



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

Pedro Henrique Castro de Azevedo

Caso clínico: Carcinoma Neuroendócrino da Próstata

Área científica de Urologia

Orientador: Professor Doutor Belmiro Parada

Coorientador: Doutor Paulo Azinhais

Maio/2020

Caso clínico: Carcinoma Neuroendócrino da Próstata

Azevedo, P.¹, Azinhas, P¹., Parada, B.¹

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal.

Índice

RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS	6
INTRODUÇÃO.....	7
CASO CLÍNICO.....	8
DISCUSSÃO.....	13
CONCLUSÃO.....	18
AGRADECIMENTOS.....	19
REFERÊNCIAS.....	20

Resumo

O carcinoma neuroendócrino da próstata é uma neoplasia rara, que pode surgir concomitantemente com o adenocarcinoma ou de forma isolada, cuja agressividade e dificuldades diagnósticas e terapêuticas levam a que possua um prognóstico pouco favorável.

Neste trabalho, retrata-se o caso de um paciente de 74 anos que se apresenta no CHUC, em janeiro de 2017, com diagnóstico de carcinoma da próstata com diferenciação neuroendócrina, realizado na Alemanha no ano anterior, e sob terapêutica hormonal com acetato de Abiraterona, associado a prednisolona, e com Denosumab, devido à existência de doença metastática associada, uma das várias opções de 1ª linha sugerida nas guidelines da European Association of Urology para o tratamento do carcinoma da próstata resistente à castração metastizado.

Devido a progressão da doença após o tratamento em vigor, foi realizada quimioterapia com recurso a Cisplatina e Etopósido, esquema terapêutico utilizado no tratamento de neoplasias neuroendócrinas nomeadamente no caso do carcinoma de células pequenas do pulmão, mas com bons resultados na próstata, que também não apresentou a resposta esperada.

O tratamento seguinte foi terapia com radionucleótido de recetores de peptídeos com recurso a Lutécio 177 Dotatate, um esquema emergente para o tratamento de tumores neuroendócrinos, que permitiu um controlo adequado da doença e um alívio da sintomatologia do doente.

Após o término dos ciclos de tratamento, foi identificada nova progressão da doença, sendo que o esquema que foi definida a realização de quimioterapia com Docetaxel, uma das 2ª linhas sugeridas pelas guidelines da. Ainda antes de a iniciar, o doente teve de ser submetido a cirurgia de caráter paliativo com resseção transuretral da próstata devido a agravamento do quadro sintomatológico, adiando o início da quimioterapia.

Assim, conclui-se que, apesar das estratégias terapêuticas existentes, não existe propriamente uma linha de tratamento claramente definida e eficaz neste tipo de tumores, estando as opções terapêuticas dependentes de vários fatores. É necessário recorrer, algumas vezes, a esquemas que não se encontram referidos nas guidelines de modo a tentar alcançar um controlo adequado e uma melhoria da qualidade de vida do paciente, como se verificou neste caso com o recurso ao tratamento com Lutécio 177 Dotatate.

Abstract

Neuroendocrine prostate cancer is a rare neoplasm, which can appear with or without adenocarcinoma, whose aggressiveness and difficulties in the diagnose and therapeutics lead to a poor prognosis.

In this work, we describe the case of a 74-year-old patient who presents at the urology department of CHUC, in january 2017, with a previous diagnosis of neuroendocrine prostate cancer, performed in the previous year in Germany, and under hormonal therapy with Abiraterone acetate, associated with prednisolone, and Denosumab, due to the existence of associated metastatic disease, one of the several first line options suggested by the European Association of Urology's guidelines for the treatment of metastatic castration-resistant prostate carcinoma.

Due to the lack of response to the previous treatment, chemotherapy was performed using Cisplatin and Etoposide protocol, a therapeutic regimen used in the treatment of neuroendocrine neoplasms, particularly in the case of small cell lung cancer, but with good results in the prostate, which also didn't show the expected answer.

The next treatment was peptide receptor radionucleotide therapy using Lutetium 177 Dotatate, an emerging scheme for the treatment of neuroendocrine tumors, which allowed for adequate control of the disease and relief of the patient's symptoms for a period of time.

After the end of the treatment, a new disease progression was identified, and the scheme defined was one of the 2nd lines suggested by the UAE guidelines, chemotherapy using Docetaxel, an option considered after failure of hormonal therapy with Abiraterone acetate. Even before starting it, the patient had to undergo palliative surgery with transurethral resection of the prostate due to the worsening of the symptoms, postponing the start of chemotherapy.

