

# JOURNAL

## GENITURINÁRIO

Publicação médico-científica do Grupo Oncoclínicas

Edição nº 05 | Mar/20



**PESQUISADORES  
ANALISAM DESFECHOS  
FUNCIONAIS ASSOCIADOS  
AOS TRATAMENTOS  
DISPONÍVEIS PARA O  
CÂNCER DE PRÓSTATA  
APÓS CINCO ANOS DE  
VIGILÂNCIA ATIVA**

## COMISSÃO CIENTÍFICA



**Carlos Augusto**  
*Oncologista Clínico*  
*Centro de Excelência - RJ*



**André Fay**  
*Oncologista Clínico*  
*Oncoclínica Porto Alegre - RS*



**Luiz Flávio**  
*Oncologista Clínico*  
*Oncobio e Oncocentro - MG*



**Diogo Rosa**  
*Oncologista Clínico*  
*Grupo Oncoclínicas Botafogo - RJ*

## COLABORARAM NESTA EDIÇÃO



**Ariel Kann**

*Oncologista Clínico*  
*Centro Paulista de Oncologia - SP*



**Breno Ribeiro Bastos**

*Oncologista Clínico*  
*Oncocentro Belo Horizonte - MG*

## PESQUISADORES ANALISAM DESFECHOS FUNCIONAIS ASSOCIADOS AOS TRATAMENTOS DISPONÍVEIS PARA O CÂNCER DE PRÓSTATA APÓS CINCO ANOS DE VIGILÂNCIA ATIVA

*Cada vez mais se faz necessário compreender os efeitos adversos das abordagens terapêuticas contemporâneas no tratamento de homens com risco favorável e desfavorável para o câncer de próstata localizado. Essa noção pode ser útil na seleção da melhor alternativa, individualmente.*

Um novo estudo publicado no *JAMA* comparou os desfechos funcionais associados aos tratamentos disponíveis para o câncer de próstata cinco anos após seu término.

O estudo prospectivo foi conduzido em uma amostra populacional composta por 1.386 homens com risco favorável para câncer de próstata (estádio clínico Ct1 a cT2bN0M0, antígeno prostático específico [PSA] 20 ng/mL, e grupo 1-2) e 619 homens com risco desfavorável (estádio clínico cT2cN0M0, PSA de 20 – 50 ng/mL ou Grupo 3-5), diagnosticados entre 2011 e 2012. Na opinião do oncologista clínico Breno Ribeiro Bastos, do Oncocentro-BH, Grupo Oncoclínicas em Minas Gerais, a opção de

dividir os pacientes apenas em risco favorável e desfavorável, colocando os pacientes de baixo risco e risco intermediário na mesma análise, pode ser um fator que confunde o desfecho.

Os grupos de tratamento analisados foram divididos em vigilância ativa (n = 363), prostatectomia poupadora de nervo (n = 675), radioterapia com feixe de radiação externo (EBRT; n = 261) e braquiterapia de baixa taxa de dose (n = 87) para homens com risco favorável para doença e tratamento com prostatectomia (n = 402) ou EBRT com terapia de privação androgênica (ADT) (n = 217) para homens com risco desfavorável. Bastos comenta que o estudo não detalhou a escolha dos pacientes para cada

modalidade de tratamento: “Não são citados os critérios de escolha dos tratamentos e ainda temos um comparativo entre técnicas diferentes para um mesmo desfecho, como a não uniformidade da técnica cirúrgica, por exemplo”.

Os resultados foram medidos a partir da função relatada pelo paciente, baseada no índice *Expanded Prostate Index Composite* (variação, 0-100), composto por 26 itens, cinco anos após o tratamento. Os modelos de regressão foram ajustados segundo a função basal e as características do paciente e do tumor. A diferença mínima clinicamente importante foi de 10 a 12 para função sexual; 6 a 9 para incontinência urinária; 5 a 7 para sintomas urinários irritativos; e 4 a 6 para função intestinal e hormonal.

