

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
CURSO DE MEDICINA

LEONARDO SILVA DE MELO

**CARCINOMA DE PRÓSTATA METASTÁTICO: SOBREVIDA GLOBAL DA
PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO EM UNIDADE DE REFERÊNCIA REGIONAL
DE ALTA COMPLEXIDADE EM ONCOLOGIA**

IMPERATRIZ
2018

LEONARDO SILVA DE MELO

CARCINOMA DE PRÓSTATA METASTÁTICO: SOBREVIDA GLOBAL DA PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO EM UNIDADE DE REFERÊNCIA REGIONAL DE ALTA COMPLEXIDADE EM ONCOLOGIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, Campus Imperatriz, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Medicina

Orientador: Prof Adriano Rêgo Lima de Medeiros

IMPERATRIZ
2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Silva de Melo, Leonardo.

CARCINOMA DE PRÓSTATA METASTÁTICO: SOBREVIDA GLOBAL DA PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO EM UNIDADE DE REFERÊNCIA REGIONAL DE ALTA COMPLEXIDADE EM ONCOLOGIA / Leonardo Silva de Melo, Manuela dos Santos Pereira, Francisco Cristiano Viana Garcia. - 2018.

13 p.

Coorientador(a): Alysson Rego Mendes.

Orientador(a): Adriano Rêgo Lima de Medeiros.

Monografia (Graduação) - Curso de Medicina,
Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz, 2018.

1. Metástases neoplásicas. 2. Neoplasias prostáticas.
3. Sobrevida. I. Cristiano Viana Garcia, Francisco. II.
dos Santos Pereira, Manuela. III. Rêgo Lima de Medeiros,
Adriano. IV. Rego Mendes, Alysson. V. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
CURSO DE MEDICINA

Candidato: Leonardo Silva de Melo

Título do TCC: CARCINOMA DE PRÓSTATA METASTÁTICO: SOBREVIVÊNCIA GLOBAL DA PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO EM UNIDADE DE REFERÊNCIA REGIONAL DE ALTA COMPLEXIDADE EM ONCOLOGIA

Orientador: Adriano Rêgo Lima de Medeiros

A Banca Julgadora de trabalho de Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso, em sessão pública realizada a ...05.../...07.../...2018, considerou

() Aprovado

() Reprovado

Examinador (a): Assinatura:
Nome:Aldicleya Lima Luz.....
Instituição:Universidade Federal do Maranhão.....

Examinador (a): Assinatura:
Nome:Michelli Erica de Sousa Ferreira.....
Instituição:Universidade Federal do Maranhão.....

Presidente: Assinatura:
Nome:Adriano Regô Lima de Medeiros.....
Instituição:Universidade Federal do Maranhão.....

COMITÊ DE ÉTICA

PROTOCOLO PARA PESQUISA

USO EXCLUSIVO DA COMISSÃO

PROTOCOLO Nº 025-1 / 2018

1. Título do Projeto de Pesquisa

SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES COM CARCINOMAPROSTÁTICO AVANÇADO
SUBMETIDOS A ORQUIECTOMIA RADICAL VS. ORQUIECTOMIA QUÍMICA..

2. Pesquisador Responsável

Nome completo LEONARDO SILVA DE MELO

3. Colaboradores

Nome completo

4. Orientador

Nome completo ADRIANO RÉGO LIMA DE MEDEIROS

5. Especificação da finalidade acadêmica da pesquisa

Monografia

Iniciação Científica

Outras (especificar)

Artigo Científico

6. Unidades e Instituições envolvidas (especificar)

UFMA/Imperatriz

Curso: Medicina

Outras

7. Investigação

Retrospectiva

Prospectiva

8. Materiais e Métodos (preencher mais de um se necessário)

Seres Humanos

Animais

Laboratorial

Consulta de Prontuários de pacientes

Entrevistas e questionários

Tecidos, órgãos, fluidos orgânicos.

Empresas

Outros (especificar)

9. Cronograma de execução da pesquisa

Início 13/04/2018


término 12/04/2019

10. Observações

Sem observações.