Thus, it is concluded that, despite the existing therapeutic strategies, there is no fixed and effective treatment line, and the selection of these depends on several factors and has to be taken individually, sometimes using schemes that they are not mentioned in the guidelines in order to try to achieve adequate control and an improvement in the patient's quality of life.

Palavras-chave

Carcinoma próstata, Carcinoma Neuroendócrino, Terapia Hormonal, Quimioterapia, Lutécio 177 Dotatate

Lista de abreviaturas

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

EAU – European Association of Urology

EMA – European Medicine Agency

FDA – Food and Drug Administration

LUTS – Sintomas do trato urinário baixo

PSA – Antígeno específico da próstata

RA – Recetores de androgénios

Introdução

O carcinoma da próstata é uma das neoplasias mais frequentes no sexo masculino, particularmente no mundo ocidental, sendo a segunda causa de morte por cancro a nível mundial. ^{1,2,5}

O tipo mais comum é o adenocarcinoma, presente em mais de 90% dos casos. ¹

O carcinoma com diferenciação neuroendócrina está presente numa pequena minoria (0,5 a 2%) de casos, podendo surgir como patologia primária ou após desenvolver resistência ao tratamento com terapêutica hormonal nos casos de adenocarcinoma. ^{1,3} Tipicamente está presente entre a 5ª e 6ª décadas de vida, sendo que a sua etiologia permanece incerta. ^{3,5}

Clinicamente, as manifestações são semelhantes às do adenocarcinoma, podendo apresentar-se com sintomas do trato urinário baixo (LUTS), nomeadamente de caráter obstrutivo, hematuria, através de manifestações sistémicas de doença metastática, como lesões osteolíticas, ou síndromes paraneoplásicas. ^{3,5}

No entanto, ao contrário do adenocarcinoma, que se organiza em estruturas glandulares com células diferenciadas e que expressam o antígeno específico da próstata (PSA), marcador tumoral bastante sensível mas não específico de cancro da próstata, e recetores de andrógenos (RA), os tumores neuroendócrinos caracterizam-se por linhagens celulares não organizadas e produtoras de marcadores neuroendócrinos como a cromogranina A e CD56, sendo ainda negativos para PSA e RA. Tratam-se, ainda, de tumores com altos índices proliferativos, o que lhes confere uma maior agressividade e capacidade de multiplicação, possuindo pior prognóstico comparativamente com o tipo de cancro mais comum. ^{4,5}

O diagnóstico definitivo destes tumores é feito através da realização de biópsia prostática, realizada com auxílio de ecografia transretal, que demonstra a diferenciação neuroendócrina tumoral. ⁶

As estratégias terapêuticas são consideradas limitadas, o que leva a que a deteção precoce do tumor seja de grande importância, uma vez que o tempo de sobrevida médio desta neoplasia, após o seu diagnóstico, é de, aproximadamente, 2 a 3 anos, sendo que em casos em que ocorra metastização, este prognóstico reduz-se a menos de 1 ano. ⁵

Caso clínico

Paciente de 74 anos, muçulmano, natural da Jordânia e residente em Portugal, reformado (comerciante de profissão), diagnosticado com carcinoma da próstata em 2016, na Alemanha e que é encaminhado para o serviço de Urologia e Transplantação Renal do CHUC em janeiro de 2017, sob tratamento com acetato de Abiraterona, associado a prednisolona, e Denosumab. Apresentava-se ansioso e revoltado uma vez que tinha sido informado sobre a impossibilidade de cura da sua doença e que, fruto dela, teria esperança média de vida de, aproximadamente, 1 ano.

Na primeira consulta no CHUC, em janeiro de 2017, foi identificado quadro de LUTS marcados, nomeadamente disúria, polaquiúria, nictúria, sensação de esvaziamento incompleto da bexiga e necessidade de esforço abdominal considerável para iniciar micção, presentes há alguns anos, associados a dor óssea, mais marcada na região do tórax, cujo início não conseguiu objetivar. Para além da terapêutica com Abiraterona e Denosumab, encontrava-se medicado com Alfuzosina 10 mg id e Serenoa Repens 160mg 2 id, sem que se verificasse melhoria da sintomatologia.

Como antecedentes patológicos, apresentava Diabetes mellitus secundária a pancreatectomia subtotal e metastasectomia por carcinoma da cabeça do pâncreas com diferenciação neuroendócrina com metastização hepática, diagnosticado e tratado em 2010, com realização de quimioterapia adjuvante e seguimento na Alemanha; realizava 28 unidades de insulina Lantus. A nível de antecedentes fisiológicos, destacar o facto de ser fumador ativo. De antecedentes familiares, refere que tanto o pai como um dos irmãos possuem história de carcinoma da próstata, apesar de não conseguir acrescentar quaisquer pormenores.

