



**VIGILÂNCIA ATIVA EM CÂNCER
DE PRÓSTATA É OPÇÃO
SEGURA PARA CASOS DE
MUITO BAIXO RISCO**

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



Bruno Favato Neto
Oncologista Clínico
Oncocentro Belo Horizonte - MG



Rodolfo Gadia
Oncologista Clínico
Centro Oncológico do Triângulo (COT) - MG

VIGILÂNCIA ATIVA EM CÂNCER DE PRÓSTATA É OPÇÃO SEGURA PARA CASOS DE MUITO BAIXO RISCO

Estudo seguiu 1.818 homens que entraram em programa de vigilância ativa entre 1995 e 2018.

A vigilância ativa em câncer de próstata consiste em monitorar de perto casos de baixo risco por meio de exames e consultas realizadas normalmente a cada seis meses em vez de iniciar o tratamento imediatamente após o diagnóstico. A estratégia tem sido cada vez mais usada, já que evita os riscos e efeitos adversos associados a tratamentos mais radicais como a prostatectomia e a radioterapia.

Para verificar o impacto dessa estratégia na sobrevida dos pacientes e no risco do câncer se tornar metastático, pesquisadores avaliaram os dados de 1.818 homens que participaram do Programa de Vigilância Ativa do Hospital Johns Hopkins entre 1995 e 2018. Esses homens foram seguidos por um longo período (a mediana de seguimento foi de cinco anos), o que permitiu

uma avaliação dos resultados de longo prazo associados à vigilância ativa. As conclusões foram relatadas no artigo “Active Surveillance of Grade Groupe 1 Prostate Cancer: Long-term Outcomes from a Large Prospective Cohort”, publicado na revista científica *European Urology*.

Bruno Favato Neto, médico oncologista do Oncocentro BH, clínica do grupo Oncoclínicas em Minas Gerais, afirma que, no Brasil, a vigilância ativa pode ser indicada para pacientes com diagnóstico de câncer de próstata de muito baixo risco, risco baixo ou risco intermediário dependendo das características do paciente e da doença, seguindo as recomendações da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU).

“Essa opção tem sido a escolha preferencial nos casos de doença de muito baixo risco, em especial para pacientes que possuem uma expectativa de vida inferior a vinte anos”, diz Favato Neto. “Para pacientes de baixo risco ou risco intermediário, a opção de vigilância ativa deve ser considerada para maiores de 70 anos ou que apresentem comorbidades significativas.”

Segundo Rodolfo Gadia, médico oncologista do Centro Oncológico do Triângulo (COT), clínica do grupo Oncoclínicas em Uberlândia, a aceitação da vigilância ativa pelos pacientes é influenciada por aspectos culturais e pelo nível de entendimento dos potenciais riscos e benefícios da abordagem. Por isso, a segurança do profissional da saúde durante a consulta ajuda na adesão do paciente. “No nosso país, de cultura latina, o medo e o estigma do câncer dificultam a execução da vigilância”, diz Gadia. “Uma boa argumentação é reforçar a diferença entre vigilância ativa e conduta expectante. Embora ambos pareçam implicar que nada está sendo feito, na vigilância ativa o paciente está sendo acompanhado de perto com exames regulares, dosagem de PSA e toque retal e, caso necessário, biópsias poderão ser realizadas para verificar a evolução da doença”, complementa o médico.

Os pacientes incluídos no estudo americano receberam a recomendação de fazer uma biópsia depois de 12 meses de diagnóstico, além de exames de PSA e toque retal a cada seis meses. Também foi recomendado o uso da ressonância multiparamétrica da próstata com classificação pelo PI-RADS Score (Prostate Imaging Reporting and Data System). Aqueles que tinham lesões PI-RADS maior ou igual a 3 eram considerados positivos e encaminhados para biópsias guiadas por fusão de imagem de ultrassonografia e ressonância. A ressonância multiparamétrica combina imagens anatômicas com técnicas funcionais, o que aumenta a acurácia do exame para diagnóstico e estadiamento.