11. Parecer da Comissão de Ética e Bioética

A Comissão de Ética e Bioética, da Faculdade de Imperatriz (COEB), na sua reunião de 13/04/2018,
APROVOU os procedimentos constantes deste Protocolo.


.....
Presidente da Comissão

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS

1. CaP: Câncer de Próstata
2. COEB: Comitê de Ética e Bioética, da Faculdade de Imperatriz
3. DP: Desvio Padrão
4. HSR: Hospital São Rafael
5. INCA: Instituto Nacional do Câncer
6. mCaP: Câncer de Próstata avançado metastático
7. UNACON: Unidade de Alta Complexidade Oncológica

RESUMO

INTRODUÇÃO: No Brasil, o câncer de próstata tem se apresentado como uma neoplasia maligna de grandes proporções apresentando a estimativa de 68.220 novos casos no biênio 2018-2019. **OBJETIVOS:** Estimar as sobrevidas globais de pacientes com câncer de próstata metastático, submetidos ou a orquiectomia cirúrgica ou a orquiectomia química. **METODOLOGIA:** Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo tipo análise de sobrevida com 52 pacientes, tratados em um hospital privado, sendo 8 tratados cirurgicamente, 35 por meio de quimioterapia e 9 sem tratamento, de 2009 a 2018. Tais sobrevidas globais foram estimadas pelo método de curvas de Kaplan-Meier. **RESULTADOS:** A idade mediana foi de 75,33 anos. A sobrevida global específica dentro de 1 ano para o tratamento paliativo foi de 45%, enquanto para a orquiectomia cirúrgica 50% e para a orquiectomia química 92,5%. **CONCLUSÃO:** Assim, o melhor prognóstico ficou estabelecido para a utilização de orquiectomia química na escolha da primeira linha de tratamento de um paciente com câncer de próstata metastático na população estudada, necessitando de outros estudos para estabelecer uma relação significativa entre as morbidades e o acometimento de metástases tendo como sítio primário o câncer de próstata.

Palavras-chave: Sobrevida; Neoplasias Prostáticas; Metástases neoplásicas.

ABSTRACT

BACKGROUND AND INTRODUCTION: At Brazil, prostate cancer have been presented like a huge proportions malignant neoplasm, showing a estimative of 68.220 new cases on 2018-2019 biennium. **GOALS:** To estimate the overall survival of patients with metastatic prostate cancer, submitted to surgical orchiectomy or chemical orchiectomy, performing a statistical comparison among them.

METHODS: A retrospective survival study cohort study was performed with 52 patients treated at a private hospital from 2009 to 2018. These global survivals were estimated using the Kaplan-Meier curves method. **RESULTS:** The median age was 75.33 years. The specific overall survival within 1 year for palliative treatment was 45%, while for surgical orchidectomy 50% and for chemical orchiectomy 92.5%.

CONCLUSION: Thus, the best prognosis was established for the use of chemical orchiectomy in the choice of the first line of treatment of a patient with metastatic prostate cancer in the studied population, requiring other studies to establish a significant relationship between morbidities and the involvement of metastases with primary prostate cancer.

Key-words: Survival; Prostate Neoplasms; Neoplasms Metastasis.

SUMÁRIO

| | |
|---------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 9 |
| 2. OBJETIVOS..... | 11 |
| 3. METODOLOGIA..... | 13 |
| 4. RESULTADOS..... | 16 |
| 5. CONCLUSÃO..... | 17 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 18 |

1. INTRODUÇÃO

No mundo, o câncer de próstata (CaP) se encontra na segunda posição entre as neoplasias malignas que mais acometem homens, ficando atrás somente do câncer de pulmão.¹ No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa de CaP para o biênio 2018-2019 corresponde a 68.220 novos casos, correspondendo a um risco estimado de 66,12 novos casos a cada 100 mil homens.² O CaP avançado se define como recidivado ou metastático (mCaP).³ Os principais locais de metástase são os ossos.⁴

