baseline in the proportion of patients with 6 month PSA reduction $\geq 50\%$.

Conclusions: Treatment with abiraterone or with enzalutamide did not lead to significant differences in the outcomes of patients with mCRPC without prior chemotherapy. Likewise, none of the analyzed variables significantly influenced treatment outcomes.

Keywords

mCRPC, abiraterone, enzalutamide

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Palavras-chave	vi
Abstract	vii
Keywords	viii
Lista de Gráficos	xi
Lista de Tabelas	xii
Lista de acrónimos e siglas	xiv
1. Introdução	1
1.1 Hipóteses em estudo	4
1.2 Objetivos do estudo	4
2. Metodologia	
2.1 Tipo de estudo	6
2.2 Amostra	6
2.3 Critérios de inclusão	6
2.4 Critérios de exclusão	6
2.5 Variáveis	7
2.6 Análise Estatística	7
3. Resultados	
3.1 Caracterização dos Doentes	9
3.1.1 Avaliação do Doente	9
3.1.2 Tipo de metastização	11
3.1.3 Tratamento	12
3.1.4 PSA, Duração do Tratamento e Óbito	13
3.1.5 Resumo	17
3.2 Hipóteses e Objetivos	
3.2.1 Hipótese Primária: Sobrevida livre de progressão maior em doentes com mCPRC tratados com abiraterona ou em doentes tratados com enzalutamida?	18
3.2.2 Hipótese Secundária: A resposta ao tratamento do mCPRC está relacionada com a idade (<65/≥65)?	19
3.2.3 Hipótese Secundária: A resposta ao tratamento do mCPRC está relacionada com o <i>score</i> de Gleason (<8/≥8)?	21
3.2.4 Hipótese Secundária: A resposta ao tratamento do mCPRC está relacionada com a duração do tratamento hormonal primário (<12/≥12 meses de terapêutica hormonal antes do tratamento)?	22

3.2.5	Hipótese Secundária: A resposta ao tratamento do mCPRC está relacionada com o PSA no início do tratamento (PSA <80/≥80)?	23
3.2.6	Hipótese Secundária: A resposta ao tratamento do mCPRC está relacionada com a ocorrência de óbito?	24
3.3	Curvas de Kaplan-Meier	
3.3.1	Sobrevivência livre de progressão	27
3.3.2	Sobrevivência Global	30
4.	Discussão	33
4.1	Limitações	36
4.2	Ponto forte do estudo	36
5.	Conclusões	37
6.	Bibliografia	39
7.	Anexos	
7.1	Anexo 1 - Autorização do Conselho de Administração do CHCB	42
7.2	Anexo 2 - Certificado de Apresentação no 1º Simpósio de Urologia Oncológica	43

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Idade no início do tratamento - Histograma	9
Gráfico 2: <i>Score</i> de Gleason no início do tratamento	10
Gráfico 3: Tipo de metastização	11
Gráfico 4: PSA no início do tratamento - Histograma	13
Gráfico 5: PSA aos 6 meses - Histograma	14
Gráfico 6: Redução PSA (%) a 6 meses - Histograma	15
Gráfico 7: Duração do tratamento - Histograma	16
Gráfico 8: Redução do PSA aos 6 meses em cada um dos fármacos	19
Gráfico 9: Relação entre a redução do PSA a 6 meses e os dois grupos de idade	20
Gráfico 10: Relação entre a redução do PSA a 6 meses e os dois grupos de ocorrência de óbito	25
Gráfico 11: Curva de Kaplan-Meier - Taxa de Sobrevida Livre de Progressão	28
Gráfico 12: Relação entre a ocorrência de óbito e os dois grupos sujeitos aos dois tratamentos	30
Gráfico 13: Curva de Kaplan-Meier - Taxa de Sobrevida Global	31

Lista de Tabelas

Tabela 1: Idade no início do tratamento	9
Tabela 2: Idade no início do tratamento por subgrupo	10
Tabela 3: <i>Score</i> de Gleason no início do tratamento (6 valores omissos)	10
Tabela 4: <i>Score</i> de Gleason no início do tratamento por subgrupos (6 valores omissos)	11
Tabela 5: Avaliação do doente - resumo	11
Tabela 6: Tipo de metastização	11
Tabela 7: Duração do tratamento com terapêuticas hormonais primárias	12
Tabela 8: Distribuição dos doentes por cada tratamento	12
Tabela 9: Terapêutica concomitante (1 valor omissos)	13
Tabela 10: Tratamento	13
Tabela 11: PSA no início do tratamento	13
Tabela 12: PSA aos 6 meses	14
Tabela 13: Redução PSA (%) a 6 meses	14
Tabela 14: Redução PSA aos 6 meses	15
Tabela 15: Duração do tratamento	15
Tabela 16: Óbito	16
Tabela 17: Caracterização do doente (resumo N=21)	17
Tabela 18: PSA, Duração do tratamento e Óbito (resumo N=24)	17
Tabela 19: Estatística descritiva e Teste t para a média da “Redução PSA (%) a 6 meses” nos dois grupos de tratamentos	18
Tabela 20: Redução do PSA aos 6 meses para a terapêutica com abiraterona versus terapêutica com enzalutamida	18
Tabela 21: Estatística descritiva e Teste t para a média da “Redução PSA (%) a 6 meses” nos dois grupos de idade	20
Tabela 22: Relação entre a redução do PSA a 6 meses e os dois grupos de idade	20
Tabela 23: Estatística descritiva e Teste t para a média da “Redução PSA (%) a 6 meses” nos dois grupos de <i>score</i> de Gleason	21
Tabela 24: Relação entre a redução do PSA a 6 meses e os dois grupos de <i>score</i> de Gleason	21
Tabela 25: Estatística descritiva e Teste t para a média da “Redução PSA (%) a 6 meses” nos dois grupos de tratamento hormonal primário	22
Tabela 26: Relação entre a redução do PSA a 6 meses e os dois grupos de tratamento hormonal primário	22
Tabela 27: Estatística descritiva e Teste t para a média da “Redução PSA (%) a 6 meses” nos dois grupos de PSA no início do tratamento	23
Tabela 28: Relação entre a redução do PSA a 6 meses e os dois grupos de PSA no início do tratamento	24

Tabela 29: Estatística descritiva e Teste t para a média da “Redução PSA (%) a 6 meses” nos dois grupos de ocorrência de óbito	24
Tabela 30: Relação entre a redução do PSA a 6 meses e os dois grupos de ocorrência de óbito	25
Tabela 31: Relação entre a redução do PSA a 6 meses e os dois grupos sujeitos aos dois tratamentos	27
Tabela 32: Resumo	28
Tabela 33: Sobrevida livre de progressão - Quadro resumo para a média (em meses)	29
Tabela 34: Sobrevida livre de progressão - Quadro resumo para a mediana (em meses)	29
Tabela 35: Teste de igualdade de distribuições de sobrevida livre de progressão para os dois tratamentos	29
Tabela 36: Relação entre a ocorrência de óbito e os dois grupos sujeitos aos dois tratamentos	30
Tabela 37: Resumo	31
Tabela 38: Sobrevida Global - Quadro resumo para a média (em meses)	32
Tabela 39: Sobrevida Global - Quadro resumo para a mediana (em meses)	32
Tabela 40: Teste de igualdade de distribuições de sobrevida livre de progressão para os dois tratamentos	32
Tabela 41: Teste de igualdade de distribuições de sobrevida global para os dois tratamentos.	32

Lista de acrónimos e siglas

mCRPC	Carcinoma prostático metastizado e resistente à castração
PSA	Antígeno específico da próstata
FDA	U. S. Food and Drug Administration
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status

1. Introdução

A importância histórica, médica e social do carcinoma da próstata transcende a frieza dos números, que o quantificam como a neoplasia mais comum e a terceira causa de morte por cancro no homem tanto em Portugal como na Europa, apenas atrás da neoplasia do pulmão e do cólon. (1) Estima-se que uma percentagem superior a 40% dos indivíduos diagnosticados com este tumor desenvolva doença metastática. (2)

Fruto das consequências tanto da doença em si como do próprio tratamento, a exemplo disso a disfunção erétil e a incontinência urinária, o carcinoma da próstata provoca “remodelações” na construção da identidade masculina de uma forma tão explícita despertando sentimentos de angústia e medo profundos nos indivíduos atingidos por esta patologia. (3)

Atualmente, ressaltam dois “paradigmas” quanto a este tema. Por um lado, a utilização de meios disponíveis para alcançar um diagnóstico precoce e, por outro, o empenho a que se assiste no mundo da investigação na procura de terapêuticas efetivas da doença avançada.

Já no tempo das experiências de John Hunter no séc. XVIII era conhecida a dependência hormonal da próstata (4), ou seja, não ocorre carcinoma da próstata na ausência de estimulação androgénica. Durante a embriogénese é necessária a ação dos androgénios para o desenvolvimento da glândula próstática e esta não aumenta de tamanho em homens portadores de mutações que afetem a função do recetor dos androgénios ou da 5 α -redutase. (5)

Charles Brenton Huggins abordou o tratamento hormonal do carcinoma da próstata tendo-se apercebido de duas grandes limitações:

- o carácter transitório da resposta tumoral à manipulação hormonal;
- insuficiência de elementos fiáveis, laboratoriais ou outros, para avaliar corretamente a indicação bem como a resposta à terapêutica. (6)

A eficácia da ablação androgénica na terapêutica do carcinoma da próstata metastizado permitiu a Huggins (e a Hodges) demonstrar, por um lado uma evolução clínica favorável como a recuperação do peso e apetite e a diminuição da dor e, por outro uma comprovação a nível de parâmetros bioquímicos. Para além disso, ele apercebeu-se que a diminuição dos androgénios para níveis muito baixos levaria a sintomas graves de afrontamentos “hot flushes”, um sinal de bom prognóstico. (7)

O tratamento *gold-standard* da doença metastática consiste na privação de androgénios (2) utilizando análogos ou antagonistas LHRH (hormona de libertação da hormona luteinizante) e anti-androgénicos de forma individual ou em conjunto, com intuito de alcançar o bloqueio androgénico parcial ou total, devido à reconhecida dependência hormonal deste tumor. No entanto, regra geral, a doença progride reiteradamente para uma fase refratária a estes agentes hormonais, uma fase de resistência à castração com progressão da doença apesar de os níveis de testosterona se manterem baixos (<50 ng/ml) (8), normalmente após 12-18 meses do seu início. (2)

Perante este cenário o tratamento é geralmente paliativo e o curso da doença está geralmente associado a grande morbilidade. A maior parte dos doentes refere dor intensa decorrente da metastização óssea, o tipo mais comum de lesões secundárias associadas a este tumor.

Nos princípios do séc. XXI, para além da demonstração da eficácia da quimioterapia no aumento da sobrevivência na doença “hormono-independente”, foi possível chegar à conclusão que a progressão tumoral após a castração não traduzia necessariamente hormono-independência, fosse por amplificação genética/mutação dos recetores, fosse por produção de androgénios pelo próprio tumor. (9) Até ser aprovado o primeiro fármaco - docetaxel - as opções terapêuticas eram escassas. (2)

Na última década, tem sido objecto de investigação o desenvolvimento de novas terapêuticas para o mCPRC com a evidência gradual de que este mantinha um certo grau de sensibilidade aos androgénios clinicamente relevante. Perante isto, despontou uma necessidade em otimizar estratégias terapêuticas no sentido de reduzir, de uma forma ainda mais acentuada, a actividade androgénica, com o intuito de controlar a doença e prevenir a sua progressão. Sabe-se que a produção dos androgénios processa-se na sua grande maioria nas células de Leydig testiculares e, em menor grau, nas glândulas supra-renais. Nos doentes com mCRPC, foi, no entanto, comprovada a capacidade de produção intrácrina de androgénios pela neoplasia promovendo um “micro-ambiente” responsável pelo escape hormonal (2, 10).

Portanto, a via de sinalização dos recetores androgénicos mantêm-se como alvo fundamental desta neoplasia em vários aspetos como exemplo na sua génese e desenvolvimento e na fase de resistência à castração. (9)

Atualmente, existem uma variedade de opções disponíveis para o tratamento do mCRPC como é o exemplo da abiraterona e a enzalutamida, focados nesta análise.

A CYP17A emergiu como novo “target” de novos agentes terapêuticos, devido ao seu papel primordial na produção de androgénios quer a nível fisiológico quer a nível neoplásico. A

abiraterona, aprovada pela FDA em 2011, atua como um inibidor seletivo irreversível da atividade da hidroxilase e liase deste citocromo, inibindo a síntese de androgénios nas três fontes (testículos, suprarrenais e tumoral) (11).