Um total de 2.005 homens atendeu aos critérios de inclusão e completou um questionário na linha de base e ao menos mais um questionário após a linha de base (idade mediana [variação interquartil] 64 [59-70] anos; 1.529 dos 1.993 participantes [77%] eram brancos não hispânicos). Para os homens com risco favorável de câncer de próstata, a prostatectomia poupadora de nervo foi associada com pior prognóstico para incontinência urinária com cinco anos (diferença média ajustada – 10,9 [95% de IC, –14,2 para –7,6]) e para função sexual com três anos (diferença média ajustada –15,2

[95% de IC, –18,8 para –11,5]) comparado com a vigilância ativa. A braquiterapia de baixa taxa de dose foi associada com piores sintomas urinários irritativos (diferença média ajustada – 7,0 [95% de IC, –10,1 para –3,9]), função sexual (diferença média ajustada – 10,1 [95% de IC, –14,6 para –5,7]) e função intestinal (diferença média ajustada – 5,0 [95% de IC, –7,6 para –2,4]) em um ano comparado com a vigilância ativa. A EBRT foi associada com mudanças nas funções urinária, sexual e intestinal não clinicamente diferentes da vigilância ativa em qualquer momento do período de cinco anos. Para os homens com doença de risco desfavorável, a combinação EBRT com ADT foi associada com menor função hormonal com seis meses (diferença média ajustada – 53 [95% de IC, –8,2 para –2,4]) e menor função intestinal com um ano (diferença média ajustada – 4,1 [95% de IC, –6,3 para –1,9]), mas com melhor função sexual com cinco anos (diferença média ajustada – 12,5 [95% de IC, 6,2-18,7]) e menos incontinência em cada período de tempo durante cinco anos (diferença média ajustada, 23,2 [95% de IC, 17,7-28,7]), comparado a prostatectomia.

Ariel Kann, oncologista clínico do Centro Paulista de Oncologia - CPO, do Grupo Oncoclínicas em São Paulo, comenta que os presentes resultados demonstraram que, enquanto a maior parte das diferenças entre as funções urinária, intestinal, sexual e hormonal se atenua ao longo de cinco anos, a prostatectomia foi associada a piora da

incontinência urinária, quando comparada aos demais métodos no seguimento dos pacientes com câncer de próstata de risco favorável e desfavorável. “Naqueles homens com risco desfavorável, a prostatectomia foi também associada a piora da disfunção sexual em cinco anos, quando comparada a radioterapia externa com uso de deprivação androgênica. Entretanto, independentemente do tratamento recebido, menos da metade dos pacientes com risco desfavorável reportou capacidade de manter ereção suficiente para manter relações sexuais após cinco anos”, analisa.

Bastos pondera que não foram estabelecidos critérios de seleção de tratamento para cada risco específico. “Uma preocupação seria a alocação dos pacientes nos braços não ideais para o tratamento adequado. Qual seria o critério para optar por vigilância ativa ou braquiterapia? Não temos essa resposta”, reflete.

Na coorte de homens com câncer de próstata localizado, a maioria das diferenças funcionais associadas com as opções de tratamento contemporâneas atenuou-se por cinco anos. No entanto, os homens submetidos a prostatectomia relataram uma piora clinicamente significativa na incontinência urinária durante os cinco anos, comparando com todas as outras opções terapêuticas, e os homens com doença de risco desfavorável submetidos a prostatectomia

relataram piora na função sexual com cinco anos quando comparados àqueles submetidos a EBRT combinada com ADT.

“Trata-se de um estudo importante, com desenho longitudinal e com métodos de tratamento contemporâneos, o que traz uma representação do tratamento padrão nos maiores centros do país”, diz Kann. Porém, ele ressalta que o estudo tem uma série de limitações. “Por ser observacional, existe o viés de confusão que é a indicação de tratamento. Outras limitações são o tempo de seguimento e a coleta dos dados (cinco anos)”, explica. Acredita-se que um seguimento a longo prazo seja muito relevante para essa doença. Além disso, existe um possível erro tipo II em função do tamanho pequeno da amostra para cada grupo de tratamento. Outra questão relevante levantada pelo médico é o limiar que é colocado na pontuação desses questionários de qualidade de vida. “Muitos desses limiares são clinicamente questionáveis em relação a se são significativamente relevantes ou não. Finalmente, o estudo não menciona os casos em que o paciente precisa passar por mais de um tratamento, como cirurgia seguida de radioterapia de resgate”, analisa.

Bastos enfatiza que os dados comparativos também são considerados limitados, pois comparam técnicas de tratamento mais antigas, em vez de prostatectomia robótica e

radioterapia com IMRT, e não relatam resultados de tratamento específicos para cada risco de doença, além de não ter um grupo comparativo de vigilância ativa.