A primeira linha de tratamento do mCaP tem como base a hormonioterapia, por meio da terapia de privação de andrógeno, com o bloqueio da testosterona a nível de castração (inferior a 50 ng/ml), que pode ser obtida de forma cirúrgica⁵ (orquiectomia cirúrgica bilateral) ou por meio de fármacos hormonioterápicos⁶ (orquiectomia química).³ Estudos apontam não haver diferença significativa na sobrevida global entre a orquiectomia cirúrgica e a orquiectomia química⁷, de modo que a sobrevida global média de pacientes recém-diagnosticados com metástases, tendo como sítio primário um CaP local avançado, é de cerca de 42 meses.⁸

Estudos epidemiológicos que utilizam a variável tempo como de principal interesse são fundamentais para a análise de sobrevida em estudos oncológicos. Tais análises são utilizadas quando se pretende analisar determinado fenômeno em um determinado período de tempo, de tal modo que o tempo inicial é aquele no qual um sujeito ou objeto entra em um determinado estado inicial e o tempo final é aquele no qual ocorre determinado evento final, que modifica o estado inicial.⁹ Deste modo, a sobrevida global se define como a análise do fenômeno a partir de um evento inicial até a morte ou censura por qualquer etiologia, enquanto a sobrevida relativa

se define como a razão entre a sobrevida observada no grupo de pacientes e aquela esperada na população a que estes pacientes pertencem.¹⁰

O objetivo deste trabalho é executar um estudo de coorte retrospectivo longitudinal analítico e unicêntrico, de modo a realizar uma análise comparativa entre as sobrevidas globais em 01 (um) ano das primeiras linhas de tratamento em pacientes com mCaP.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de coorte, retrospectivo, longitudinal, analítico e unicêntrico, realizado com base em registros hospitalares de portadores de mCaP, submetidos a tratamento oncológico durante o período de Setembro de 2009 a Março de 2018.

A delimitação da população estudada encontra-se em homens com diagnóstico de mCaP, confirmado por meio de exame anátomo-patológico, juntamente com a existência de metástase. A definição da existência de metástase se fez predominantemente pela cintilografia óssea de corpo total, tendo como uma das principais evidências as lesões osteoblásticas em esqueleto axial. Sendo que tais pacientes foram submetidos a tratamento oncológico na Unidade de Alta Complexidade Oncológica (UNACON) do Hospital São Rafael (HSR). O HSR é um hospital privado localizado na cidade de Imperatriz, na região tocantina, Sul do estado do Maranhão – Brazil, sendo referência regional para alta complexidade em oncologia.

Os dados provenientes dos pacientes sobre a exposição inicial (exame anátomo-patológico) e os eventos finais (óbito por qualquer natureza) foram obtidos

a partir da observação de prontuários presentes no HSR. Tais dados foram coletados e armazenados em formulários online do *Google Forms™* e posteriormente analisados estatisticamente por meio do *software EPI INFO V7.2.2.6®*.

Os critérios de inclusão para a composição do estudo foram pacientes do sexo masculino com diagnóstico de mCaP, confirmado por meio de exame anátomo-patológico, juntamente com a definição da existência de metástase (em grande parte descrita por meio de cintilografia óssea); que tenha sido realizado tratamento clínico ou cirúrgico preconizado específico para o mCaP na UNACON do HSR em algum momento no período de Setembro de 2009 a Março de 2018; e que tenha apresentado Declaração de Óbito devidamente preenchida no prontuário. Destarte, tem-se como critério de exclusão a apresentação de informações insuficientes ou incoerentes no prontuário.

Deste modo, foram estabelecidos os seguintes critérios para análise de sobrevida no estudo: consideração de início da observação retrospectiva a partir da data de definição da existência de metástase; desfecho para a análise da sobrevida global definida como a data do óbito independente da *causa mortis*.

Considerou-se como variáveis para a análise a data de nascimento, a data do estadiamento do mCaP, o local de metástase¹¹, a data do tratamento primário específico após conhecimento do estadiamento mCaP, o tipo de tratamento (orquiectomia cirúrgica ou química), a data e a causa do óbito.

O método de Kaplan-Meier foi o escolhido para a análise das funções de sobrevida global e as hipóteses de paralelismos entre diferentes curvas foram testadas por meio do teste de *log-rank*.⁹ A estratificação das variáveis foi realizada

de acordo com pontos de cortes consuetudinariamente utilizadas na literatura, sendo apresentada de forma analítico-descritiva e por meio da curva de sobrevivência.