Ao exame físico, detetou-se próstata aumentada de volume, de consistência pétreia e com contornos espiculados.

Analicamente, em janeiro de 2017, o valor de antigénio específico da próstata total do doente era de 7.94 nanogramas por mililitro (ng/mL), sendo que, após nova avaliação em abril de 2017, o valor subiu para 9.97 ng/mL com uma relação PSA total/livre de 0.22. Em junho do mesmo ano, foi realizada nova medição com PSA total a registar o valor de 10,67 ng/mL.

A nível imagiológico, foi requisitada uma ecografia transretal, realizada em fevereiro de 2017, que revelou “bexiga de dimensões normais, sem alterações parietais ou do seu conteúdo, tendo em repleção um volume de 313 cc e, após micção uma diminuição para 93 cc, resíduo pós-miccional de 29%. A próstata estudada, segundo os planos axial e

sagital por via supra-púbica apresenta-se de dimensões aumentadas, tendo no seu conjunto 59mm de diâmetro longitudinal, 60mm de diâmetro transversal e 50mm de diâmetro ântero-posterior, a que corresponde um peso de 93g. Vesículas seminais de forma e dimensões normais, contornos regulares, sem alteração da ecoestrutura”.

A 29 de julho de 2017, foi efetuada biópsia próstática guiada por ecografia, no serviço de Urulogia do CHUC, cujo resultado revelou “neoplasia tem origem primária na próstata (PAS positiva), excluindo origem urotelial. O componente neuroendócrino de pequenas células foi confirmado através da positividade para sinaptofisina e cromogranina A. Observou, ainda, índice proliferativo (ki67: 70-80%).”. O resultado permite assumir que se trata de um carcinoma da próstata com diferenciação neuroendócrina, cujo grau de Gleason corresponde ao obtido na biópsia previamente executada na Alemanha.

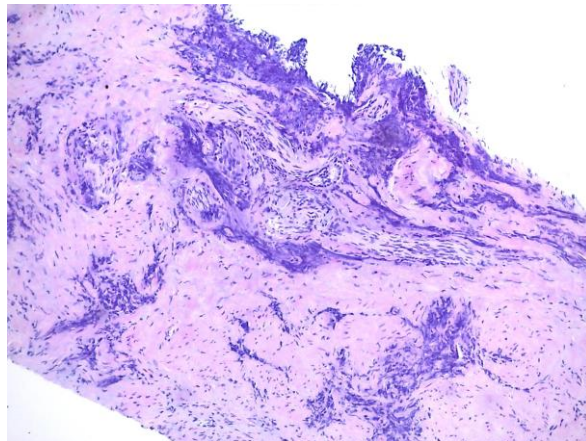


Imagem 1: Biópsia da lesão. Identificada área de diferenciação neuroendócrina do tipo de carcinoma de células pequenas, onde se identificam maciços e trabéculas de células neoplásicas pequenas, com escasso citoplasma e sem nucléolos proeminentes e com evidência de invasão perineural. HE 100x

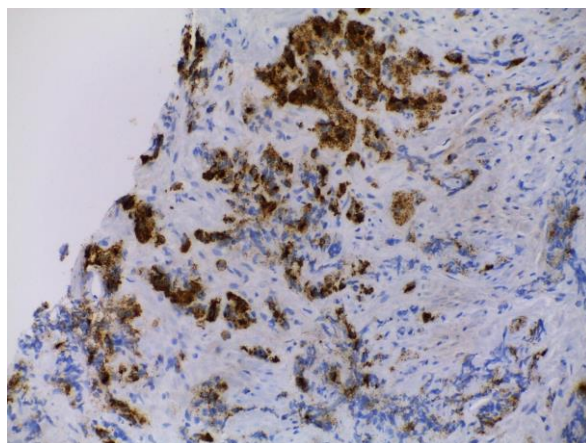


Imagem 2: Biópsia da lesão. Visualiza-se expressão do marcador neuroendócrino Cromogranina A no citoplasma das células neoplásicas, indicando diferenciação neuroendócrina. Cromogranina A, 200x.

Foi, ainda, realizada TAC torácica, abdominal e pélvica, de forma a permitir estadiar a neoplasia, que documentou “existência de focos de metastização óssea no manúbrio esternal, paravertebral (D10), e nas 10^a e 11^a costelas” sem que se tenham identificado metástases viscerais.