Em 2012, a FDA aprovou a utilização de um novo agente para o tratamento do mCRPC, a enzalutamida. É um antagonista do recetor dos androgénios, que demonstrou, em estudos pré-clínicos, ser capaz de impedir a translocação nuclear do complexo recetor-androgénio e subsequente ligação ao DNA. (2) Os principais efeitos adversos relacionados com a toma deste fármaco e que necessitam de monitorização regular são: convulsões, “hot flushes”, fadiga, diarreia e cefaleias. (12)

Os resultados promissores relativos a estes fármacos traduzem-se não apenas na sua utilização em doentes previamente sujeitos a quimioterapia com docetaxel, como também em esquemas pré-quimioterapêuticos (2).

A eficácia da abiraterona foi amplamente demonstrada no estudo COU-AA-301, cuja amostra consistia numa população de 1195 indivíduos de 13 países diferentes previamente tratados com docetaxel e que foram selecionados aleatoriamente em dois grupos - acetato de abiraterona e prednisolona versus placebo e prednisolona. Depois de um seguimento de 20,2 meses, no grupo que recebeu abiraterona verificou-se um benefício na sobrevida global de 15,8 meses [IC 95% 14,8 - 17,0] versus 11,2 meses [IC 95% 10,4 - 13,1] - ($p < 0,0001$), o que provou a sua eficácia em prolongar a sobrevivência dos doentes com mCRPC que progrediram após o tratamento com docetaxel. (2, 13)

No ensaio COU-AA-302, 1088 homens assintomáticos ou minimamente sintomáticos não expostos a quimioterapia foram randomizados em dois grupos - abiraterona e prednisolona versus placebo e prednisolona. Neste estudo, após um seguimento médio de 49,2 meses, verificou-se uma diferença significativa na sobrevida livre de progressão entre os dois grupos: 34,7 meses [IC 95% 32,7 - 36,8] para o grupo tratado com abiraterona e 30,3 meses [IC 95% 28,7 - 33,3] - ($p < 0,0033$) para o grupo placebo. (2, 14)

O ensaio AFFIRM foi concebido para comparar a eficácia e segurança da enzalutamida versus placebo em 1199 doentes com mCRPC previamente sujeitos a quimioterapia com docetaxel. Este estudo foi interrompido precocemente, quando se verificou um benefício significativo na sobrevida global no grupo tratado com enzalutamida de 18,4 meses [IC 95% 17,3 - 19,5] versus grupo placebo 13,6 meses [IC 95% 11,3 - 15,8] - ($p < 0,001$). A superioridade da enzalutamida em relação ao placebo foi demonstrada em relação a todos os *endpoints* secundários: a proporção de pacientes com redução do PSA em 50% ou mais (54% versus 2%, $p < 0,001$), a taxa de resposta à qualidade de vida (43% versus 18%, $p < 0,001$), o tempo de progressão do PSA (8,3 meses versus 3,0 meses, $p < 0,001$), a sobrevida livre de progressão radiográfica (8,3 meses

versus 2,9 meses, $p < 0,001$) e o tempo até ao primeiro evento ósseo (16,7 meses versus 13,3 meses, $p < 0,001$). As taxas de fadiga, diarreia e “hot flushes” foram maiores no grupo tratado com enzalutamida e as convulsões foram relatadas em cinco pacientes (0,6%) dos que receberam tratamento com este fármaco. (2, 15)

No estudo PREVAIL avaliou-se a utilidade da enzalutamida em 1717 doentes com mCRPC não sujeitos a quimioterapia. Nesta análise, a taxa de sobrevida livre de progressão radiográfica foi de 20,0 meses [IC 95% 18,9-22,1] entre os pacientes tratados com enzalutamida, em comparação com 5,4 meses [IC 95% 4,1-5,6] entre os pacientes que receberam placebo, ($p < 0,001$). A sobrevida média global foi estimada em 35,3 meses [IC 95% 32,2 - ainda não alcançado] no grupo tratado com enzalutamida e 31,3 meses [IC 95% 28,8 - 34,2] no grupo placebo, ($p < 0,001$). O agente terapêutico em questão diminuiu significativamente o risco de progressão radiográfica e morte e atrasou o início da quimioterapia em homens com mCRPC. (16)

1.1. Hipóteses a testar

Hipótese Primária

- Sobrevida livre de progressão maior em doentes com mCRPC tratados com abiraterona ou em doentes tratados com enzalutamida?

Hipóteses Secundárias

- A resposta ao tratamento do mCRPC está relacionada com a idade ($<65/\geq 65$)?
- A resposta ao tratamento do mCRPC está relacionada com o *score* de Gleason ($<8/\geq 8$)?
- A resposta ao tratamento do mCRPC está relacionada com a duração do tratamento antineoplásico anterior ($<12/\geq 12$ meses de terapêutica hormonal antes do tratamento)?
- A resposta ao tratamento do mCRPC está relacionada com o PSA no início do tratamento (PSA médio ou $<80 / \geq 80$)?
- A resposta ao tratamento do mCRPC está relacionada com a ocorrência de óbito?

1.2. Objetivos do estudo

Objetivos primários

- Documentar características, tratamento e outcomes de 23 pacientes com mCRPC tratados com abiraterona e enzalutamida.
- Correlacionar a sobrevida livre de progressão nos doentes com mCRPC tratados com abiraterona com os doentes tratados com a enzalutamida.

Objetivos secundários

- Analisar a resposta ao tratamento do mCRPC em doentes com <65 e ≥65 anos.
- Analisar a resposta ao tratamento do mCRPC em doentes com *score* de Gleason <8 e ≥8.
- Analisar a resposta ao tratamento do mCRPC em doentes com duração do tratamento hormonal primário <12 e ≥12 meses.
- Analisar a resposta ao tratamento do mCRPC em doentes com PSA no início do tratamento <80 e ≥80.

2. Metodologia

2.1. Tipo de Estudo

É um estudo observacional, comparativo, retrospectivo, longitudinal e analítico. Trata-se de uma análise observacional uma vez que os dados são recolhidos sem intervenção ou modificação por parte do investigador. A sua classificação como um estudo comparativo deve-se ao facto de se tratar de uma investigação que procura comparar dois fármacos no tratamento de doentes com mCRPC.

É ainda considerado um estudo retrospectivo uma vez que é baseado em dados de um período progressivo (até dia 31 de Julho de 2017).

Por fim, diz-se longitudinal e analítico pois tem como objetivo analisar possíveis correlações entre as variáveis em estudo.

2.2. Amostra

Neste estudo, a população alvo utilizada foram os doentes com o diagnóstico clínico de mCRPC no CHCB, desde a introdução destes medicamentos no hospital, 19 de Dezembro de 2013 até dia 31 de Julho de 2017. Como tal, analisámos 23 doentes com mCRPC sendo que 1 doente foi excluído por falta de acompanhamento após o começo da terapêutica e 1 doente foi eliminado por ter efetuado terapêutica após quimioterapia.

2.3. Critérios de inclusão

- Indivíduo do sexo masculino com diagnóstico clínico de mCRPC.
- Submetido a terapêutica alvo com abiraterona e/ou enzalutamida.
- Quimioterapia-naive (não foram expostos a nenhum regime de quimioterapia prévia ao tratamento).
- Seguido em consulta no CHCB no mínimo durante 6 meses.
- Ocorrência até 31 de Julho de 2017.

2.4. Critérios de exclusão

- Seguimento inferior a 6 meses.
- Pós-quimioterapia.

2.5. Variáveis

- Idade no início do tratamento
 - ≤ 65 anos
 - >65 anos
- ECOG
 - 0
 - 1
- Score de Gleason
 - 6 (3+3)
 - 7 (3+4) e (4+3)
 - 8 (4+4)
 - 9 (4+5) e (5+4)
 - 10 (5+5)
- Tipo de Metastização
 - Ganglionar
 - Óssea
 - Pulmonar
 - Hepática
 - Outra
- Tratamento hormonal antineoplásico
 - Bloqueadores dos recetores de androgénios: Bicalutamida
 - Agonistas LHRH: Leuprorelina
- Duração do tratamento hormonal primário
 - <12 meses
 - ≥ 12 meses
- Comorbilidades
 - Terapêutica concomitante
- PSA no início do tratamento e nos 6 meses seguintes
- Duração do tratamento

2.6. Análise estatística

Com a finalidade de proceder à análise dos dados recolhidos recorreu-se aos *softwares Microsoft Office Excel 2010 e Software Statistical Package for the Social Sciences versão 22.0.*

Os testes utilizados para comparar as diversas variáveis foram: teste t de Student, teste qui-quadrado e teste exato de Fisher.

A análise de sobrevivência de Kaplan-Meier é um procedimento descritivo para estudar a distribuição de variáveis relacionadas com acontecimentos no tempo. Há muitas situações para as quais se pode estudar a distribuição de tempos entre dois eventos, como o tempo que medeia entre o diagnóstico e o início de progressão da doença ou o tempo que medeia entre o diagnóstico e a ocorrência do óbito. Porém, este tipo de dados normalmente inclui alguns casos “censurados”.

Casos “censurados” são casos para os quais o segundo evento não pode ser registado (p.ex., porque o doente deixou de ser acompanhado na consulta ou porque morreu de uma causa diferente da que estava a ser estudada). O procedimento de Kaplan-Meier é um método de determinação de modelos para acontecimentos relacionados com o tempo na presença de casos “censurados”. O modelo de Kaplan-Meier baseia-se na estimativa de probabilidades condicionais para cada momento no tempo quando ocorre um acontecimento por forma a calcular a taxa de sobrevivência para cada momento no tempo.

3. Resultados

3.1. Caracterização dos Doentes

A amostra é constituída por 21 doentes. Três destes doentes submeteram-se aos dois tratamentos em análise, com abiraterona e com enzalutamida. Por esse motivo, na caracterização da amostra, teremos 21 casos que correspondem aos 21 doentes em análise, mas no estudo dos objetivos e hipóteses, a amostra será constituída por 24 elementos, pois os dados dos três destes doentes que se submeteram aos dois tratamentos em análise serão duplicados para cada um dos tratamentos.

A análise apresentada neste ponto permite estudar o objetivo primário de:

- Documentar características, tratamento e outcomes de 21 pacientes com mCRPC tratados com abiraterona e enzalutamida.

3.1.1. Avaliação do doente

Tabela 1: Idade no início do tratamento

	N	Média	Desvio Padrão	Coef. Variação	Mínimo	Máximo
Idade no início do tratamento	21	72,1	10,0	14%	52	90

Na amostra, a idade apresenta um valor médio de 72,1 anos, com uma dispersão de valores de 14%, sendo o valor mínimo de 52 anos e o máximo de 90 anos. No histograma seguinte, ilustra-se a distribuição de valores da idade.

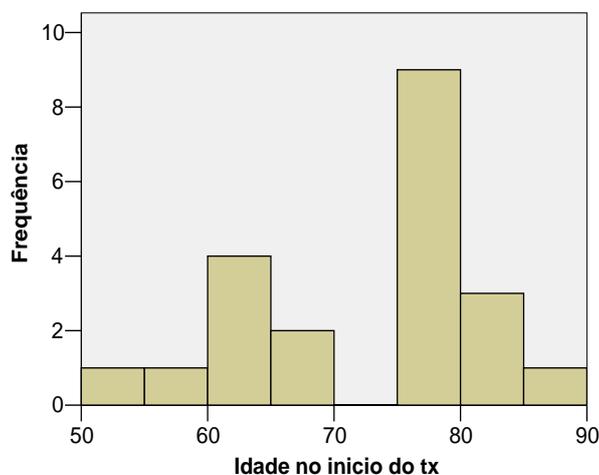


Gráfico 1: Idade no início do tratamento - Histograma

Pode observar-se que a distribuição de valores das idades se verifica principalmente entre 60 e 70 anos e entre 75 e 80 anos. A idade foi recodificada em duas categorias, de acordo com os valores da seguinte tabela.

Tabela 2: Idade no início do tratamento por subgrupo

	Frequência	Percentagem
≤65	8	38,1
>65	13	61,9
Total	21	100

Na amostra, 62% apresentam idade superior a 65 anos e os restantes 38% apresentam idade até 65 anos.

Na amostra, todos os doentes (n=6) apresentam ECOG 0-1 no início do tratamento registado no processo clínico.