Tal estudo foi realizado de acordo com os critérios da Resolução Nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e aprovada pelo Comitê de Ética e Bioética, da Faculdade de Imperatriz (COEB), em Imperatriz – Maranhão, sob o Protocolo Nº 025-1/2018.

3. RESULTADOS

O tempo médio da coorte retrospectiva foi de 104 meses (8,66 anos), com mínimo de seguimento de 0,03 meses e máximo de 63,2 meses. A idade mediana da população estudada foi de 904 meses (75,33 anos) na data do óbito, com idade mínima de 602 meses (50,16 anos) e máxima de 1102 meses (91,83 anos). A idade média na data do estadiamento foi de 885,173 meses (73,76 anos, com Desvio Padrão (DP) de 124,133), enquanto a idade média na data do tratamento foi de 885,653 meses (73,8 anos, DP 123,101) e a idade média na data do óbito foi de 899,961 meses (74,99 anos, DP 122,609). O menor tempo entre a data do tratamento primário e a data do óbito foi no mesmo dia, e o maior tempo foi de 62 meses.

A Tabela 1 resume as características da coorte estudada. Observou-se um perfil predominante de pacientes entre 60 e 75 anos na data do tratamento (46,153%), em comparação à predominância da idade acima de 75 anos na data do óbito (50%). Os pacientes recém estadiados como mCaP tiveram como terapia de primeira linha predominante a orquiectomia química (67,307%), sendo o principal local de metástase com maior frequência associado a ossos (94,23%) e a principal causa de óbito o próprio câncer de próstata (100%).

Tabela 1. Características da coorte de pacientes portadores de câncer de próstata

| Variáveis | Casos (n) | % |
|-----------------------------------|------------------|----------|
| Idade (anos) ao tratamento | - | - |
| < 60 | 5 | 9,615 |
| 60-75 | 24 | 46,153 |
| > 75 | 23 | 44,23 |
| Idade (anos) ao óbito | - | - |
| < 60 | 5 | 9,615 |
| 60-75 | 21 | 40,384 |
| > 75 | 26 | 50 |
| Tratamento primário | - | - |
| Nenhum | 9 | 17,307 |
| Cirúrgica | 8 | 15,384 |
| Química | 35 | 67,307 |
| Localização de metástases | - | - |
| Osso | 49 | 94,23 |
| Pulmão | 2 | 3,846 |
| Linfonodo à distância | 1 | 1,923 |
| Causa do óbito | - | - |
| Câncer de próstata | 52 | 100 |
| Outras | 0 | 0 |

A hormonioterapia antiandrogênica utilizada por 35 pacientes (94,23%), que realizaram este tipo de tratamento como primeira linha de escolha no seguimento

logo após a constatação da existência de metástase, foi baseada nos fármacos Bicalutamida, Eligard e Leuprolida.

O tempo mediano entre a data do estadiamento e a data do início do tratamento após a confirmação da existência de metástase na UNACON foi 16,5 dias e o tempo mínimo para início do tratamento foi no mesmo dia e o tempo máximo de 276 dias. O tempo médio entre a data do estadiamento e a data do início do tratamento foi de 35,961 dias (DP 54,103).

Com base nas características do tipo de tratamento estabelecido após a confirmação da existência de metástase, as estimativas de sobrevida global para 1 ano foram de 45% para nenhum tratamento (paliativo), 50% para a orquiectomia cirúrgica e 92,5% para a orquiectomia química (Figura 1).