De acordo com Favato Neto, o protocolo adotado no Brasil é semelhante ao protocolo do estudo, porém não inclui a ressonância multiparamétrica da próstata na rotina nem as biópsias guiadas por fusão de imagem de ultrassonografia e ressonância. “Esses procedimentos são vistos com mais frequência nos grandes centros e com pacientes assistidos pelo sistema suplementar de saúde, já que existe uma grande dificuldade no acesso de exames mais elaborados pelo Sistema Único de Saúde”, diz o médico. “Apesar disso, um bom programa de vigilância ativa pode ser conduzido apenas com a utilização do

toque retal, dosagem de PSA e sua cinética e de rebiópsia seriada”, observa.

O estudo demonstrou que a incidência de mortalidade específica por câncer de próstata acumulada ao longo de períodos de 10 e 15 anos foi menor do que 1% nos pacientes do programa de vigilância ativa. No fim do estudo, o risco de morrer de causas não relacionadas ao câncer de próstata foi 22 vezes maior do que o risco de morrer em decorrência dele. Os resultados mostram, segundo os autores, que a vigilância ativa continua sendo uma opção segura para a grande maioria dos casos de câncer de próstata de grau grupo 1.

O estudo também concluiu que o uso da ressonância magnética multiparamétrica antes de o paciente entrar no programa de vigilância ativa foi associada com uma redução significativa no risco de reclassificação de grau do câncer de próstata durante o seguimento do paciente. O momento correto do uso da ressonância multiparamétrica ainda não está bem definido, segundo os autores, mas o exame pode contribuir para incluir homens de maior risco em programas de vigilância ativa e para reduzir a intensidade de monitoramentos invasivos.

Para Favato Neto, o estudo constata que a vigilância ativa “poupa” os pacientes de

tratamentos e efeitos colaterais indesejáveis, sem impacto no desfecho do tratamento subsequente.

O estudo também alerta para a necessidade de obter um equilíbrio entre o risco de progressão do câncer e um monitoramento excessivo, que pode ser prejudicial ao paciente. “As diretrizes de seguimento devem ser sempre observadas. Exames em excesso ou muito frequentes podem expor pequenas variações de PSA, levando à realização de exames mais invasivos, com riscos para o paciente”, diz Favato Neto. Não se pode desprezar também, segundo Gadia, a ansiedade de alguns pacientes durante o acompanhamento com consultas programadas e possíveis intervenções.

“A mensagem mais importante do trabalho é que, se bem estratificados, os pacientes e médicos poderão aderir com segurança à vigilância ativa com a isenção dos principais efeitos colaterais dos tratamentos radicais, como prostatectomia ou radioterapia”, diz Gadia. “Atualmente, com o uso otimizado da ressonância magnética multiparamétrica da próstata e outras tecnologias como a fusão de imagens (ressonância e ultrassonografia) e biópsia direcionada, essa abordagem ficará cada vez mais segura e eficaz”, conclui o médico.

REFERÊNCIA DESTA EDIÇÃO

VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Active Surveillance of Grade Groupe 1 Prostate Cancer: Long-term Outcomes from a Large Prospective Cohort. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Macura KJ, Simopoulos DN, Carter HB, Gorin MA. Eur Urol. 2020 Jan 6. pii: S0302-2838(19)30961-3. doi: 10.1016/j.eururo.2019.12.017.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31918957>



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:

Diagnóstico/Patologia - Inteligência artificial para diagnóstico e classificação do câncer de próstata em biópsias: um estudo de base populacional.

Nesse estudo sueco, prospectivo, houve a digitalização de 6.682 lâminas de biópsias de 976 participantes randomizados, de 50 a 69 anos. Foi quantificada a concordância entre as notas atribuídas pelo sistema de inteligência artificial e pelos patologistas urológicos especialistas. **A correlação entre o comprimento do câncer previsto pela IA e o atribuído pelo patologista relator foi de 0,96 (IC95% 0,995-0,97) para o conjunto de dados de teste independente e 0,87 (0,84-0,8) para o conjunto de dados de validação externa.** Para atribuir notas de Gleason, a IA alcançou uma média de kappa de 0,62, que estava dentro da faixa dos valores correspondentes para os patologistas especialistas (0,66-0,43). A partir desse resultado, os autores apontam que um sistema de IA pode ser treinado para detectar e classificar o câncer em amostras de biópsia de agulha da próstata em um ranking comparável ao de especialistas internacionais em patologia da próstata. Para eles, a aplicação clínica pode reduzir a carga de trabalho de patologia, reduzindo a avaliação de biópsias benignas e automatizando a tarefa de medir o comprimento do câncer em núcleos positivos de biópsia. Além disso, acrescentam, um sistema de IA com desempenho de classificação no nível de especialista pode contribuir com uma segunda opinião, ajudar na padronização da classificação e fornecer conhecimento de patologia em partes do mundo onde ele não existe.