Perante o diagnóstico, foi iniciada quimioterapia, em outubro e novembro de 2017, com recurso a Cisplatino e Etopósido, administrando 25 mg/m² IV nos primeiros 3 dias do primeiro fármaco e 100 mg/m² IV nos primeiros 3 dias do segundo a 21 a 28 dias. Durante este período, o doente sofreu um enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST, que condicionou interrupção do ciclo de tratamento durante algumas semanas, tendo sido posteriormente retomado e finalizado sem novas intercorrências. A avaliação analítica mostrou uma redução do valor de PSA para 2,25 ng/mL, sendo que, clinicamente, o paciente não referia melhoria dos sintomas. Imagiologicamente, através de cintigrafia óssea, observou-se “áreas de aumento de captação do radiofármaco na porção posterior dos 9^o e 10^o arcos costais direitos, na porção lateral dos 7^o e 8^o arcos costais esquerdos, na asa do íliaco esquerdo, na projeção de D7/7^o arco costal direito, no 1/3 inferior do esterno e mais discretamente no manúbrio esternal, aspectos que no contexto clínico, são sugestivos de lesões ósseas secundárias”.

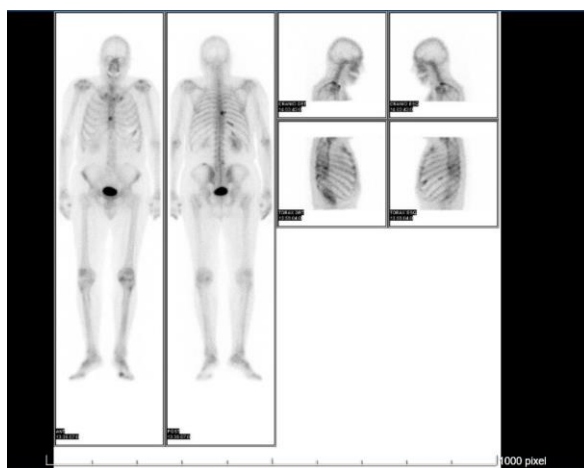


Imagem 3: Paciente de 74 anos, com carcinoma da próstata neuroendócrino M1. Cintigrafia óssea de fevereiro de 2018, após realização de QT com Cisplatina e Etopósido; observam-se focos hipermetabólicos ao longo do esqueleto não detetados em exames anteriores.

Posteriormente, foi realizada PET - 68Ga- DOTA - NOC, que revelou “discreta expressão de recetores octeótridos para somatostatina”, para além de documentar novos focos de metastização ao nível da porção posterior do 9^o arco costal direito, 1/3 inferior do esterno, apófise transversa de D7 e de L4. Perante este resultado, procedeu-se à alteração da estratégia de quimioterapia, iniciando-se novo tratamento com Lutécio 177 DOTATATE, com administração de 7,4GBq de fármaco por via endovenosa, combinado com palanosetron (fármaco antiemético administrado por via endovenosa 1h antes da administração) e solução de aminoácidos, tendo sido efetuados 3 ciclos (o

primeiro em maio de 2018, o segundo em outubro de 2018 e o último em fevereiro de 2019). Através da medição da cromogranina A, marcador neuroendócrino, foi observado um decréscimo nos valores de 1286 ng/mL (em maio de 2018) para 195,9 ng/mL após realizar o último ciclo de tratamento. Aliado a esta diminuição, o doente referiu alívio marcado dos sintomas. A avaliação imagiológica, com recurso a cintigrama ósseo, realizado no início e no final dos ciclos, revelou aumento de captação heterogénea do fármaco no esqueleto, principalmente no hemicorpo direito, com captação semelhante na próstata, traduzindo doença hipermetabólica óssea em atividade.

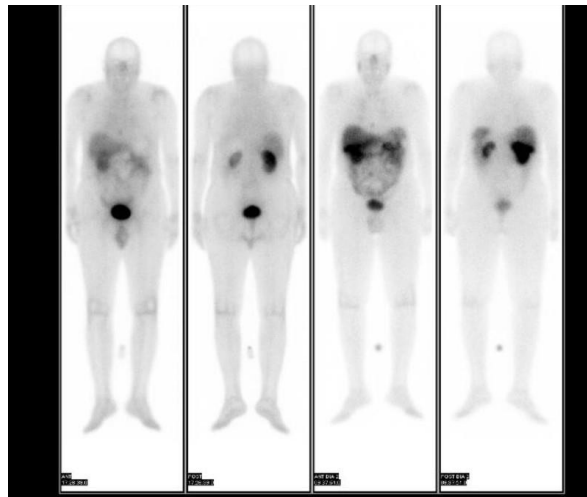


Imagem 4: Cintigrama ósseo, maio de 2018, no início da terapêutica com Lutécio 177 Dotatate, após primeiro ciclo realizado.



Imagem 5: Cintigrama ósseo, fevereiro de 2019, após realização do último ciclo de tratamento com Lutécio 177 Dotatate.