Tabela 3: Score de Gleason no início do tratamento (6 valores omissos)

	Frequência	Percentagem
6	4	26,7
7 (3+4)	2	13,3
7 (4+3)	1	6,7
8	4	26,7
9 (4+5)	2	13,3
9 (5+4)	1	6,7
10	1	6,7
Total	15	100,0

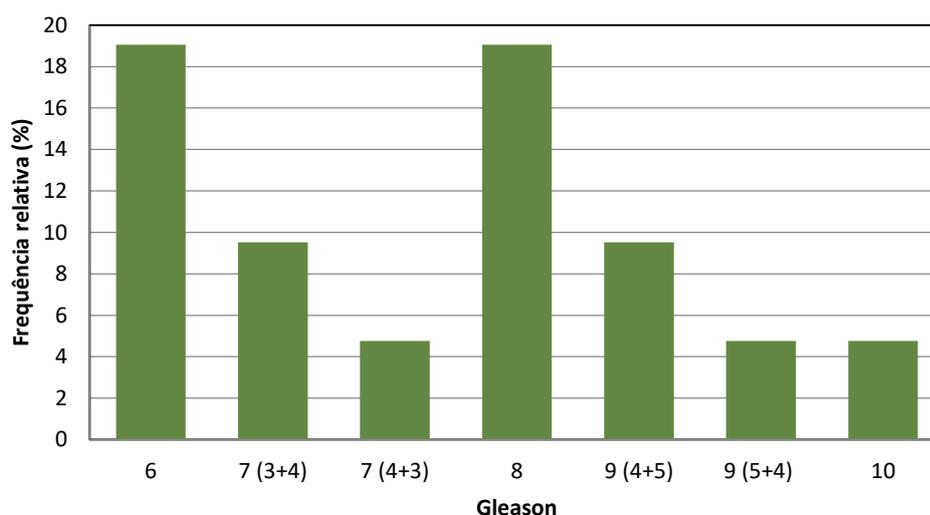


Gráfico 2: Score de Gleason no início do tratamento

Na amostra, para os doentes com dados recolhidos, os valores de Gleason mais observados são “6” e “8” com 27% cada, seguidos dos valores “7” e “9” com 20% cada, verificando-se ainda 7% (um doente) com o valor “10”.

Os valores de Gleason foram recodificados em duas categorias, de acordo com a seguinte tabela.

Tabela 4: Score de Gleason no início do tratamento por subgrupos (6 valores omissos)

	Frequência	Percentagem
<8	7	46,7
≥8	8	53,3
Total	15	100,0

Na amostra, para os doentes com dados recolhidos, 47% apresentam valores de Gleason inferiores a “8” e os restantes 53% apresentam valores de Gleason iguais ou superiores a “8”.

Tabela 5: Avaliação do Doente - resumo

		Frequência	Percentagem
Idade	≤65	8	38,1
	>65	13	61,9
Gleason	<8	7	46,7
	≥8	8	53,3
Total		21	100,0

3.1.2. Tipo de Metastização

Tabela 6: Tipo de metastização

	Não		Sim	
	N	%	N	%
Ganglionar	10	47,6%	11	52,4%
Óssea	5	23,8%	16	76,2%
Hepática	20	95,2%	1	4,8%
Pulmonar	19	90,5%	2	9,5%
Outras	19	90,5%	2	9,5%

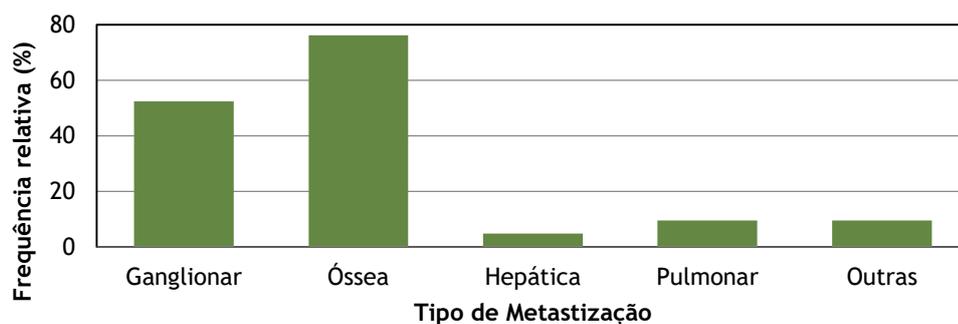


Gráfico 3: Tipo de metastização

Na amostra, quanto ao tipo de metastização, 76% dos doentes apresentam metastização óssea, 52% ganglionar, 9,5% pulmonar, 5,8% (um doente) hepática, verificando-se 9,5% com outra metastização, sendo que para um dos casos é especificado metastização “cerebral, ptose”.

3.1.3. Tratamento

Tabela 7: Duração do tratamento com terapêuticas hormonais primárias

	Frequência	Percentagem
<12 meses	1	4,8
≥12 meses	20	95,2
Total	21	100,0

Na amostra, 95% apresentam pelo menos 12 meses de tratamento com terapêuticas hormonais primárias e apenas um doente (5%) apresenta menos de 12 meses.

Tabela 8: Distribuição dos doentes por cada tratamento

	Frequência	Percentagem
Abiraterona	7	33,3
Enzalutamida	11	52,4
Abiraterona e Enzalutamida	3	14,3
Total	21	100,0

Na amostra, 53% fizeram tratamento com Abiraterona, 33% fizeram tratamento com Enzalutamida e 14% fizeram tratamento com ambos os fármacos.

Relativamente às comorbilidades, para cinco dos doentes (24%) não são referidas comorbilidades e os restantes apresentavam antecedentes de:

- Hipertensão arterial, Fibrilhação auricular, Cardiopatia isquémica e Insuficiência cardíaca
- Anticoagulação
- Trombose venosa profunda
- Diabetes mellitus tipo 2, Dislipidemia e Hiperuricemia
- Anemia
- Doença renal crónica
- Espondilite anquilosante e Uveíte
- Úlcera gástrica, Gastrite atrófica e Pólipos do cólon
- Esplenectomia por transtorno hematológico e Nefrectomia radical
- Antecedentes de osteomielite
- Osteonecrose da mandíbula secundária ao ácido zoledrónico
- Depressão

Tabela 9: Terapêutica concomitante (1 valor omissivo)

	Frequência	Porcentagem
Não	4	20,0
Sim	16	80,0
Total	20	100,0

Na amostra, 80% dos doentes apresentam terapêutica concomitante.

3.1.4. PSA, Duração do Tratamento e Óbito

Tal como explicado anteriormente, a amostra agora analisada é constituída por 24 elementos, pois os dados de três doentes que se submeteram aos dois tratamentos em análise serão duplicados para cada um dos tratamentos, uma vez que os resultados da resposta ao tratamento foram obtidos separadamente para cada um dos tratamentos.

Tabela 10: Tratamento

	Frequência	Porcentagem
Abiraterona	10	41,7
Enzalutamida	14	58,3
Total	24	100,0

Na amostra dos casos agora em análise, 58% foram tratados com Enzalutamida e os restantes 42% foram tratados com Abiraterona.

Tabela 11: PSA no início do tratamento

	N	Média	Desvio Padrão	Coef. Variação	Mínimo	Máximo
PSA no início do tratamento	24	209,8	463,8	221%	0,16	1748,00

Na amostra, o PSA no início do tratamento apresenta um valor médio de 209,8 ng/mL, com uma dispersão de valores de 221%, sendo o valor mínimo de 0,16 ng/mL e o máximo de 1748 ng/mL. No histograma seguinte, ilustra-se a distribuição de valores do PSA no início do tratamento.

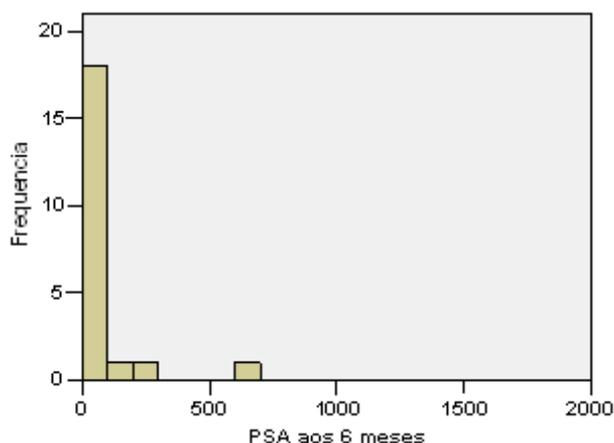


Gráfico 4: PSA no início do tratamento - Histograma

Pode observar-se que a distribuição de valores do PSA no início do tratamento se verifica principalmente entre 0 e 200 e que os valores acima de 300 são considerados *outliers* (casos extremos fora da distribuição normal de valores).

Tabela 12: PSA aos 6 meses

	N	Média	Desvio Padrão	Coef. Variação	Mínimo	Máximo
PSA aos 6 meses	21	60,6	149,5	247%	0,00	666,70

Na amostra, o PSA aos 6 meses apresenta um valor médio de 60,6 ng/mL, com uma dispersão de valores de 247%, sendo o valor mínimo de 0,00 ng/mL e o máximo de 666,7 ng/mL. Note-se que apenas existem medidas destes valores para 21 das 24 observações iniciais. No histograma seguinte, ilustra-se a distribuição de valores do PSA aos 6 meses.

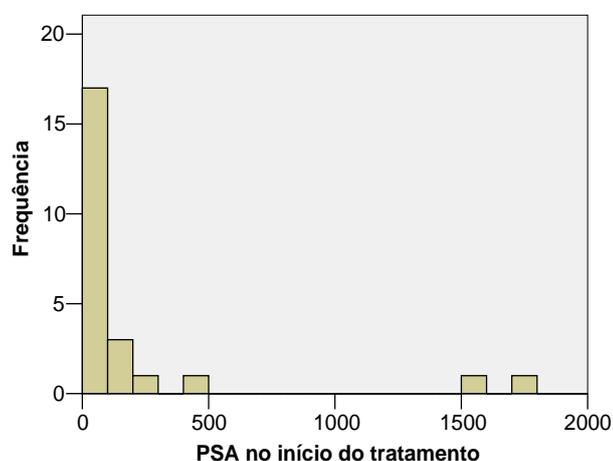


Gráfico 5: PSA aos 6 meses - Histograma

Pode observar-se que a distribuição de valores do PSA aos 6 meses se verifica principalmente entre 0 e 50 e que os valores acima de 100 são considerados *outliers*.

Tabela 13: Redução PSA (%) aos 6 meses

	N	Média	Desvio Padrão	Coef. Variação	Mínimo	Máximo
Redução PSA (%)	21	52,4	53,7	103%	-102,47	100,00

Na amostra, a Redução de PSA (%) aos 6 meses apresenta um valor médio de 52,4%, com uma dispersão de valores de 103%, sendo o valor mínimo de -102,47% e o máximo de 100%. Também aqui apenas se verificam medidas para as 21 observações anteriormente referidas. No histograma seguinte, ilustra-se a distribuição de valores da Redução PSA (%) a 6 meses.

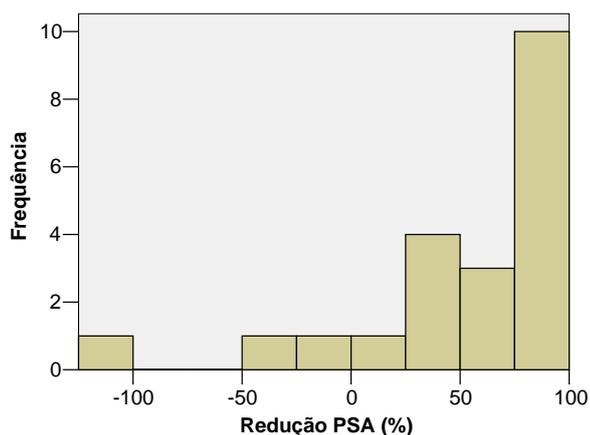


Gráfico 6: Redução PSA (%) a 6 meses - Histograma

Pode observar-se que a distribuição de valores da Redução PSA (%) se verifica principalmente entre 25% e 100% e que o valor abaixo de -50% é considerado *outlier*.

Tabela 14: Redução PSA aos 6 meses

	Frequência	Porcentagem
<50%	8	38,1
≥50%	13	61,9
Total	21	100,0

Na amostra dos casos em análise, para 62% ocorreu uma redução do valor do PSA igual ou superior a 50%, e para os restantes 38% ocorreu uma redução do valor do PSA inferior a 50%. A redução do PSA inferior a 50% poderá ser um fator de prognóstico em relação à duração de resposta ao fármaco.

Tabela 15: Duração do tratamento

	N	Média	Desvio Padrão	Coef. Variação	Mínimo	Máximo
Duração do Tratamento (meses)	24	13,9	9,4	68%	1	35

Na amostra, a duração do tratamento apresenta um valor médio de 13,9 meses, com uma dispersão de valores de 68%, sendo o valor mínimo de 1 mês e o máximo de 35 meses. No histograma seguinte, ilustra-se a distribuição de valores da duração do tratamento.