Kann lembra que o estudo ProtecT avaliou as mesmas abordagens do presente estudo de uma forma randomizada para cirurgia aberta, seguimento ativo ou radioterapia (74 Gy) com deprivação androgênica, com seguimento de dez anos. Porém, diz ele, “no estudo atual, a maior parte dos pacientes foi operada pela técnica robótica (75%). A técnica de radioterapia utilizada foi IMRT (o que explica o menor risco de desenvolver disfunções intestinais) e só utilizaram a deprivação hormonal conforme o risco (o que justifica o menor índice de disfunção sexual no grupo que fez radioterapia)”. Nesse estudo, 52% dos pacientes tinham grau 1, comparado com 77% do estudo ProtecT. A despeito da técnica robótica, o índice de disfunção sexual e urinária pode ser considerado semelhante ao do estudo ProtecT. Outro fato notável destacado pelo médico é que os homens no grupo de vigilância ativa também sofreram queda no desempenho sexual ao longo do tempo (ou por progressão ou por envelhecimento).

## REFERÊNCIA DESTA EDIÇÃO

### VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Karen E. Hoffman, MD, MHSc, MPH; David F. Penson, MD, MPH; Zhiguo Zhao, MS; Li-Ching Huang, PhD; Ralph Conwill, BS; Aaron A. Laviana, MD, et al. Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. JAMA. 2020;323(2):149-163.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2758599>



## EXPEDIENTE

### PRODUÇÃO DE CONTEÚDO E CURADORIA:

Equipe Iaso Editora



## ESTUDOS EM DESTAQUE - CÂNCER GENITURINÁRIO

**Veja abaixo o resumo de pesquisas multidisciplinares relevantes no mês para o aprofundamento em cada tema:**

### **Tratamento sistêmico** - Olaparibe em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração com alterações de genes de reparo do DNA (TOPARP-B): um estudo de fase 2 multicêntrico, aberto e randomizado.

A principal contribuição desse estudo foi mostrar que o olaparibe tem atividade antitumoral contra o câncer de próstata metastático resistente à castração com alterações no DDR, dado que apoia a implementação, na prática clínica, da estratificação genômica. Para se chegar a esse resultado foram analisados 711 pacientes entre 2015 e 2018. Desse total, 161 apresentavam alterações do gene DDR, sendo que 98 deles foram tratados aleatoriamente. O acompanhamento médio foi de 24,8 meses. A resposta composta foi alcançada em 25 (54,3%; IC95% 39,0-69,1) dos 46 pacientes avaliáveis na coorte de 400 mg e em 18 (39 · 1%; 25 · 1–54 · 6) dos 46 pacientes avaliáveis na coorte de 300 mg. A resposta radiológica foi alcançada em oito (24,2%; 11,1-42,3) dos 33 pacientes avaliados na coorte de 400 mg e em seis (16,2%; 6,2-23,2) de 37 pacientes na coorte de 300 mg. A resposta do PSA50 foi alcançada em 17 (37,0%; 23 · 2–52 · 5) de 46 pacientes e em 13 (30,2%; 17 · 2–46 · 1) de 43 pacientes; a conversão da contagem de células tumorais circulantes foi alcançada em 15 (53,6%; 33,9-72,5) de 28 pacientes e em 13 (48,1%; 28,7-68,1) de 27. O evento adverso de grau 3-4 mais comum em ambas as coortes foi anemia (15 [31%] de 49 pacientes na coorte de 300 mg e 18 [37%] de 49 pacientes na coorte de 400 mg).

Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. *Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020;21(1):162–174.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6941219/pdf/main.pdf>



### **Câncer de bexiga** - ENERGIZE: Estudo fase III de quimioterapia neoadjuvante sozinha ou com nivolumabe com/sem mesilato de linodostato para câncer de bexiga musculoinvasivo.

Inibidores imunológicos do ponto de verificação revolucionaram o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial metastático. No ENERGIZE, estudo clínico fase III, investigamos a eficácia da quimioterapia neoadjuvante à base de cisplatina em combinação com nivolumabe com ou sem linodostato, seguido de nivolumabe ou nivolumabe com linodostato após a cirurgia em pacientes elegíveis para cisplatina em pacientes com câncer de bexiga musculoinvasivo elegível à cisplatina. O estudo fornecerá dados sobre a segurança, eficácia e tolerabilidade da adição de uma combinação de inibidor de PD-1 PD-L1 e inibidor de IDO1 à quimioterapia à base de cisplatina.