Nos meses seguintes, foi realizada avaliação periódica do valor de PSA (a cada 2 meses, aproximadamente), tendo-se verificado uma elevação do mesmo desde a cessação da terapêutica onde registava o valor de 1,95 ng/mL), atingindo valores consistentemente superiores nas avaliações seguintes (em março de 2019 era de 2,55 ng/mL, em maio de 4,09 ng/mL com cromogranina A de 209,8 ng/mL, em agosto estava em 6,01 ng/mL), com o valor máximo registado em outubro de 2019, com 10,4 ng/ml, pelo que foi programado iniciar quimioterapia com recurso a Docetaxel, em dezembro de 2019 (com recurso a dose de 75mg/m² administrada por via endovenosa, associada a 5mg de prednisolona po bid a iniciar no dia anterior à sessão, repetindo o ciclo a cada 3 semanas até um máximo de 10 ciclos).

Em novembro de 2019, devido a agravamento dos sintomas obstrutivos, o doente foi intervencionado na CUF SIGIC, tendo sido realizada resseção transuretral da próstata de caráter paliativo. No seguimento da intervenção, foram registadas queixas de hematúria algumas semanas depois, que resolveram após vinda ao serviço de urgência do CHUC a 30 de dezembro de 2019 (onde foi realizada lavagem ativa e desobstrução da sonda vesical).

O doente é, atualmente, seguido mensalmente em regime de hospital de dia, encontrando-se, no 5º ciclo de quimioterapia com Docetaxel e com valores de PSA em decrescendo (após o 1º ciclo o valor registado era de 13,7 ng/mL), com o último valor registado a ser de 11 ng/mL, à data da realização deste trabalho. O paciente permanece independente para as atividades de vida diária, sem qualquer sintomatologia urinária a relatar e ultrapassou a sobrevida inicialmente perspetivada no momento do diagnóstico inicial na Alemanha. É também seguido na consulta da dor crónica no CHUC, estando medicado com Tramadol LP 100mg 2 id para controlo da dor.

Discussão

O carcinoma neuroendócrino, apesar de raro (totaliza 0,5 a 2% dos casos de cancro da próstata), apresenta-se como uma neoplasia bastante agressiva e com uma taxa média de sobrevivência inferior a 1 ano após o seu diagnóstico, o que evidencia a limitação existente nas terapêuticas oferecidas para este tipo de cancro. ^{1,3,5}

Apesar dos sintomas à apresentação poderem ser semelhantes aos do tipo mais comum de carcinoma da próstata, as características histológicas de ambos são distintas. Estima-se que, em aproximadamente metade dos casos, os carcinomas neuroendócrinos possam surgir como forma primária do tumor, sendo que, nos restantes casos, ocorram concomitantemente a um adenocarcinoma, levando ao aparecimento de focos de diferenciação neuroendócrina na histologia inicial do adenocarcinoma.^{1,2} As próprias linhas terapêuticas utilizadas no tratamento do adenocarcinoma da próstata acabam por proporcionar esta diferenciação do tumor, promovendo a transformação destes em tumores resistentes à castração hormonal uma vez que as novas populações celulares deixam de expressar os recetores de androgénios.^{1,2,4} Assim, a deteção destas linhagens assenta na deteção da expressão de marcadores neuroendócrinos, como são o caso da sinaptofisina, cromogranina A e CD-56, podendo deixar de ser detetado valores de PSA nas análises. ²

De acordo com as guidelines da European Association of Urology (EAU) de 2019, as opções terapêuticas do cancro da próstata consideram vários parâmetros para a escolha do tratamento, nomeadamente as características da doença (tipo de cancro e existência de metastização), a toxicidade das várias opções terapêuticas, perfil do doente (sintomatologia, estado geral e comorbilidades associadas), informação e evidência prática do tratamento. Para além destes fatores, é importante pesquisar se foram realizadas terapêuticas prévias e quais os graus de resposta e de tolerância às mesmas. ⁶

Neste caso clínico, após uma avaliação extensa, tendo por base a história clínica do doente e respetivo exame físico, análises laboratoriais, biópsia prostática e exames imagiológicos, foi diagnosticado um carcinoma da próstata resistente à castração com diferenciação neuroendócrina de pequenas células com presença de focos de metastização a nível do esqueleto axial (diagnóstico que vai de encontro ao que foi assumido na Alemanha, local onde o paciente foi pela primeira vez diagnosticado e tratado antes de se dirigir aos CHUC). Os objetivos terapêuticos passariam, nesta fase da doença, pelo aumento da sobrevivência global associada a uma melhor qualidade de vida através de um controlo eficaz da sintomatologia.