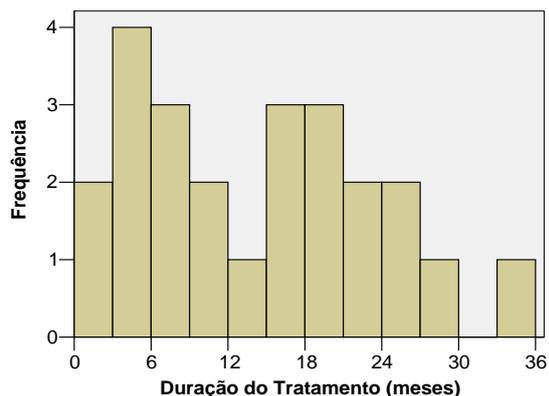


Gráfico 7: Duração do tratamento - Histograma

Pode observar-se que a distribuição de valores da duração do tratamento se distribui de forma relativamente uniforme até aos 27 meses.

Na amostra, o *follow-up* médio (tempo médio de seguimento dos doentes incluídos no estudo) apresenta um valor médio de 16,3 meses, sendo o valor mínimo de 1 mês e o máximo de 37 meses.

Tabela 16: Óbito

	Frequência	Percentagem
Não	16	66,7
Sim	8	33,3
Total	24	100,0

Na amostra, para 33% dos doentes faleceram enquanto os restantes 67% se mantinham vivos durante o período de tratamento.

3.1.5. Resumo

Tabela 17: Caracterização do doente (resumo N=21)

		Frequência	Porcentagem
Idade	<65	8	38,1
	≥65	13	61,9
Gleason (15 observações)	<8	7	46,7
	≥8	8	53,3
Tipo de Metastização			
	Ganglionar	11	52,4
	Óssea	16	76,2
	Hepática	1	4,8
	Pulmonar	2	9,5
	Outras	2	9,5
Duração do tratamento das terapêuticas antineoplásicas anteriores (meses)	<12	1	4,8
	≥12	20	95,2
Tratamento	Abiraterona	7	33,3
	Enzalutamida	11	52,4
	Abiraterona e Enzalutamida	3	14,3
Terapêutica concomitante (20 observações)	Não	4	20,0
	Sim	16	80,0
Total		21	100,0

Tabela 18: PSA, Duração do tratamento e Óbito (resumo N=24)

		Frequência	Porcentagem
Tratamento	Abiraterona	10	41,7
	Enzalutamida	14	58,3
Redução PSA a 6 meses (21 observações)	<50%	8	38,1
	≥50%	13	61,9
Duração do Tratamento (meses)		M = 13,9	Min = 1
		DP = 9,4	Max = 35
Ocorreu óbito	Não	16	66,7
	Sim	8	33,3
Total		24	100,0

3.2. Hipóteses e Objetivos

3.2.1. Hipótese Primária: Sobrevida livre de progressão maior em doentes com mCRPC tratados com abiraterona ou em doentes tratados com enzalutamida?

A análise desta hipótese permite o estudo do objetivo primário de “Correlacionar a sobrevida livre de progressão nos doentes com mCRPC tratados com abiraterona e nos doentes tratados com a enzalutamida”.

Em primeiro lugar realizámos a análise da redução percentual a 6 meses do valor do PSA nos dois grupos em comparação.

Tabela 19: Estatística descritiva e Teste t para a média da “Redução PSA (%) a 6 meses” nos dois grupos de tratamentos

Tratamento	N	Média	Desvio padrão	t ₁₉	p
Abiraterona	9	64,20	28,221	5,944	0,397
Enzalutamida	12	43,54	66,855		

Na amostra, o valor médio e a distribuição de valores da “Redução PSA (%) a 6 meses” é superior para o grupo tratado com Abiraterona em comparação com o grupo tratado com Enzalutamida, no entanto, as diferenças não são estatisticamente significativas. O valor de prova é superior a 5%, pelo que não se rejeita a hipótese nula, concluindo-se que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos sujeitos a cada um dos tratamentos.

Em segundo lugar realizámos a análise da progressão bioquímica nos dois grupos em comparação, com base na redução do PSA aos 6 meses.

Tabela 20: Redução do PSA aos 6 meses para a terapêutica com abiraterona versus terapêutica com enzalutamida

Tratamento		Redução PSA a 6 meses	
		<50%	≥50%
Abiraterona	N	4	5
	% no grupo	44,4%	55,6%
Enzalutamida	N	4	8
	% no grupo	33,3%	66,7%

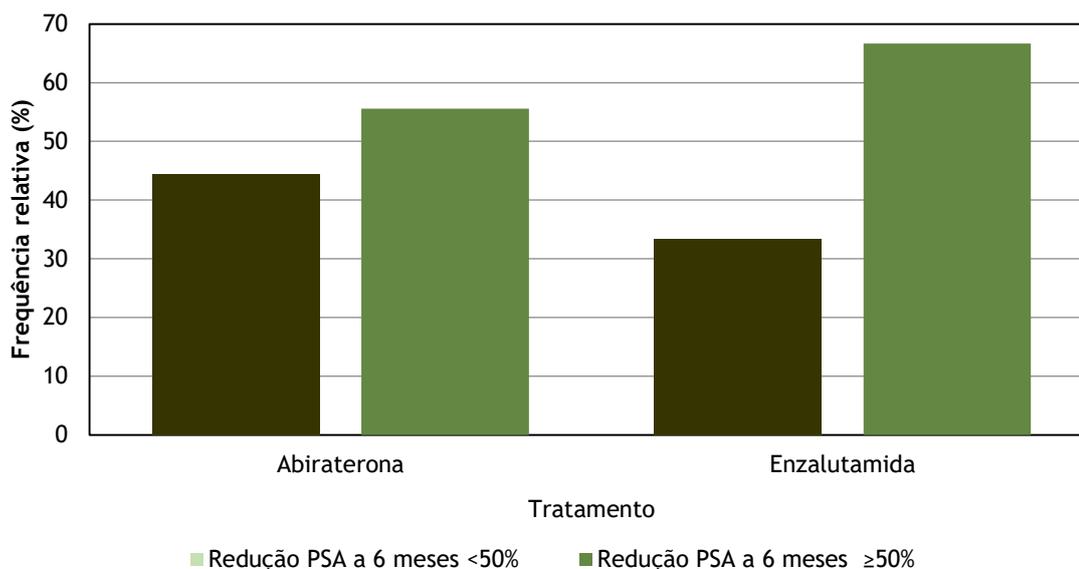


Gráfico 8: Redução do PSA aos 6 meses em cada um dos fármacos

Na amostra, a percentagem de doentes com Redução PSA a 6 meses maior ou igual a 50%, é superior para o grupo tratado com Enzalutamida em comparação com o grupo tratado com Abiraterona, no entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas, de acordo com o teste do Qui-quadrado ($\chi^2_{(1)}=0,269$; $p=0,604$).

Relativamente à “Hipótese Primária: Sobrevida livre de progressão maior em doentes com mCRPC tratados com abiraterona ou em doentes tratados com enzalutamida”, conclui-se que a percentagem de doentes com redução do PSA inferior a 50% não apresenta diferenças significativas entre o grupo tratado com Abiraterona e o grupo tratado com Enzalutamida.

Quanto ao objetivo primário de “Correlacionar a sobrevida livre de progressão nos doentes com mCRPC tratados com abiraterona com os doentes tratados com a enzalutamida”, conclui-se que apesar de não haver uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, a progressão da doença relaciona-se com a duração da doença e não com a percentagem de redução do valor do PSA. Como tal, uma redução mais acentuada do PSA tem um valor prognóstico na duração da medicação e não uma relação direta e inequívoca com a sobrevida livre de progressão.

3.2.2. Hipótese Secundária: A resposta ao tratamento do mCRPC está relacionada com a idade (<65 / ≥65)?

A análise desta hipótese permite o estudo do objetivo secundário de “Analisar a resposta ao tratamento do mCRPC em doentes com <65 e ≥65 anos”.

Em primeiro lugar realizámos a análise da redução percentual a 6 meses do valor do PSA nos dois grupos em comparação.

Tabela 21: Estatística descritiva e Teste t para a média da “Redução PSA (%) a 6 meses” nos dois grupos de idade

Idade	N	Média	Desvio padrão	t ₁₉	p
<65	8	33,67	67,594	-1,272	0,219
≥65	13	63,92	42,049		

Na amostra, o valor médio e a distribuição de valores da “Redução PSA (%) a 6 meses” é superior para o grupo com mais de 65 anos, no entanto, as diferenças não são estatisticamente significativas (valor de prova superior a 5%).

Portanto, podemos estabelecer que a média da “Redução PSA (%) a 6 meses” não apresenta diferenças significativas entre os dois grupos de idade.

Em segundo lugar realizámos a análise da progressão bioquímica nos dois grupos em comparação, com base na redução do PSA aos 6 meses.

Tabela 22: Relação entre a redução do PSA a 6 meses e os dois grupos de idade

Idade	Redução PSA a 6 meses	
	<50%	≥50%
<65	N 5	N 3
	% no grupo 62,5%	% no grupo 37,5%
≥65	N 3	N 10
	% no grupo 23,1%	% no grupo 76,9%

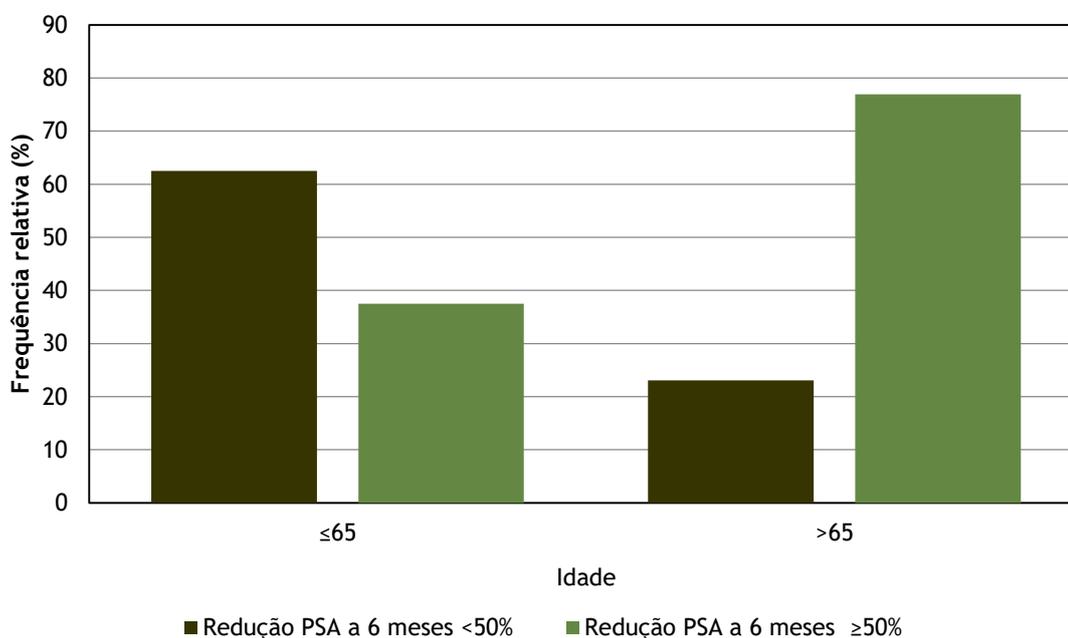


Gráfico 9: Relação entre a redução PSA a 6 meses e os dois grupos de idade

Na amostra, a percentagem de doentes com Redução PSA a 6 meses maior ou igual a 50%, é superior para o grupo com mais de 65 anos, no entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas, de acordo com o teste do Qui-quadrado ($\chi^2_{(1)}=3,264$; $p=0,071$).

Relativamente à “Hipótese Secundária: A resposta ao tratamento do mCRPC está relacionada com a idade (<65 / ≥65)”, conclui-se que a percentagem de doentes com redução do valor de PSA igual ou superior a 50% a 6 meses não apresenta diferenças significativas entre os dois grupos de idade.

Quanto ao objetivo secundário de “Analisar a resposta ao tratamento do mCRPC em doentes com <65 e ≥65 anos”, conclui-se não existirem diferenças significativas na resposta.

3.2.3. Hipótese Secundária: A resposta ao tratamento do mCRPC está relacionada com o score de Gleason (<8 / ≥8)?

Em primeiro lugar realizámos a análise da redução percentual a 6 meses do valor do PSA nos dois grupos em comparação.

Tabela 23: Estatística descritiva e Teste t para a média da “Redução PSA (%) a 6 meses” nos dois grupos de score de Gleason

Score de Gleason	N	Média	Desvio padrão	t ₁₂	p
<8	7	73,71	25,676	1,187	0,258
≥8	7	49,72	46,915		

Na amostra, o valor médio e a distribuição de valores da “Redução PSA (%) a 6 meses” é superior para o grupo com score de Gleason inferior a 8, no entanto, as diferenças não são estatisticamente significativas (valor de prova superior a 5%).