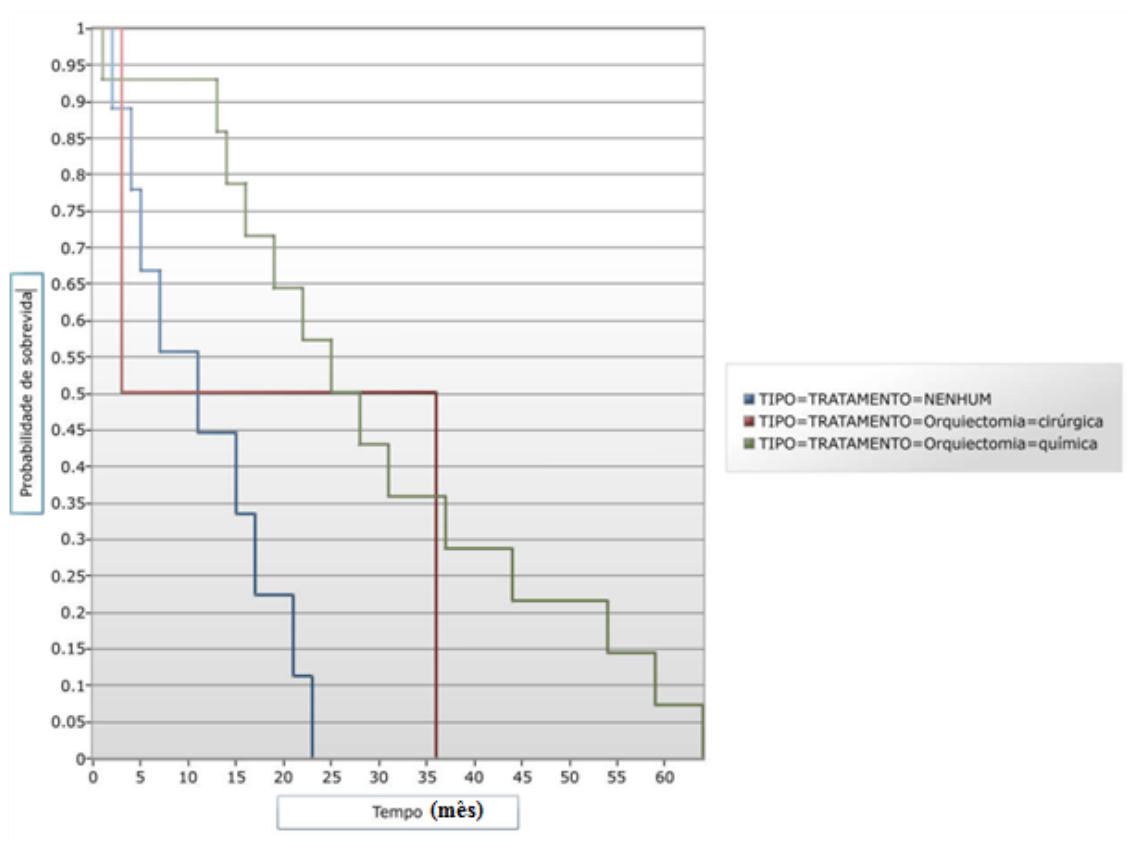


Figura 1. Curvas de sobrevida global estratificadas de acordo com o primeiro tratamento realizado.

Em relação à comparação global entre as curvas de sobrevida estratificadas quanto ao tratamento primário realizado após a confirmação da existência de metástase, a hipótese de semelhança (paralelismos) não foi rejeitada entre as mesmas (X^2 *log-rank*:9,2705; $p=0,0097$).

4. DISCUSSÃO

Considerando-se que as estimativas de sobrevida global para 1 ano foram de 45% para nenhum tratamento (paliativo), 50% para a orquiectomia cirúrgica e 92,5% para a orquiectomia química (Figura 1), sendo que de acordo com o INCA, em 2018 a sobrevida global em cinco anos para o CaP se encontrada acima de 80%, apresentando grande variação em função dos fatores genéticos, clínicos, ambientais e socioeconômicos.²

Deste modo, ao contrário do que foi estabelecido na literatura⁷, observa-se que a orquiectomia química (92,5%) apresentou maior taxa de sobrevida global em relação à utilização da orquiectomia cirúrgica (50%) ou do tratamento paliativo (45%) em 1 ano.¹² Contudo, as taxas de sobrevida analisadas não se relacionam especificamente ao tratamento completo dos pacientes, visto que alguns se submeteram aos dois tipos de orquiectomia, mesmo tendo como tratamento primário de escolha a orquiectomia química.