Ström P, Kartasalo K, Olsson H, et al. Artificial intelligence for diagnosis and grading of prostate cancer in biopsies: a population-based, diagnostic study [published correction appears in Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2): e70]. Lancet Oncol. 2020;21(2):222–232.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30738-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30738-7/fulltext)



Genômica/Tratamento sistêmico - Resultados do estudo de fase III ADAPT de rocapuldencel-T em combinação com sunitinibe como terapia de primeira linha em pacientes com carcinoma metastático de células renais.

Os autores identificaram dois potenciais biomarcadores preditores de sobrevida para pacientes que receberam imunoterapia. **Respostas imunológicas foram detectadas em 70% dos pacientes tratados com rocapuldencel-T.** Para chegar a esse resultado, 462 pacientes foram randomizados, em estudo de fase III. Foram investigadas a segurança e a eficácia do regime de dosagem de terapia combinada de rocapuldencel-T mais sunitinibe em pacientes com carcinoma renal metastático.

Figlin RA, Tannir NM, Uzzo RG, et al. Results of the ADAPT phase 3 study of Rocabuldencel-T in combination with sunitinib as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. Clin Cancer Res. 2020; clincanres.2427.2019.

<https://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2020/02/07/1078-0432.CCR-19-2427.long>



Epidemiologia - Perfil de pacientes com câncer de pênis na região com maior incidência mundial.

Esse estudo brasileiro buscou determinar as características epidemiológicas, histopatológicas e clínicas de pacientes diagnosticados com câncer de pênis no estado brasileiro do Maranhão, região com maior incidência mundial. **Ao todo, 116 pacientes com câncer de pênis foram entrevistados de julho de 2016 a outubro de 2018.** A maioria dos pacientes morava em uma área rural (57%), trabalhava na agricultura (58%), possuía baixa escolaridade ou falta de escolaridade (90%), era casada ou mantinha relacionamento estável (74%). A idade média foi de 60,4 ± 16,51 anos (variação de 23 a 93 anos). Fimose (66%), higiene genital ruim/moderada (73%), história de infecções sexualmente transmissíveis (55%) e zoofilia (60%) foram encontradas na maioria dos pacientes. Histologias relacionadas ao papilomavírus humano (HPV) foram observadas em 62% dos pacientes. A maioria deles apresentava graus histológicos II ou III (87%), estágio ≥T2 doença (84%) e linfadenopatia na admissão (42%). A penectomia foi realizada em 96% dos pacientes. A população com câncer de pênis na região de maior incidência no mundo é marcada por **baixo nível socioeconômico, alta prevalência de infecção por HPV e fimose.** A alta taxa de câncer avançado e de tratamento cirúrgico agressivo está relacionada com o atraso na procura de tratamento. A alta prevalência de pacientes jovens também foi uma característica marcante.

Vieira CB, Feitoza L, Pinho J, et al. Profile of patients with penile cancer in the region with the highest worldwide incidence. Sci Rep. 2020;10(1):2965. Published 2020 Feb 19.

<https://www.nature.com/articles/s41598-020-59831-5.pdf>



Genética - Genótipo HSD3B1 e resultados clínicos no câncer de próstata metastático sensível à castração.

Nesse estudo multicêntrico de fase III, foram analisadas as amostras de DNA de 475 homens brancos que herdaram o genótipo adrenal permissivo (≥ 1 HSD3B1 [1245C] alelo). O genótipo HSD3B1 da linha germinativa foi determinado retrospectivamente em 475 homens brancos tratados com E3805 CHAARTED, e os desfechos clínicos foram analisados por genótipo. Concluiu-se que a herança do genótipo adrenérgico permissivo HSD3B1 está associada a resistência anterior à castração e menor sobrevida global em homens com câncer de próstata metastático de baixo volume e pode ajudar a identificar homens com maior probabilidade de se beneficiar da inibição do eixo do receptor de andrógenos, além da supressão da testosterona gonadal.