Portanto, podemos estabelecer que a média da “Redução PSA (%) a 6 meses” não apresenta diferenças significativas entre os dois grupos de score de Gleason.

Em segundo lugar realizámos a análise da progressão bioquímica nos dois grupos em comparação, com base na redução do PSA aos 6 meses.

Tabela 24: Relação entre a redução do PSA a 6 meses e os dois grupos de score de Gleason

Score de Gleason		Redução PSA a 6 meses	
		<50%	≥50%
<8	N	2	5
	% no grupo	28,6%	71,4%
≥8	N	3	4
	% no grupo	42,9%	57,1%

Na amostra, a percentagem de doentes com Redução PSA a 6 meses maior ou igual a 50%, é superior para o grupo com score de Gleason inferior a 8, no entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas, de acordo com o teste Exato de Fisher ($p=1,000$).

Podemos também concluir que a percentagem de doentes com Redução do PSA igual ou superior a 50% a 6 meses não apresenta diferenças significativas entre os dois grupos de *score* de Gleason.

Relativamente à “Hipótese Secundária: A resposta ao tratamento do mCRPC está relacionada com o *score* de Gleason (<8 / ≥8)”, conclui-se que a percentagem de doentes com redução do valor de PSA igual ou superior a 50% a 6 meses não apresenta diferenças significativas entre os dois grupos de *score* de Gleason.

Quanto ao objetivo secundário de “Analisar a resposta ao tratamento do mCRPC em doentes com *score* de Gleason <8 e ≥8”, conclui-se não existirem diferenças significativas na resposta.

3.2.4. Hipótese Secundária: A resposta ao tratamento do mCRPC está relacionada com a duração do tratamento hormonal primário (<12 ou ≥12 meses de terapêutica hormonal antes do tratamento)?

Em primeiro lugar realizámos a análise da redução percentual a 6 meses do valor do PSA nos dois grupos em comparação.

Tabela 25: Estatística descritiva e Teste t para a média da “Redução PSA (%) a 6 meses” nos dois grupos de tratamento hormonal primário

Duração do Tratamento hormonal primário (meses)	N	Média	Desvio padrão	t ₁₉	p
<12	1	6,18	-	-,876	0,392
≥12	20	54,71	54,041		

Na amostra, o valor médio e a distribuição de valores da “Redução PSA (%) a 6 meses” é superior para o grupo com tratamento hormonal primário igual ou superior a 12 meses, no entanto, as diferenças não são estatisticamente significativas (valor de prova superior a 5%).

Portanto, podemos estabelecer que a média da “Redução PSA (%) a 6 meses” não apresenta diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento hormonal primário.

Em segundo lugar realizámos a análise da progressão bioquímica nos dois grupos em comparação, com base na redução do PSA aos 6 meses.

Tabela 26: Relação entre a redução do PSA a 6 meses e os dois grupos de tratamento hormonal primário

Duração do Tratamento hormonal primário (meses)		Redução PSA a 6 meses	
		<50%	≥50%
<12	N	1	0
	% no grupo	100,0%	,0%
≥12	N	7	13
	% no grupo	35,0%	65,0%

Na amostra, a percentagem de doentes com Redução PSA a 6 meses maior ou igual a 50%, é superior para o grupo com tratamento hormonal primário igual ou superior a 12 meses, no entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas, de acordo com o teste Exato de Fisher ($p=0,381$).

Podemos também concluir que a percentagem de doentes com Redução do PSA igual ou superior a 50% a 6 meses não apresenta diferenças significativas entre os dois grupos de duração do tratamento hormonal primário.

Relativamente à “Hipótese Secundária: A resposta ao tratamento do mCRPC está relacionada com a duração do tratamento hormonal primário (<12 ou ≥ 12 meses de terapêutica hormonal antes do tratamento)”, conclui-se que a percentagem de doentes com redução do PSA igual ou superior a 50% a 6 meses não apresenta diferenças significativas entre os dois grupos de duração do tratamento hormonal primário.

Quanto ao objetivo secundário de “Analisar a resposta ao tratamento do mCRPC em doentes com duração do tratamento hormonal primário <12 e ≥ 12 meses”, conclui-se não existirem diferenças significativas na resposta.

3.2.5. Hipótese Secundária: A resposta ao tratamento do mCRPC está relacionada com o PSA no início do tratamento (PSA <80/ ≥ 80)?

Em primeiro lugar realizámos a análise da redução percentual a 6 meses do valor do PSA nos dois grupos em comparação.

Tabela 27: Estatística descritiva e Teste t para a média da “Redução PSA (%) a 6 meses” nos dois grupos de PSA no início do tratamento

PSA no início do tratamento	N	Média	Desvio padrão	t_{19}	p
<80	14	57,51	57,518	0,608	0,551
≥ 80	7	42,15	47,650		

Na amostra, o valor médio e a distribuição de valores da “Redução PSA (%) a 6 meses” é superior para o grupo com PSA no início do tratamento < a 80, no entanto, as diferenças não são estatisticamente significativas (valor de prova superior a 5%).

Portanto, podemos estabelecer que a média da “Redução PSA (%) a 6 meses” não apresenta diferenças significativas entre os dois grupos de PSA no início do tratamento.

Em segundo lugar realizámos a análise da progressão bioquímica nos dois grupos em comparação, com base na redução do PSA aos 6 meses.

Tabela 28: Relação entre a redução do PSA a 6 meses e os dois grupos de PSA no início do tratamento

PSA no início do tratamento		Redução PSA a 6 meses	
		<50%	≥50%
<80	N	4	10
	% no grupo	28,6%	71,4%
≥80	N	4	3
	% no grupo	57,1%	42,9%

Na amostra, a percentagem de doentes com Redução PSA a 6 meses superior ou igual a 50%, é superior para o grupo com PSA no início do tratamento inferior a 80, no entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas, de acordo com o teste do Qui-quadrado ($\chi^2_{(1)}=1,615$; $p=0,204$).

Podemos também concluir que a percentagem de doentes com Redução do PSA igual ou superior a 50% a 6 meses não apresenta diferenças significativas entre os dois grupos de PSA no início do tratamento.

Relativamente à “Hipótese Secundária: A resposta ao tratamento do mCRPC está relacionada com o PSA no início do tratamento (PSA médio ou <80 / ≥80)”, conclui-se que a percentagem de doentes com redução do PSA igual ou superior a 50% a 6 meses não apresenta diferenças significativas entre os dois grupos de PSA no início do tratamento.

Quanto ao objetivo secundário de “Analisar a resposta ao tratamento do mCRPC em doentes com PSA no início do tratamento <80 e ≥80”, conclui-se não existirem diferenças significativas na resposta.

3.2.6. Hipótese Secundária: A resposta ao tratamento do mCRPC está relacionada com a ocorrência de óbito?

Em primeiro lugar realizámos a análise da redução percentual a 6 meses do valor do PSA nos dois grupos em comparação.

Tabela 29: Estatística descritiva e Teste t para a média da “Redução PSA (%) a 6 meses” nos dois grupos de ocorrência de óbito

Ocorreu óbito	N	Média	Desvio padrão	t_{19}	p
Não	15	58,66	55,561	0,838	0,412
Sim	6	36,74	49,908		

O valor de prova é superior a 5%, pelo que se conclui que não existem diferenças estatisticamente significativas entre ter ocorrido ou não óbito.

Na amostra, o valor médio e a distribuição de valores da “Redução PSA (%) a 6 meses” é superior para o grupo em que não ocorreu óbito, no entanto, as diferenças não são estatisticamente significativas.

Portanto, podemos estabelecer que a média da “Redução PSA (%) a 6 meses” não apresenta diferenças significativas entre os dois grupos de ocorrência de óbito.

Em segundo lugar realizámos a análise da progressão bioquímica nos dois grupos em comparação, com base na redução do PSA aos 6 meses.

Tabela 30: Relação entre a redução do PSA a 6 meses e os dois grupos de ocorrência de óbito

Ocorreu óbito		Redução PSA a 6 meses	
		<50%	≥50%
Não	N	4	11
	% no grupo	26,7%	73,3%
Sim	N	4	2
	% no grupo	66,7%	33,3%

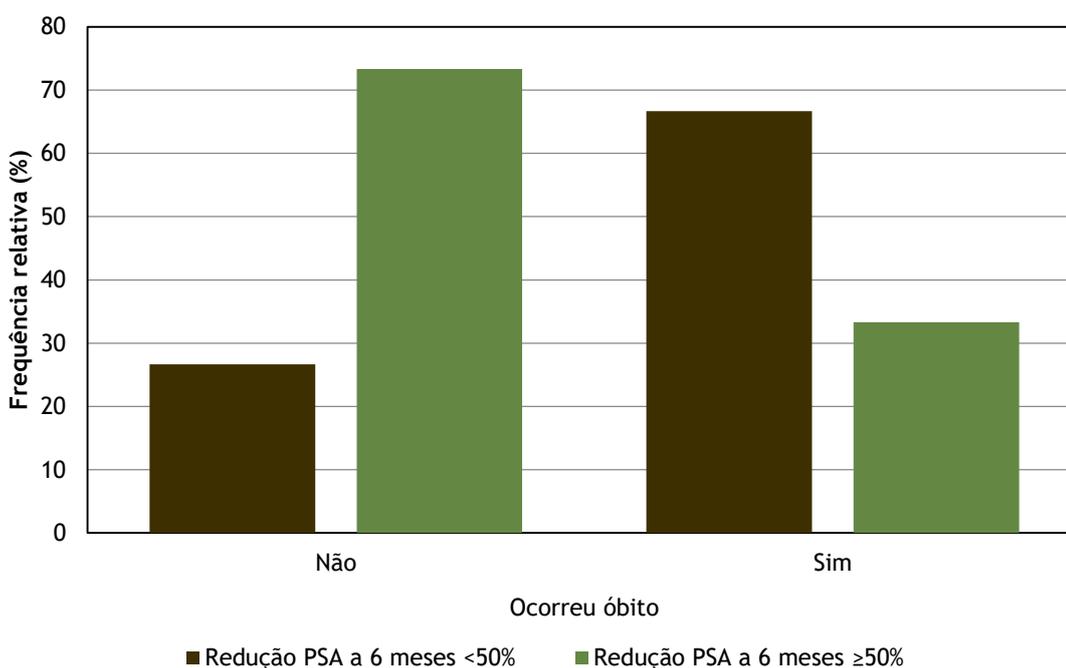


Gráfico 10: Relação entre a redução do PSA a 6 meses e os dois grupos de ocorrência de óbito

Na amostra, a percentagem de doentes com Redução PSA a 6 meses maior ou igual a 50%, é superior para o grupo em que não ocorreu óbito, no entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas, de acordo com o teste do Qui-quadrado ($\chi^2_{(1)}=2,908$; $p=0,088$).

Podemos também concluir que a percentagem de doentes com Redução do PSA igual ou superior a 50% a 6 meses não apresenta diferenças significativas entre ter ocorrido ou não óbito, embora esteja perto de ser significativa.

Relativamente à “Hipótese Secundária: A resposta ao tratamento do mCRPC está relacionada com a ocorrência de óbito”, conclui-se que a percentagem de doentes com redução do PSA

igual ou superior a 50% a 6 meses não apresenta diferenças significativas entre ter ocorrido ou não óbito.

Quanto ao objetivo secundário de “Analisar a resposta ao tratamento do mCRPC em doentes em que ocorreu ou não óbito”, conclui-se não existirem diferenças significativas na resposta.

3.3. Curvas de Kaplan-Meier

3.3.1. Sobrevida livre de progressão

O estudo da Hipótese Primária: “Sobrevida livre de progressão maior em doentes com mCRPC tratados com abiraterona ou em doentes tratados com enzalutamida” e do objetivo primário que lhe está associado de “Correlacionar a sobrevida livre de progressão nos doentes com mCRPC tratados com abiraterona com os doentes tratados com a enzalutamida” é agora realizada através da utilização das Curvas de Kaplan-Meier e respetiva análise.

A sobrevida livre de progressão indica as probabilidades de permanecer livre da progressão da doença para um grupo de indivíduos que sofrem de um carcinoma da próstata depois de um tratamento. É a percentagem de indivíduos do grupo, cuja doença é provável que se mantenha estável (e não mostram sinais de progressão) após um período de tempo especificado. As taxas de sobrevida livre de progressão são uma indicação de quão eficaz é um determinado tratamento. Portanto, a sobrevida livre de progressão traduz a totalidade do período durante e após o tratamento em que a doença a ser tratada (o carcinoma da próstata) não se degrada.