Logo, a estimativa de sobrevida global, de acordo com o tratamento primário realizado, apresentou um melhor prognóstico na análise das curvas de Kaplan-Meier para os pacientes submetidos a orquiectomia química, quando comparados aos grupos que realizaram orquiectomia cirúrgica ou tratamento paliativo, apesar de a literatura evidenciar não existir diferenças significativas entre tais tipos de tratamento.

A sobrevida que se estabeleceu favorável para a orquiectomia química como tratamento primário do mCaP pode ser explicada pelo viés da quantidade maior de amostras de pacientes que se submeteram a tal tratamento em relação aos que se submeteram a outros tratamentos.

Existiram determinadas limitações neste estudo, tais como o caráter retrospectivo e a pequena quantidade de pacientes com estadiamento de metástase na UNACON durante o período pesquisado. Além do que muitos prontuários de óbitos de diferentes anos não foram encontrados no arquivo do HSR, inviabilizando a adequada homogeneização dos óbitos dos pacientes em relação aos anos do período da pesquisa.

5. CONCLUSÃO

Na análise das curvas de Kaplan-Meier os pacientes submetidos a orquiectomia química tiveram maior probabilidade de sobrevida em 1 ano. As outras variáveis médico-biológicas e não médico-biológicas estudadas não apresentaram significância estatística. Assim, por conta de tal tipo de câncer se apresentar em idades mais avançadas, a coexistência de morbidades deve ser estudada, de modo a correlacionar com a sobrevida de tais pacientes.

Os dados coletados durante o estudo foram úteis para o estabelecimento do perfil dos pacientes com mCaP tratados na UNACON-HSR, podendo-se averiguar a atividade do tratamento de câncer de próstata metastático na região, sendo fundamental para a promoção de uma boa qualidade de vida para tais pacientes. Como pontos mais relevantes para a sociedade inserida no contexto do estudo, está na otimização da abordagem de pacientes com câncer de próstata metastático,

tendo em vista a melhora da qualidade de vida do paciente, guiando o profissional médico na escolha da técnica terapêutica mais adequada para cada caso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart BW, Wild CP. World cancer report 2014. *World Heal Organ*. 2014:1-2. doi:9283204298.
2. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de e Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância-Rio de Janeiro.. *INCA*. 2018:1-130.
3. SUS CN de I de T no. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. 2015:1-63. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/DDT_Adenocarcinoma_deprostata_CP.pdf. Accessed May 16, 2018.
4. Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *Prostate*. 2014;74(2):210-216. doi:10.1002/pros.22742.
5. Silva BM e, Silva Neto JAB da, Lima RL de. Análise de complicações em pacientes portadores de câncer de próstata metastático submetidos à orquiectomia bilateral. *Rev Col Bras Cir*. 2010;37(4):269-273. doi:10.1590/S0100-69912010000400006.
6. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral Orchiectomy with or without Flutamide for Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 1998;339(15):1036-1042. doi:10.1056/NEJM199810083391504.

7. Tyrrell CJ, Iversen P, Tammela T, et al. Tolerability, efficacy and pharmacokinetics of bicalutamide 300 mg, 450 mg or 600 mg as monotherapy for patients with locally advanced or metastatic prostate cancer, compared with castration. *BJU Int.* 2006;98(3):563-572. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06275.x.
8. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the “Docetaxel Era”: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol.* 2015;67(6):1028-1038. doi:10.1016/j.eururo.2014.09.032.
9. Bustamante-Teixeira, Faerstein MT, Latorre E. Técnicas de análise de sobrevivida. *Cad Saúde Pública.* 2002;18(3):579-594. <http://hygeia.fsp.usp.br/~rosario/LC/leitura7.pdf>. Accessed December 4, 2016.
10. Bastos J, Rocha C. Análise de sobrevivência: Conceitos Básicos. *Arq Med.* 2006;20(5-6):185-187.
11. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015;68(2):325-334. doi:10.1016/j.eururo.2014.07.020.
12. Sun M, Choueiri TK, Hamnvik O-PR, et al. Comparison of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Orchiectomy. *JAMA Oncol.* 2016;2(4):500. doi:10.1001/jamaoncol.2015.4917.