Olhando para as guidelines da EAU, identificam-se diversas opções terapêuticas como viáveis para serem 1ª linha: tratamento hormonal com acetato de abiraterona ou enzalutamida, quimioterapia com recurso a docetaxel e utilização de radiofármacos como o rádio-223. No entanto, não existe uma sequência terapêutica fixa, pelo que a escolha dos tratamentos é feita de forma individualizada para cada caso.

A terapêutica hormonal, seja através da supressão da secreção de níveis de testosterona produzida quer a nível testicular quer a nível da supra-renal obtida pela administração de acetato de Abiraterona (através da toma 1000mg po id juntamente com prednisolona 5 mg po bid) ou através da inibição dos recetores de androgénios produzida com auxílio da Enzalutamida (através da dose de 160 mg po id), é uma opção de tratamento a considerar em casos de pacientes assintomáticos ou com sintomas ligeiros (principalmente aqueles que não se encontram sob terapia com opiáceos) em que não existam focos de metastização visceral ou que estas metástases sejam de volume e número reduzidos. Este tratamento permite um aumento da sobrevida dos doentes, com melhoria da progressão imagiológica e atraso no início do tratamento por quimioterapia (se necessário), levando a um aumento da qualidade de vida.⁷

A quimioterapia com recurso a Docetaxel (dose recomendada de 75mg/m² administrada por via endovenosa, associada a 5mg de prednisolona po bid a iniciar no dia anterior à sessão, repetindo o ciclo a cada 3 semanas até um máximo de 10 ciclos), fármaco citostático da família dos taxanos que se caracteriza por bloquear a divisão mitótica uma vez que inibe a formação dos microtúbulos, impedindo a realização da anafase na divisão celular, constitui uma opção a ser considerada, segundo as guidelines da European Association of Urology, em pacientes sintomáticos, que se apresentem com doença visceral e cujo ECOG/PS seja adequado ou para casos de mau prognóstico associado (definidos, por exemplo, por uma classificação de Gleason elevada, superior a 8 ou um tempo de duplicação de PSA inferior a 55 dias). Apresenta-se como o único fármaco de quimioterapia que tem capacidade de aumentar a sobrevivência global em até 3 meses.⁷

O radiofármaco rádio-223, que se caracteriza por se comportar como um mimetizador de cálcio, ligando-se a regiões metastáticas onde existe um elevado turnover ósseo, promovendo efeitos apoptóticos por quebras na dupla cadeia de DNA, demonstrando capacidade de aumentar a sobrevida, particularmente nos doentes que apresentem metastização óssea e que tenham progredido após realização de tratamento com Docetaxel ou que não reuniam condições para a quimioterapia, apesar de apresentar restrições (impostas pela EMA e INFARMED) após 2 linhas de tratamento.⁷

Neste caso específico, quando o paciente recorre ao CHUC, encontra-se medicado com o esquema de acetato de Abiraterona e prednisolona, ao qual se acresce Denosumab (anticorpo monoclonal humano (IgG2) utilizado no tratamento de metástases ósseas, administrando 120mg por via subcutânea a cada 4 semanas), uma das opções defendida pelas guidelines da EAU como hipótese de tratamento de 1ª linha para carcinoma da próstata resistente à castração metastizado. No entanto, e apesar de se encontrar corretamente orientado, a resposta ao tratamento foi de curta duração, sendo que, através da avaliação clínica e analítica, constatou-se que não houve alívio das queixas do doente e que o valor de PSA se encontrava em constante subida (na primeira avaliação realizada, em janeiro de 2017, o valor era de 7,94 ng/mL, sendo que em junho do mesmo ano era de 10,67 ng/mL), pelo que se modificou o esquema de tratamento.

Como opção de 2ª linha e após a terapêutica hormonal prévia, foi considerada realização de protocolo de quimioterapia com recurso a Cisplatino e Etopósido, uma combinação bastante utilizada para tratamentos de neoplasias com diferenciação neuroendócrina de pequenas células a nível pulmonar, e que evidencia uma boa resposta quando aplicados no carcinoma neuroendócrino de pequenas células da próstata, na medida em que esta variante de carcinoma apresenta um comportamento similar ao do pulmão, apesar de não se encontrar descrita nas guidelines EAU.⁸ No entanto, no final de 4 ciclos de tratamento, em função dos resultados observados nos exames de seguimento (no final do tratamento, o valor de PSA encontrava-se em 2,25 ng/mL) ao qual acresce a ausência de melhoria sintomática do doente e uma avaliação imagiológica que não evidenciava melhoria das lesões, assumiu-se uma resposta inadequada, o que levou a uma nova proposta de tratamento.