Sonpavde, Guru et al. *ENERGIZE: A Phase III study of neoadjuvant chemotherapy alone or with nivolumab with/without linodostat mesylate for muscle-invasive bladder cancer. FUTURE ONCOLOGY VOL. 16, NO. 2 CLINICAL TRIAL PROTOCOL. Published Online: 11 Dec 2019.*

<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2019-0611>



### **Diagnóstico** - Estruturando estratégias pragmáticas para reduzir a mortalidade por câncer de bexiga: um endosso da Sociedade de Oncologia Urológica.

Apesar de muitos avanços nas terapias cirúrgicas e médicas, a mortalidade resultante do câncer de bexiga urotelial permanece inalterada há mais de 30 anos. Em 2018, a American Cancer Society estimou a taxa de sobrevida em cinco anos para pacientes com UC avançada em apenas 35%. Em 1988, era de 40%. Os autores acreditam que se deve seguir o exemplo do câncer de próstata, doença para a qual havia tratamentos que se mostravam desnecessários, mas que hoje são tumores mais bem estratificados – assim, foram definidos quais pacientes devem ser submetidos a tratamento imediato ou ir para vigilância ativa. Essa abordagem levou a uma diminuição das biópsias e indica que os pacientes estão sendo subtratados grosseiramente. Os pesquisadores acreditam que a adoção dessa política de estratificação dos tumores levará à primeira diminuição, em 30 anos, da mortalidade resultante dessa doença.

de Vere White R, Lara PN Jr, Black PC, Evans CP, Dall'Era M. *Framing Pragmatic Strategies to Reduce Mortality From Bladder Cancer: An Endorsement From the Society of Urologic Oncology [published online ahead of print, 2020 Jan 17]. J Clin Oncol. 2020;JCO1901731.*

<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.19.01731>





### **Tratamento sistêmico, genômica** - A resistência à inibição de MET/VEGFR2 pelo cabozantinibe é mediada pela indução dependente de YAP/TBX5 de FGFR1 no câncer de próstata resistente à castração.

A contribuição desse estudo clínico foi revelar que a base molecular da resistência à inibição da via MET no câncer de próstata é a ativação do FGFR1 por meio de um mecanismo dependente de YAP/TBX5. O YAP e seu alvo referencial TBX compõem uma importante via de resistência adquirida aos inibidores de MET. A identificação desse mecanismo de resistência adquirida orientará o desenvolvimento de futuros ensaios clínicos com inibidores da MET.

Koinis F, Corn P, Parikh N, et al. Resistance to MET/VEGFR2 Inhibition by Cabozantinib Is Mediated by YAP/TBX5-Dependent Induction of FGFR1 in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(1):E244.

<https://www.mdpi.com/2072-6694/12/1/244>



### **Genômica e tratamento sistêmico** - Investigação sistemática do valor prognóstico de proteínas associadas ao ciclo de divisão celular em pacientes com carcinoma de células renais de células claras.

A expressão aberrante dos membros da família do gene CDCA desempenha um papel indispensável na tumorigênese do carcinoma de células renais de células claras. Essa é a principal contribuição do estudo que explorou o valor prognóstico da família de proteínas associadas ao ciclo de divisão celular. Observou-se que a expressão de mRNA dos CDCAs, exceto CBX2, aumentou significativamente em pacientes com carcinoma de células renais de células claras, sendo associada à sobrevida global desfavorável.

Meng J, Gao L, Zhang M, Gao S, Fan S, Liang C. Systematic investigation of the prognostic value of cell division cycle-associated proteins for clear cell renal cell carcinoma patients [published online ahead of print, 2020 Jan 20]. *Biomark Med*. 2020;10.2217/bmm-2019-0498.

<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/bmm-2019-0498>



### **Cirurgia** - Modificações técnicas necessárias para implementar o sistema robótico Da Vinci de porta única.

Estudo prospectivo com 26 pacientes operados de câncer de próstata de junho a agosto de 2019 conclui que a prostatectomia radical robótica assistida (RARP) com o sistema Da Vinci de porta única é um procedimento viável e seguro. A técnica, descrita passo a passo nesse trabalho, pode ser considerada uma opção para realizar prostatectomias radicais. No entanto, afirmam os autores, ainda são necessários estudos que sejam mais eficientemente projetados para comparar os resultados com os da plataforma multiportas.