Analisa-se primeiro a relação entre redução do PSA a 6 meses e os dois grupos sujeitos aos dois tratamentos.

Tabela 31: Relação entre a redução do PSA a 6 meses e os dois grupos sujeitos aos dois tratamentos

Tratamento		Redução PSA a 6 meses	
		<50%	≥50%
Abiraterona	N	4	5
	% no grupo	44,4%	55,6%
Enzalutamida	N	4	8
	% no grupo	33,3%	66,7%

Na amostra, a percentagem de doentes com redução do PSA igual ou superior a 50% a 6 meses é superior para o grupo tratado com enzalutamida em comparação com o grupo tratado com abiraterona, no entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas, de acordo com o teste do Qui-quadrado ($\chi^2_{(1)}=0,269$; $p=0,604$).

Neste caso, existem dados sobre doentes que foram sujeitos a dois tipos de tratamento: abiraterona e enzalutamida. A questão que está em estudo consiste na análise da sobrevida livre de progressão para cada tipo de tratamento e quanto maior for o tempo de sobrevida melhor. A aplicação da análise implica o estudo da variável que mede o tempo passado entre o diagnóstico e a última observação, para os dois grupos. A análise permite examinar a distribuição de “tempo associado à evidência de doença” associada aos dois fármacos.

Variável de tempo: tempo passado entre o diagnóstico e a última observação.

Variável de estado: Livre de progressão ou não.

Fator: Grupos de tratamento: Grupo 1 - Abiraterona e Grupo 2 - Enzalutamida.

Tabela 32: Resumo

Tratamento	N Total	N de Eventos	Censurados	
			N	Percentagem
Abiraterona	9	5	4	44,4%
Enzalutamida	12	8	4	33,3%
Global	21	13	8	38,1%

Existem nove doentes que fizeram tratamento com abiraterona, para os quais se verificam quatro com redução do PSA inferior a 50% e cinco com redução do PSA igual ou superior a 50% a 6 meses e 12 doentes que fizeram tratamento com enzalutamida, para os quais se verificam quatro com redução do PSA inferior a 50% e oito com redução do PSA igual ou superior a 50% a 6 meses.

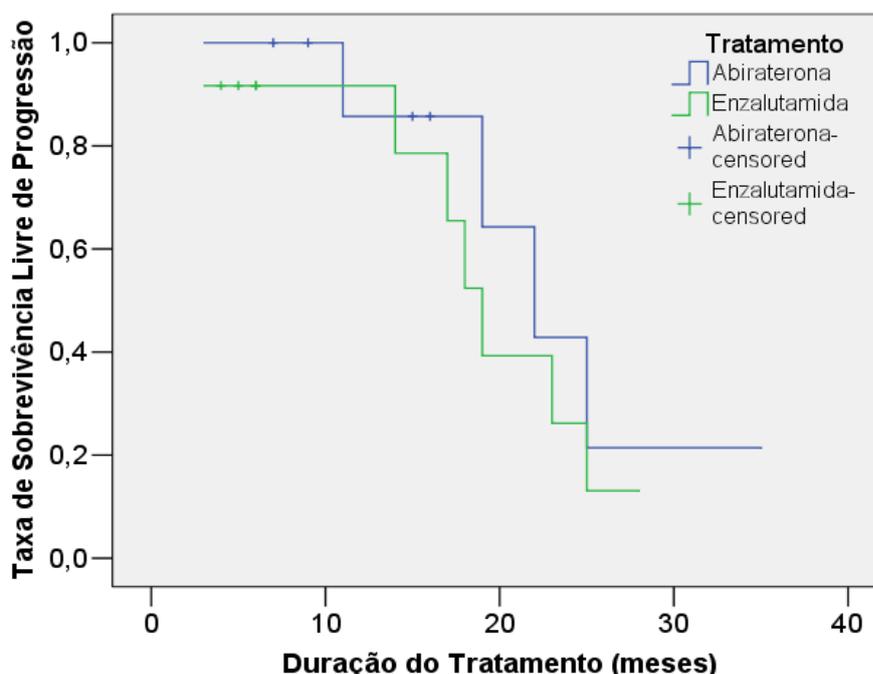


Gráfico 11: Curva de Kaplan-Meier - Taxa de Sobrevivência Livre de Progressão

A taxa de sobrevivência livre de progressão é globalmente superior para o tratamento com abiraterona, apenas com exceção no período entre os 12 e 15 meses. Qualquer ponto nas curvas de Kaplan-Meier representa a probabilidade de um doente estar livre da progressão da doença, passado um determinado tempo do diagnóstico e da realização de cada tipo de tratamento.

O facto da curva para um Grupo apresentar valores superiores significa que a probabilidade de um doente continuar livre da progressão da doença é superior. Para verificar se as

diferenças observadas são estatisticamente significantes, importa analisar os seguintes resultados.

Tabela 33: Sobrevida livre de progressão - Quadro resumo para a média (em meses)

Tratamento	Estimativa	Erro padrão	Intervalo de confiança a 95%	
			Limite inferior	Limite superior
Abiraterona	23,214	3,571	16,216	30,212
Enzalutamida	19,107	2,259	14,680	23,534
Global	20,701	1,937	16,904	24,497

Tabela 34: Sobrevida livre de progressão - Quadro resumo para a mediana (em meses)

Tratamento	Estimativa	Erro padrão	Intervalo de confiança a 95%	
			Limite inferior	Limite superior
Abiraterona	22,000	3,140	15,846	28,154
Enzalutamida	19,000	1,335	16,383	21,617
Global	19,000	2,276	14,539	23,461

A estimativa da média e da mediana oferece uma comparação numérica rápida dos “tempos típicos” para a taxa de sobrevivência livre da progressão em cada um dos Grupos e para o total da amostra. Como se verifica uma sobreposição entre os intervalos de confiança, conclui-se que os valores da média e da mediana não são significativamente diferentes entre os dois grupos.

Na amostra, verifica-se que o tempo médio e a mediana para a taxa de sobrevivência livre de progressão é superior para o tratamento com abiraterona, mas as diferenças entre tratamentos não são significativas.

Tabela 35: Teste de igualdade de distribuições de sobrevida livre de progressão para os dois tratamentos

	Qui-quadrado	g.l.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	0,000	1	0,985
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0,190	1	0,663
Tarone-Ware	0,047	1	0,828

Esta tabela apresenta os resultados de testes globais à igualdade dos tempos de sobrevida livre de progressão para cada um dos grupos. Como os valores de prova dos testes são superiores ao valor de referência de 5%, pode concluir-se que não existem diferenças entre as curvas de sobrevivência livre de progressão para os dois tipos de tratamento.

3.3.2. Sobrevivência Global

Em bioestatística, a taxa de sobrevivência global indica a percentagem de pessoas em um estudo ou grupo de tratamento que permanecem vivos por um determinado período de tempo após o diagnóstico. As taxas de sobrevivência são importantes para o prognóstico, por exemplo, se um tipo de cancro tem um bom ou mau prognóstico pode ser determinado a partir da sua taxa de sobrevivência. Permitem, de igual modo, avaliar comparativamente a eficácia / efetividade de duas ou mais intervenções farmacoterapêuticas distintas.

Os doentes com uma determinada doença podem morrer diretamente da doença ou de uma causa não relacionada, como um acidente de carro. Quando a causa exata da morte não for especificada, o que está em consideração é a taxa de sobrevivência global, que pode ser utilizada para estimar o prognóstico do paciente, que pode ser expresso em períodos de tempo padrão. Neste caso, a questão que está em estudo consiste na análise dos tempos de sobrevivência global para cada tipo de tratamento, em que quanto maior for o tempo de sobrevivência melhor.

Analisa-se primeiro a relação entre a ocorrência de óbito e os dois grupos sujeitos aos dois tratamentos.

Tabela 36: Relação entre a ocorrência de óbito e os dois grupos sujeitos aos dois tratamentos

Tratamento		Ocorreu óbito	
		Não	Sim
Abiraterona	N	6	4
	% no grupo	60,0%	40,0%
Enzalutamida	N	10	4
	% no grupo	71,4%	28,6%

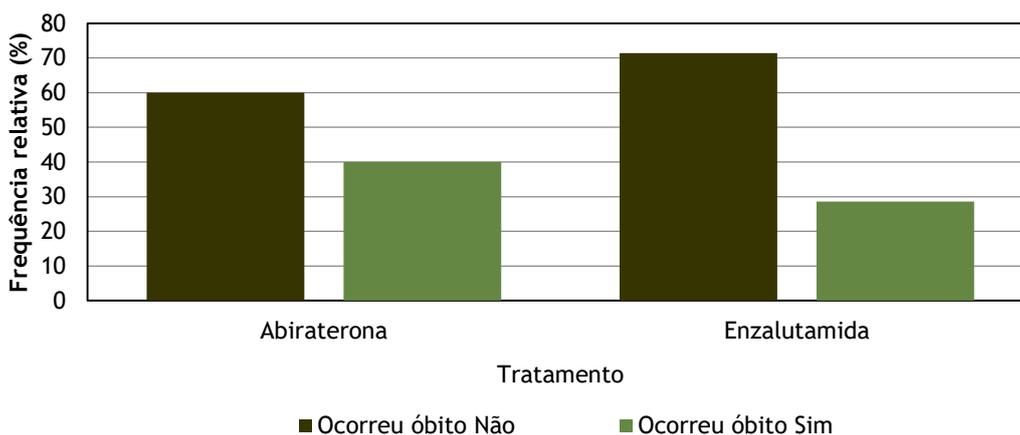


Gráfico 12: Relação entre a ocorrência de óbito e os dois grupos sujeitos aos dois tratamentos

Na amostra, a percentagem de ocorrência de óbito é superior para o grupo tratado com abiraterona em comparação com o grupo tratado com enzalutamida, no entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas, de acordo com o teste exato de Fisher ($p=0,673$).

A aplicação da análise implica o estudo da variável que mede o tempo passado entre o diagnóstico e a última observação, para a qual são comparados os dois grupos. A análise permite examinar a distribuição de “tempo associado à morte” associada aos dois tipos de quimioterapia.

Variável de tempo: tempo passado entre o diagnóstico e a última observação.

Variável de estado: Ocorrência ou não de óbito.

Fator: Grupos de tratamento: Grupo 1 - Abiraterona e Grupo 2 - Enzalutamida.

Tabela 37: Resumo

Tratamento	N Total	N de Eventos	Censurados	
			N	Percentagem
Abiraterona	10	4	6	60,0%
Enzalutamida	14	4	10	71,4%
Global	24	8	16	66,7%

Existem 10 doentes que fizeram tratamento com Abiraterona, para os quais se verificaram quatro óbitos e 14 doentes que fizeram tratamento com Enzalutamida, para os quais se verificam também quatro óbitos.

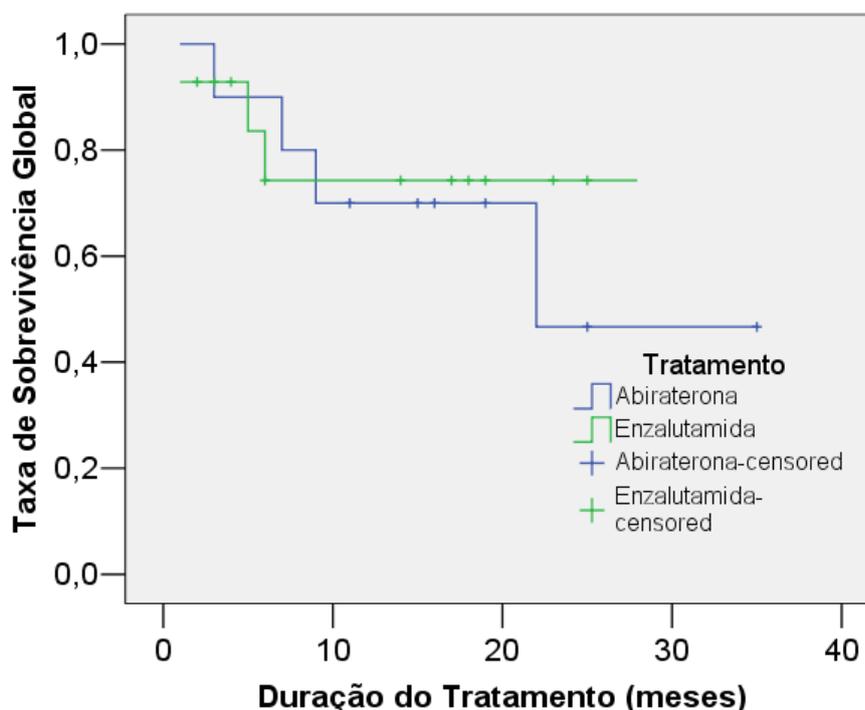


Gráfico 13: Curva de Kaplan-Meier - Taxa de Sobrevida Global

A taxa de sobrevida global é superior para o tratamento com abiraterona no início até aos 3 meses, depois é superior para o tratamento com enzalutamida entre os 3 e os 5 meses, sendo depois superior para o tratamento com abiraterona entre os 5 e os 9 meses, passando depois a ser sempre superior para o tratamento com enzalutamida, com pequenas diferenças até aos

22 meses e com uma diferença superior a partir dos 22 meses. Qualquer ponto nas curvas de Kaplan-Meier representa a probabilidade de um doente continuar vivo, passado um determinado tempo do diagnóstico e da realização de cada tipo de tratamento.