Como opção de 3ª linha para este doente, foi considerada a utilização de Lutécio 177 Dotatate, um radiofármaco análogo da somatostatina com elevada afinidade para os recetores expressos na superfície das células tumorais e uma terapêutica emergente para o tratamento de carcinomas com diferenciação neuroendócrina metastizados, aplicável ao carcinoma neuroendócrino da próstata a partir do momento em que se identificam a presença de recetores específicos e com resultados promissores, pese embora o facto de não se encontrar descrito nas guidelines da EAU, tendo sido já aprovado como opção de tratamento pela Food and Drug Administration (FDA).⁹ Comparado com outros análogos da somatostatina, o Lutécio177 Dotatate apresenta maior captação pelo tumor, bem como maior tempo de permanência no mesmo, e tem menor capacidade de distribuição pelo organismo pelo que a prevalência de efeitos adversos é menor quando comparado com fármacos semelhantes.⁹ Antes de se poder iniciar este tratamento, foi realizada avaliação com recurso ao exame PET- 68Ga -

DOTANOC, que revelou “discreta expressão de recetores de somatostatina” pelas células tumorais, o que possibilitou a adoção desta estratégia; caso não fossem identificados, não seria benéfico realizar este tratamento. Foram realizados 3 ciclos entre maio de 2018 e fevereiro de 2019, com administração de 7,4GBq por via endovenosa, precedida por infusão de aminoácidos para proteção renal e fármaco antiemético (palanosetron) de modo a controlar possíveis efeitos adversos. Os resultados foram bastante promissores, como se constatou pela melhoria clínica do doente e confirmada pela diminuição dos valores de cromogranina A de 1286 ng/mL para 195,9 ng/mL, apesar da avaliação imagiológica retratar uma maior presença de lesões metabolicamente ativas.

Após o término do último ciclo, e com o decorrer dos meses seguintes, foi observada um agravamento da doença, como mostram as análises que retratam uma elevação acentuada do valor de PSA para valores na ordem das dezenas, associada a um controlo menos eficiente da sintomatologia do doente, pelo que se recorreu a nova terapêutica. A estratégia definida foi a realização de quimioterapia com recurso a Docetaxel, defendida pelas guidelines EAU de 2019 para casos em que se verifica progressão da doença após utilização de terapêutica hormonal com acetato de Abiraterona previamente, sendo que foi iniciada em dezembro de 2019 e encontra-se, atualmente, no seu 5º ciclo de tratamento. ⁶

O agravamento das queixas de LUTS do doente motivou, em novembro de 2019, a realização de cirurgia de caráter paliativo com resseção transuretral da próstata, fruto do quadro de retenção urinária desenvolvido, sendo que a recuperação ocorreu sem grandes intercorrências, exceção feita a um período de hematúria resolvido após recurso a lavagem ativa da sonda realizada no CHUC.

Para além das grandes dificuldades inerentes à escolha do tratamento mais eficaz a adotar, existiram outras limitações ao longo deste caso, nomeadamente a barreira linguística que condicionava quer a comunicação com o doente, quer a perceção dos exames ou tratamentos que haviam sido realizados anteriormente à sua apresentação no serviço de Urologia do CHUC, nomeadamente se o tumor foi considerado inicialmente como resistente à castração ou se era sensível a tratamento hormonal e desenvolveu posteriormente resistência, bem como quais as informações e prognósticos que foram transmitidos aquando do diagnóstico inicial na Alemanha, em 2016.

Outra limitação prende-se com os antecedentes patológicos do doente, que mostravam a existência de uma neoplasia com diferenciação neuroendócrina na cabeça do

pâncreas, o que pode constituir um fator de um mau prognóstico, apesar da ausência de estudos e de associações genéticas estabelecidas e documentadas entre os dois tipos até à data; ainda assim, não foi realizada nenhuma investigação no sentido de averiguar a existência de algum defeito genético que motivasse o aparecimento de dois tipos de tumores com diferenciação neuroendócrina em órgãos diferentes.

Conclusão

Este caso traduz a dificuldade na escolha de um tratamento, bem como a eficácia dos mesmos, para o carcinoma da próstata com diferenciação neuroendócrina, uma vez que nem sempre as primeiras linhas de tratamento indicadas se mostram capazes de produzir a resposta desejada, o que, associada à elevada taxa de proliferação e de agressividade dos tumores, justifica um mau prognóstico para estes casos.

Nesta situação em particular, assistiu-se à falência de várias opções de tratamento indicadas para o tipo de tumor, o que levou à consideração de linhas terapêuticas que não estão indicadas explicitamente para o tratamento do carcinoma com diferenciação neuroendócrina da próstata nas guidelines europeias atuais, como foi o caso da administração de Lutécio 177 Dotatate, apesar de ser um tratamento aprovado pela FDA para o tratamento de neoplasias neuroendócrinas metastizadas, ou o recurso a esquema de quimioterapia com Cisplatina e Etopósido, esquema de quimioterapia utilizado para carcinoma do pulmão com histologia de pequenas células e cujas semelhanças com o da próstata motivam a sua utilização, já com resultados bastante favoráveis.