Covas Moschovas M, Bhat S, Rogers T, et al. Technical Modifications Necessary to Implement the da Vinci Single-port Robotic System [published online ahead of print, 2020 Jan 17]. *Eur Urol*. 2020;S0302-2838(20)30005-1.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283820300051>



### **Radioterapia, farmacoeconomia** - Análise da transparência de preços pelo órgão Chargemasters dos centros de câncer designados pelo National Cancer Institute para terapia de radiação em câncer de próstata.

O estudo partiu do questionamento se é válido que os pacientes comparem o preço da radioterapia nos centros de câncer designados pelo National Cancer Institute. Ao terem feito essa avaliação econômica de encargos de serviços públicos disponíveis em 52 hospitais, os autores encontraram uma diferença de 21,7 vezes no preço entre o hospital mais barato e o mais caro. Esse estudo sugere que a implementação de uma política de transparência de preços dos Serviços dos Centros Norte-Americanos para Medicare & Medicaid (CMS) pode ser insuficiente para permitir aos pacientes estimar ou comparar os preços do tratamento com radiação do câncer de próstata.

Agarwal A, Dayal A, Kircher SM, Chen RC, Royce TJ. Analysis of Price Transparency via National Cancer Institute-Designated Cancer Centers' Chargemasters for Prostate Cancer Radiation Therapy [published online ahead of print, 2020 Jan 16]. *JAMA Oncol*. 2020;10.1001/jamaoncol.2019.5690.

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2758570>



### **Patologia, genômica** - Proteína EphA4 promove invasão em carcinomas de células renais de células claras.

Nos últimos anos, as funções do receptor EphA4 em vários tipos de câncer humano foram relatadas com um resultado paradoxal. A expressão e o significado clínico-patológico do receptor EphA4 no carcinoma de células renais de células claras (ccRCC) não foram bem investigados e são desconhecidos. Nesse estudo, um conjunto de amostras de tecido de ccRCC embebidas em parafina e fixadas em formalina foi submetido a imuno-histoquímica usando-se um anticorpo policlonal anti-EphA4 específico. O nível de expressão de EphA4 foi associado positivamente ao estágio do tumor primário (pT) ( $P < 0,001$ ,  $rs = 0,611$ ) e ao estágio da metástase do nó tumoral (TNM) ( $P < 0,001$ ,  $rs = 0,661$ ). Surpreendentemente, foi observada forte expressão de EphA4 em tumores que invadem as veias renais. Não foi encontrada relação entre a expressão de EphA4 e o grau nuclear de Fuhrman, tamanho do tumor, idade e sexo. Nossos dados sugerem que a proteína EphA4 promove a invasão de células tumorais do ccRCC e pode funcionar na progressão e metástase do ccRCC. O EphA4 pode ser usado como um potencial marcador molecular para prognóstico.

Zhou S, Wang L, Guo S, Zhang Z, Wang J. EphA4 protein promotes invasion in clear cell renal cell carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(12):11737–11742. Published 2017 Dec 1.

<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/bmm-2019-0498>



### **Cirurgia, qualidade de vida** - O atual dilema da dissecação dos linfonodos pélvicos durante a prostatectomia radical: quem deve decidir e em quais pacientes?

Essa revisão discute as controvérsias atuais em torno da dissecação dos linfonodos pélvicos (pLND) durante a prostatectomia robótica assistida no câncer de próstata, com foco principalmente nas potenciais armadilhas na interpretação de evidências restritas. Os autores sugerem que os benefícios oncológicos estão sujeitos a várias formas de viés. Além disso, acrescentam, o pLND não é viável ou pode ser arriscado em algumas condições relacionadas ao paciente, como obesidade mórbida e histórico prévio de cirurgia intra-abdominal, incluindo transplante de órgãos.

Onol FF, Bhat S, Moschovas M, Rogers T, Albala D, Patel V. The ongoing dilemma in pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy: who should decide and in which patients? [published online ahead of print, 2020 Jan 1]. *J Robot Surg*. 2020;10.1007/s11701-019-01041-x.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11701-019-01041-x>

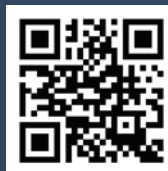




TENHA ACESSO A MAIS CONTEÚDO CIENTÍFICO:  
VIDEOAULAS, ENTREVISTAS E BANCO DE AULAS DO SIMPÓSIO.

**[www.simposiooc.com.br](http://www.simposiooc.com.br)**

Acesse também por meio  
do QR Code ao lado:





## SÃO PAULO

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 510  
2º andar - Itaim Bibi - São Paulo - SP  
CEP: 04543-906 - Tel.: 11 2678-7474