Tabela 38: Sobrevida Global - Quadro resumo para a média (em meses)

Tratamento	Intervalo de confiança a 95%			
	Estimativa	Erro padrão	Limite inferior	Limite superior
Abiraterona	23,367	4,331	14,878	31,855
Enzalutamida	21,893	3,538	14,959	28,827
Global	22,946	3,025	17,017	28,874

Tabela 39: Sobrevida Global - Quadro resumo para a mediana (em meses)

Tratamento	Intervalo de confiança a 95%			
	Estimativa	Erro padrão	Limite inferior	Limite superior
Abiraterona	22,000	.	.	.
Enzalutamida	28,000	,000	.	.
Global	28,000	4,460	19,259	36,741

A estimativa da média e da mediana permite a comparação numérica rápida dos “tempos típicos” para a ocorrência de óbito em cada um dos Grupos e para o total da amostra. Verifica-se uma sobreposição entre os intervalos de confiança para a média, pelo que se pode concluir que os valores médios não são significativamente diferentes.

Na amostra, verifica-se que o tempo médio para a ocorrência de óbito é superior para o tratamento com abiraterona, mas as diferenças entre tratamentos não são significativas.

Tabela 40: Teste de igualdade de distribuições de sobrevida livre de progressão para os dois tratamentos

	Qui-quadrado	g.l.	P
Log Rank (Mantel-Cox)	0,000	1	0,985
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0,190	1	0,663
Tarone-Ware	0,047	1	0,828

Tabela 41: Teste de igualdade de distribuições de sobrevida global para os dois tratamentos

	Qui-quadrado	g.l.	P
Log Rank (Mantel-Cox)	0,002	1	0,966
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0,000	1	1,000
Tarone-Ware	0,005	1	0,941

Esta tabela apresenta os resultados de testes globais à igualdade dos tempos de sobrevida global para cada um dos grupos. Aqui, todos os valores de prova dos testes são muito superiores ao valor de referência de 5%, pelo que se conclui que não existem diferenças entre as médias do tempo para a ocorrência de óbito para os dois tipos de tratamento.

4. Discussão

A maior parte dos estudos que dividem os doentes com mCRPC em subgrupos consoante diversas variáveis, como idade, *score* de Gleason, duração da terapêutica hormonal primária entre outras referenciam, em concreto, a abiraterona. Verifica-se, neste campo, alguma falta de informação em relação à enzalutamida. Deste modo, a discussão de resultados dá um maior enfoque na abiraterona. Não obstante, as conclusões são transversais aos dois fármacos, muito à custa da equivalência dos dois fármacos no tratamento de doentes com mCRPC.

A sobrevida livre de progressão no tratamento com abiraterona foi de 22,0 meses [IC 95% 15,8 - 28,2] - ($p>0,05$), um valor maior quando comparado com os 16,5 meses [HR, 0,53 (IC 95% 0,45-0,62)] relatado na literatura (17). Em relação à enzalutamida, a sobrevida livre de progressão foi de 19,0 meses [IC 95% 16,4 - 21,6] - ($p>0,05$), um valor menor comparado com os 20,0 meses [IC 95% 18.9 - 22.1] - ($p<0,0001$) reportados na literatura (16).

Em termos de sobrevida global, no estudo obtivemos o valor de 22,0 meses para a abiraterona, um valor menor comparado com os 34,7 meses [IC 95% 32,7 - 36,8] - ($p <0,0033$) na literatura (2 e 14). Em relação à enzalutamida, o valor para a sobrevida global não foi alcançado no que concerne à mediana, já na literatura o valor foi de 35.3 meses [IC 95% 32.2 - não alcançado] - ($p =0,0002$) (16). Uma vez que a sobrevida global, de acordo com o gráfico, ainda não foi atingida no caso da enzalutamida (isto é, mais de 50% dos doentes ainda continuam “vivos”), o follow-up médio do nosso estudo ainda não permitiu atingir a taxa de sobrevida global, pelo menos no caso da enzalutamida. No entanto, como alternativa podemos inferir através da medida de tendência central, a média. Sendo assim, o valor da sobrevida global para a enzalutamida foi de 21,9 meses [IC 95% 15,0 - 28,8] - ($p<0,05$).

Deste modo, não se observou no estudo uma diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$), entre o tratamento com a abiraterona e enzalutamida, o que já era expectável confirmando a literatura disponível até à data - isto é, a abiraterona e a enzalutamida são equivalentes em termos de sobrevida global, mas há uma forte evidência de que a enzalutamida supera o acetato de abiraterona com prednisona em termos de sobrevida livre de progressão radiográfica, progressão do PSA e taxa de resposta ao PSA (18).

Geralmente utilizámos 3 critérios na avaliação ou suspensão terapêutica dos fármacos em que 2 de 3 devem estar presentes: progressão do PSA, progressão imagiológica e progressão clínica (habitualmente baseia-se no estado geral do doente, aparecimento de dor óssea, retenção urinária ou outro sinal de progressão da doença). Neste estudo estudámos a redução do PSA a 6 meses sendo que, foi superior para o grupo tratado com abiraterona em

comparação com o grupo tratado com enzalutamida, no entanto, as diferenças não são estatisticamente significativas ($p > 0,05$). Uma redução superior a 50% foi encontrada em 55,6% dos doentes tratados com abiraterona e 66,7% tratados com enzalutamida.

Segundo a literatura (19), um declínio mais acentuado no PSA total é amplamente utilizado para monitorizar a resposta ao tratamento, mas não é validado como um ponto final para a sobrevida global. Um declínio do PSA de 30% às 4 semanas foi associado a uma sobrevida global mais longa (25,8 vs 15,1 meses, $p < 0,001$) e um aumento de 25% no PSA às 4 semanas associado a uma sobrevida global mais curta (15,1 vs 23,8 meses, $p = 0,001$) (19). Os pacientes que conseguiram um decréscimo de 30% de PSA às 4 semanas foram 11,7 vezes mais propensos a atingir uma diminuição de 50% de PSA às 12 semanas (sensibilidade 90,9%, especificidade 79,4%) tanto em regimes pré como pós-quimioterapia (19). Assim, os pacientes que não alcançaram 30% de declínio de PSA após 4 semanas de abiraterona têm uma menor probabilidade de obter resposta de PSA às 12 semanas e uma sobrevida global previsivelmente inferior. A disponibilidade de múltiplos novos tratamentos para o mCRPC promove o *switch* terapêutico perante a ausência de resposta.

A percentagem de doentes com redução do PSA a 6 meses $\geq 50\%$, é superior para o grupo com *score* de Gleason < 8 , no entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas, de acordo com o teste Exato de Fisher ($p = 1,000$). Em relação ao PSA no início do tratamento, a percentagem de doentes com redução do PSA a 6 meses $\geq 50\%$ é superior para o grupo com PSA no início do tratamento < 80 , no entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas, de acordo com o teste do Qui-quadrado ($\chi^2_{(1)} = 1,615$; $p = 0,204$).

Na literatura (20), a análise *post hoc* foi efetuada com o objetivo de identificar subgrupos com melhor benefício clínico sob acetato de abiraterona mais prednisolona versus placebo e descrever os parâmetros relacionados com o mCRPC no início da terapêutica que sirvam de recomendação a decisões futuras. Este estudo revelou que o acetato de abiraterona mais prednisolona é significativamente superior em relação ao placebo, independentemente da dor, PSA inicial ou *score* de Gleason. O benefício observado no grupo que reúne doentes assintomáticos com PSA < 80 ng/ml e *score* de Gleason < 8 pode ser melhor relacionado com o baixo PSA e com pacientes pouco sintomáticos do que com o *score* de Gleason. Iniciar o tratamento com abiraterona e prednisolona quando os doentes são completamente assintomáticos ou têm um valor de PSA mais baixo poderá relacionar-se com benefício clínico mais acentuado (20).

O *score* de Gleason parece ter um significado prognóstico reduzido no mCRPC em comparação com a doença em estadió precoce, embora um *score* de Gleason mais elevado tenha sido associado a uma sobrevida global mais efémera. (20). Há, no entanto, várias considerações ao

analisar o valor preditivo ou prognóstico do *score* de Gleason em ensaios clínicos e na prática clínica em pacientes com mCRPC. Este *score* é, principalmente obtido na biópsia no momento do diagnóstico inicial ou na peça operatória da prostatectomia radical. O intervalo desde a obtenção a biópsia ou desde a cirurgia até ao momento em que o carcinoma da próstata se torna resistente à castração pode ser bastante grande, durante o qual podem ocorrer alterações histológicas, incluindo o desenvolvimento de *score* de Gleason mais elevado. Deste modo o *score* de Gleason não reflete a verdadeira histologia no momento do início do tratamento do estudo. Por outro lado, é sabido que existe uma falta de concordância entre o *score* de Gleason na biópsia e o *score* de Gleason definitivo na peça operatória obtida na prostatectomia radical e nem todos os doentes são operados (20).

As tendências de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão radiográfica demonstram o benefício do tratamento com abiraterona em pacientes com mCRPC pré-quimioterapia ou pós-quimioterapia independentemente do *score* de Gleason ao diagnóstico (21). O *score* de Gleason inicial (aquando do diagnóstico) em pacientes com mCRPC não deve ser considerado na decisão de tratar com abiraterona, uma vez que as lesões secundárias podem não refletir a histopatologia da neoplasia primária (21).

Neste estudo, a percentagem de doentes livres de progressão é superior no grupo com tratamento hormonal primário \geq a 12 meses, no entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas, de acordo com o teste Exato de Fisher ($p=0,381$). O que vai de encontro ao enunciado num estudo retrospectivo (22) de 161 doentes, em que a duração média do tratamento hormonal de privação androgénica primária foi de 23 meses, a duração da terapêutica hormonal secundária prévia (excluindo a abiraterona) foi de 17 meses e a duração da quimioterapia foi de 8 meses. Demonstraram que quanto menor o PSA no início do tratamento com abiraterona associado a uma maior duração do tratamento hormonal de privação androgénica primária, sem cetozonazol prévio e sem quimioterapia anterior (se presente, quanto maior a duração da quimioterapia), maior a duração do tratamento com abiraterona na análise univariada. Já em análise multiparamétrica, a duração do tratamento hormonal de privação androgénica primária (duração da abiraterona 9 *versus* 13 meses para ≤ 12 *versus* > 12 meses, $p = 0,03$) e ausência da quimioterapia prévia (duração da abiraterona 16 *versus* 7 meses para a ausência *versus* presença de quimioterapia prévia, $p < 0,01$) foram associados com a duração da terapêutica com abiraterona (22).

Diversos parâmetros clínicos, para além do tipo e duração da terapêutica anterior, são preditivos da resposta à abiraterona (22), mas também da enzalutamida. Os fatores preditivos correlacionam-se com uma baixa carga tumoral e menor exposição a terapêuticas prévias do carcinoma da próstata. Assim, tendo em conta esta informação os médicos devem orientar os pacientes com o fim de potencializar a durabilidade do fármaco. A identificação de biomarcadores preditivos que escrutinem qual a terapêutica mais adequada para um determinado doente é fundamental para otimizar os resultados.

4.1. Limitações

O presente estudo apresenta algumas limitações apesar de todo o rigor na recolha e análise de dados.

Sendo um estudo retrospectivo claramente dependente da qualidade dos registos clínicos e nem sempre foi possível encontrar em todos os processos a informação necessária.

A reduzida dimensão da amostra levantou a dúvida sobre se a ausência de diferença estatisticamente significativa (observada em todas as análises) se deve ao tamanho da amostra ou não. Quanto a isto, podemos inferir que quando se aumenta a dimensão de uma amostra, se os resultados se mantiverem proporcionais, existe sempre um valor de N (dimensão da amostra) para o qual as diferenças se tornam significativas. No entanto, nada nos garante que os resultados se mantenham proporcionais quando se aumenta a dimensão da amostra. Por isso, os resultados de uma análise estatística são sempre para a amostra estudada e nunca podemos dar nenhuma garantia sobre o que aconteceria se a dimensão da amostra fosse maior.