No caso específico da utilização de Lutécio 177 Dotatate, podemos afirmar que foi uma escolha que permitiu um melhor controlo das queixas evidenciadas pelo doente, motivando o aumento da sua esperança de vida e suplantando aquela que lhe fora inicialmente prevista aquando do diagnóstico de carcinoma da próstata na Alemanha, em 2016. Para além do impacto na sobrevida, estão a ser realizados vários estudos sobre novas terapêuticas realizadas com radioisótopos, nomeadamente o Lu – PSMA e Lu – Actínio que revelam resultados muito promissores no caso do carcinoma da próstata metastizado, permitindo um melhor controlo da doença sem risco elevado de efeitos secundários.

Assim, concluímos que as orientações que surgem nas mais variadas guidelines são hipóteses viáveis para tratamento e seguimento dos doentes mas que não dispensam uma visão crítica sobre elas na medida em que, nalguns casos mais complexos, é necessário recorrer a terapêuticas menos convencionais, e porventura não descritas nelas, de forma a alcançar o objetivo a que nos propomos: permitir uma sobrevida longa, acompanhada de boa qualidade de vida.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao meu orientador, o Professor Belmiro Parada, e ao meu coorientador, o Doutor Paulo Azinhais, pela ajuda e partilha de conhecimento que permitiram realizar este trabalho. Também deixo um agradecimento especial ao Professor Vítor Sousa pela acessibilidade no fornecimento das imagens histológicas.

Depois, um agradecimento especial à minha família que sempre me inculiram o gosto e a procura pelo conhecimento e que permitiram completar mais uma etapa da minha vida.

Por fim, o maior agradecimento vai para a minha namorada, Cindy Gomes, por me motivar e encorajar ao longo de todo o trabalho e por estar sempre presente, não só nos momentos fáceis, mas também nos mais complicados. Sem o seu apoio, não teria conseguido concretizar este trabalho.

Referências

1. Berman-Booty, L. D., Knudsen, K. E. (2015). "Models of neuroendocrine prostate cancer". *Endocrine-related cancer*, vol. 22(1), páginas 33-49. Disponível em <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0393>
2. Gasnier, Anne, and Nassim Parvizi. (2017) "Updates on the diagnosis and treatment of prostate cancer." *The British journal of radiology*, vol. 90, página 1075. Disponível em [doi:10.1259/bjr.20170180](https://doi.org/10.1259/bjr.20170180)
3. Kumar, K., Ahmed, R., Chukwunonso, C., Tariq, H., Niazi, M., Makker, J., Ihimoyan, A. (2018). Poorly Differentiated Small-Cell-Type Neuroendocrine Carcinoma of the Prostate: A Case Report and Literature Review. *Case reports in oncology*, vol. 11(3), páginas 676–681. Disponível em <https://doi.org/10.1159/000493255>
4. Shusuke A., Takahiro I., Osamu O., Martin G. (2018). "Clinical and molecular features of treatment-related neuroendocrine prostate cancer". *International Journal of Urology*, vol. 25 (4), páginas 345-351. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iju.13526>
5. Parimi, V., Goyal, R., Poropatich, K., Yang, X. J. (2014). "Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review". *American journal of clinical and experimental urology*, vol. 2(4), páginas 273–285 Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4297323/#!po=55.7692>
6. Mottet N., Bellmunt J., Briers E., Bolla M., Bourke L., Cornford Pet et al; members of the EAU – ESTRO – ESUR –SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Disponível em <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>, acessado a 25 de abril de 2020
7. Osório, Luís; Quintela, António; Araújo, António; Pereira, Bruno; Braga, Isaac; Barbosa, Miguel; Revista Médica Portuguesa - Suplemento Novembro 2019, páginas 18-27
8. Aparicio, A. M., Harzstark, A. L., Corn, P. G., Wen, S., Araujo, J. C., Tu, S. et al (2013). "Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer". *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, vol. 19(13), páginas 3621–3630. Disponível em <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3791>
9. Abbott A., Sakellis CG., Andersen E., Kuzuhara Y., Gilbert L., Boyle K., Kulke MH., et al (2018). "Guidance on 177Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy from the Experience of a Single Nuclear Medicine Division". *Journal of Nuclear Medicine Technology*, vol. 46 (3), páginas 237-244. Disponível em <http://tech.snmjournals.org/content/46/3/237.long>