O estudo não avaliou o estadio em que os doentes se encontravam no início do tratamento, pese embora nenhum dos doentes incluídos neste estudo ter sido submetido a quimioterapia prévia.

Por fim, a não aleatorização dos pacientes com mCRPC em cada um dos grupos do estudo pode ser apontada como uma limitação deste estudo. Para evitarmos o viés de seleção (*selection bias*) na comparação de duas terapêuticas farmacológicas alternativas deverá ocorrer alocação aleatória dos doentes para cada uma das terapêuticas (*allocation concealment*) prevenindo que o investigador influencie quais pacientes são atribuídos a cada grupo de intervenção.

4.2. Ponto forte do estudo

Como ponto forte deste estudo saliento o facto de termos feito a avaliação de várias variáveis em subgrupos de doentes tratados com abiraterona e enzalutamida.

5. Conclusão

Tendo em conta os resultados acima apresentados é necessário colocar em cima da mesa uma questão: será possível uma terapêutica de associação com abiraterona e enzalutamida? É fácil perceber o porquê desta pergunta uma vez que os fármacos em questão têm mecanismos de acção diferentes e não apresentam diferenças estatisticamente significativas em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão radiográfica. Para além desta terapêutica de associação, podemos associar outros fármacos, como por exemplo, enzalutamida ou abiraterona com radium-223, docetaxel ou cabazitaxel? No entanto, haverá sempre uma grande limitação relacionada com associação de fármacos, os custos.

Num estudo recente (23) com tratamento neoadjuvante, a combinação de enzalutamida, abiraterona e acetato de leuprorrelina apresentou uma menor taxa de *downstaging* de tumor do que abiraterona e acetato de leuprorrelina, questionando a sinergia entre estes. Apesar disso, os achados não favorecem a adição de enzalutamida para aumentar a eficácia de acetato de abiraterona mais acetato de leuprorrelina. Os resultados do estudo enfatizam a necessidade de considerar a heterogeneidade biológica ao aplicar terapias de direccionamento ao recetor de androgénios.

Contudo, é primordial otimizar a terapêutica com abiraterona e enzalutamida no sentido de os pacientes obterem o melhor resultado após o tratamento. Para isso é necessário que os doentes com carcinoma da próstata no início do tratamento estejam assintomáticos, tenham baixos níveis de PSA no início do tratamento, tenham uma longa duração de tratamento antineoplásico de privação androgénica primária e não tenham sido submetidos a quimioterapia prévia nem de cetoconazol. Em relação ao *score* de Gleason, o benefício do tratamento é independente do estadió do carcinoma.

No seguimento da terapêutica, um dos objetivos do *follow-up* é atingir uma descida de pelo menos 30% do PSA em 4 semanas.

Não há uma evidência definitiva para uma sequência perfeita no tratamento do mCRPC. Os agentes hormonais são a primeira linha do tratamento devido à sua baixa toxicidade, mas não há uma superioridade evidente em relação à quimioterapia, em termos de eficácia. Não há combinações que tenham conseguido a obtenção de maiores benefícios até à data.

É altamente improvável que exista uma sequência única e adaptada a todos os doentes com mCRPC. Uma estratégia individualizada que avalie os mecanismos biológicos da doença, monitorize os *drivers* moleculares de progressão e a resistência ao tratamento é importante para maximizar o benefício em cada doente. (24)

Benefícios na toxicidade e na via de administração (oral) na toma dos fármacos, abiraterona e enzalutamida, têm levado a que sejam a 1ª linha de tratamento ao invés dos taxanos, apesar de uma falta de evidência clara em relação a uma eficácia superior. Em termos de comparação em relação a estes dois fármacos, os estudos têm mostrado resultados semelhantes levando a que a selecção escolha de um ao invés do outro se centre na toxicidade, comorbilidades (efeitos adversos e contra-indicações para o uso de corticoesteróides), na disponibilidade do doente e do médico.

6. Bibliografia

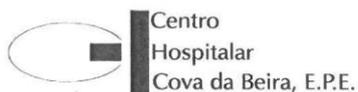
1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403.
2. Rodrigues S, Dores M, Metrogos V, Rodrigues M, Neto Gomes P, Cabrita M, et al. Carcinoma da próstata metastático resistente à castração - novas abordagens terapêuticas. *Acta Urológica Portuguesa*. 2014;31(1):36-40.
3. Arrington M. Prostate cancer and the social construction of masculine sexual identity. *International Journal Of Men's Health*. (2008);(3): 299-306. Available from: https://www.researchgate.net/publication/242014359_Prostate_Cancer_and_the_Social_Construction_of_Masculine_Sexual_Identity
4. Androustos G, Magiorkinis E, Diamantis A. John Hunter (1782-1793): father of modern urology. *Balkan Military Medical Review* 2008; 11: 52-55. Available from: <https://www.ejmanager.com/mnstemps/42/42-1383084325.pdf>
5. Wilson JD, Roehrborn C. Long-term consequences of castration in men: lessons from the Skoptzy and the eunuchs of the Chinese and Ottoman courts. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4324-31.
6. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin*. 1972;22(4):232-40.
7. Huggins C. Effect of orchiectomy and irradiation on cancer of the prostate. *Ann Surg* 1942 Jun; 115 (6): 1192-200. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1543858/>
8. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. Guidelines on prostate cancer - 2015. *European Association of Urology* 2015. Available from: https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf
9. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramaki OR, Tammela TL, Vessella RL, Visakorpi T. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res*. 2001;61(9):3550-5.

10. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res.* 2008;68(11):4447-54.
11. Attard G, Belldegrun AS, de Bono JS. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. *BJU Int.* 2005;96(9):1241-6.
12. Ramadan W, Kabbara W, Masri H. Enzalutamide for patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Oncotargets And Therapy.* (2015); 871.
13. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):983-92.
14. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):152-60.
15. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-97.
16. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol.* 2017;71(2):151-4.
17. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138-48.
18. Chopra A, Georgieva M, Lopes G, Yeo CM, Haaland B. Abiraterone or Enzalutamide in Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer: An Indirect Comparison. *Prostate.* 2017;77(6):639-46.

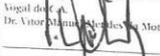
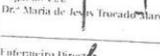
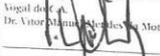
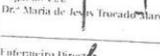
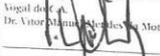
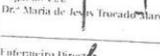
19. Rescigno P, Lorente D, Bianchini D, Ferraldeschi R, Kolinsky MP, Sideris S, et al. Prostate-specific Antigen Decline After 4 Weeks of Treatment with Abiraterone Acetate and Overall Survival in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016;70(5):724-31.
20. Miller K, Carles J, Gschwend JE, Van Poppel H, Diels J, Brookman-May SD. The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. *Eur Urol*. 2017.
21. Fizazi K, Flaig TW, Stockle M, Scher HI, de Bono JS, Rathkopf DE, et al. Does Gleason score at initial diagnosis predict efficacy of abiraterone acetate therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer? An analysis of abiraterone acetate phase III trials. *Ann Oncol*. 2016;27(4):699-705.
22. McKay RR, Werner L, Fiorillo M, Nakabayashi M, Kantoff PW, Taplin ME. Predictors of duration of abiraterone acetate in men with castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(4):398-405.
23. Efstathiou E, Davis JW, Titus MA, Chapin BF, Zurita AJ, et al. Neoadjuvant enzalutamide (ENZA) and abiraterone acetate (AA) plus leuprolide acetate (LHRHa) versus AA+ LHRHa in localized high-risk prostate cancer (LHRPC). *J Clin Oncol* 2016;34(15 Suppl):5002. Available from: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5002#affiliationsContainer
24. Lorente D, Fizazi K, Sweeney C, de Bono JS. Optimal Treatment Sequence for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Focus*. 2016;2(5):488-98.

7. Anexos

7.1. Anexo 1 - Autorização do Conselho de Administração do CHCB

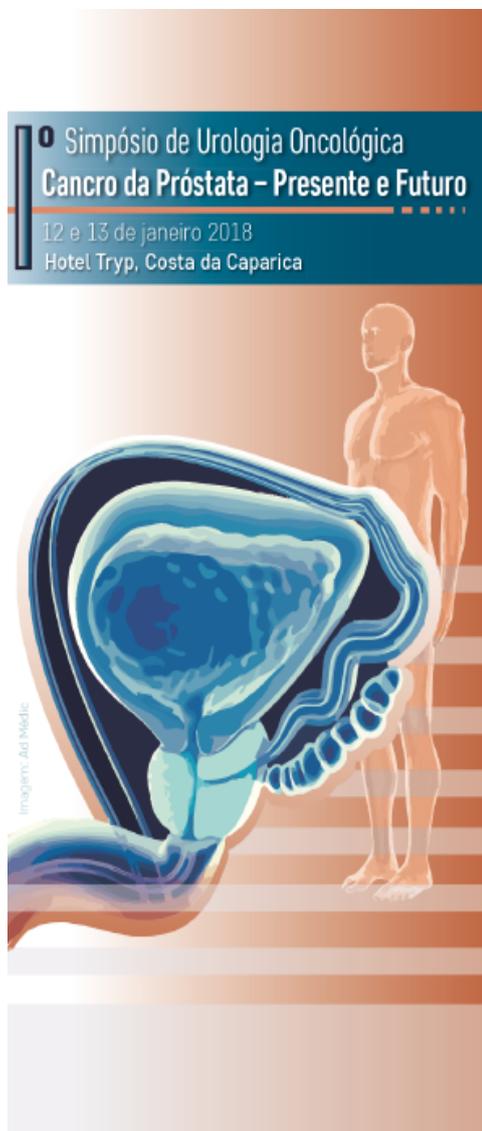


Recebi
2016/10/11
07-1986
Recebi, 10/11/2016,
Alves

Parecer:	Despacho:					
ASSUNTO: Projecto de Investigação n.º 83/2016 - "Tratamento de doentes com carcinoma da próstata resistente à castração com abiraterona e enzalutamida no CHCB - Avaliação Retrospectiva".						
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração	N.º 73/GII					
DE: Gabinete de Investigação e Inovação	Data 07/07/2016					
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Rui Filipe da Silva Santos, aluno de Mestrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Tratamento de doentes com carcinoma da próstata resistente à castração com abiraterona e enzalutamida no CHCB - Avaliação Retrospectiva", a realizar no Serviço de Urologia deste Centro Hospitalar.</p> <p>Envio ainda o parecer n.º 51/2016, emitido pela Comissão de Ética.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p>A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,</p> <p> (Dr.ª Rosa Saraiva)</p> <p>RS/MA</p>						
<table border="1"><tr><td>Centro Hospitalar Cova da Beira Presente em reunião de C.A. Em 07.11.2016 Despacho </td></tr><tr><td>Presidente do C.A. / Director Clínico Dr. João José Cupertino Alves </td></tr><tr><td>Vogal do C.A. Dr. Vitor Manuel Mendes da Mota </td></tr><tr><td>Vogal do C.A. Dr.ª Maria de Jesus Tróvão Marques </td></tr><tr><td>Entregado Directo Ent. João José Cupertino Ramalhinho </td></tr></table>		Centro Hospitalar Cova da Beira Presente em reunião de C.A. Em 07.11.2016 Despacho 	Presidente do C.A. / Director Clínico Dr. João José Cupertino Alves 	Vogal do C.A. Dr. Vitor Manuel Mendes da Mota 	Vogal do C.A. Dr.ª Maria de Jesus Tróvão Marques 	Entregado Directo Ent. João José Cupertino Ramalhinho 
Centro Hospitalar Cova da Beira Presente em reunião de C.A. Em 07.11.2016 Despacho 						
Presidente do C.A. / Director Clínico Dr. João José Cupertino Alves 						
Vogal do C.A. Dr. Vitor Manuel Mendes da Mota 						
Vogal do C.A. Dr.ª Maria de Jesus Tróvão Marques 						
Entregado Directo Ent. João José Cupertino Ramalhinho 						

Pág. 1 / 1

7.2. Anexo 2 - Certificado de Apresentação no 1º Simpósio de Urologia Oncológica



CERTIFICADO

Certificamos que **Rui Santos, Bruno Jorge Pereira e Manuel Morgado** apresentaram o Poster *Tratamento de doentes com carcinoma da próstata metastático resistente à castração com abiraterona e enzalutamida no CHCB - Avaliação Retrospectiva*, no 1º Simpósio de Urologia Oncológica, Cancro da Próstata – Presente e Futuro, que decorreu dias 12 e 13 de janeiro de 2018, no Hotel Tryp, Costa da Caparica.

Costa da Caparica, 13 de janeiro de 2018

Dr. Nelson Menezes
Presidente da Comissão Científica