Hearn JWD, Sweeney CJ, Almassi N, et al. HSD3B1 Genotype and Clinical Outcomes in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. *JAMA Oncol.* 2020; e196496.

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2761192>



Genética/Epidemiologia - Assinaturas transcriptômicas relacionadas ao paradoxo da obesidade em pacientes com carcinoma de células renais de células claras: um estudo de coorte.

Nessa coorte, de 453 pacientes, foram encontrados aspectos do microambiente tumoral que variam de índice de massa corpórea (IMC) no tumor e no tecido adiposo (gorduroso) peritumoral (ao redor do tumor), o que pode contribuir para a aparente vantagem de sobrevida em pacientes obesos com câncer renal de células claras (CCR) em comparação com pacientes com peso normal. Tumores de pacientes obesos mostraram pontuações angiogênicas mais altas nas assinaturas de angiogênese derivadas da análise de enriquecimento de conjunto de genes do que aquelas de pacientes com peso normal.

Sanchez A, Furberg H, Kuo F, et al. Transcriptomic signatures related to the obesity paradox in patients with clear cell renal cell carcinoma: a cohort study. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):283–293.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30797-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30797-1/fulltext)



Cirurgia - Eficácia comparativa da cistectomia radical aberta, laparoscópica e assistida por robô para câncer de bexiga: uma rede de revisão sistemática e metanálise.

Após a triagem de 2.528 artigos, 27 estudos foram incluídos na metanálise final. A revisão avaliou a cistectomia radical assistida por robô (RARC), a cistectomia radical laparoscópica (LRC) e a cistectomia radical aberta (ORC). Concluiu-se que as evidências atuais indicam que abordagens minimamente invasivas podem ser consideradas uma alternativa viável e segura à ORC quando realizada por cirurgiões experientes em pacientes selecionados. Notavelmente, a RARC pode ser mais adequada que a LRC para tratar o desvio urinário extracorpóreo.

Feng D, Li A, Hu X, Lin T, Tang Y, Han P. Comparative effectiveness of open, laparoscopic and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Feb 19]. *Minerva Urol Nefrol.* 2020;10.23736/S0393-2249.20.03680-2.

<https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-urologica-nefrologica/article.php?cod=R19Y9999N00A20021906>



Tratamento sistêmico - Desenho de um estudo randomizado controlado de fase III de metotrexato em dose densa, vinblastina, doxorubicina e cisplatina (dd-MVAC) ou gemcitabina e cisplatina (GC) como quimioterapia perioperatória para pacientes com câncer de células de transição localmente avançado da bexiga. A análise francesa do estudo GETUG/AFU V05 VESPER.

O principal objetivo do estudo francês randomizado de fase III do GETUG/AFU V05 VESPER foi avaliar a eficácia da dd-MVAC e GC em termos de sobrevida livre de progressão em pacientes para os quais a quimioterapia foi indicada na adjuvância ou neoadjuvância. Um total de 500 pacientes foi randomizado em 28 centros de referência. Os critérios de inclusão foram carcinoma urotelial sem variante neuroendócrina, doença definida por um estadiamento T2, T3 ou T4a N0. Todos os pacientes foram acompanhados por cinco anos. Como o esquema dd-MVAC está associado a maiores taxas de resposta em doenças metastáticas, a verdadeira questão hoje é confirmar esse benefício no contexto perioperatório, levando também em consideração a toxicidade da quimioterapia. Os autores esperam que os resultados finais do Vesper Trial ajudem a determinar a quimioterapia como padrão-ouro.

Pfister C, Harter V, Allory Y, Radvanyi F, Culine S; VESPER Trial Investigators. Design of a randomized controlled phase III study of dose dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (dd-MVAC) or gemcitabine and cisplatin (GC) as peri-operative chemotherapy for patients with locally advanced transitional cell cancer of the bladder. The French GETUG/AFU V05 VESPER trial. *Contemp Clin Trials Commun.* 2020; 17:100536. Published 2020 Jan 30.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025084/pdf/main.pdf>



Genômica - Alterações genéticas no sistema de reparo do DNA não-BRCA e resposta ao inibidor de PARP rucaparibe no câncer de próstata metastático resistente à castração: análise do estudo TRITON2 de fase II.

Nesse estudo prospectivo, de fase II, guiado por genômica, do rucaparibe no câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC), os autores encontraram respostas radiográficas/PSA limitadas à inibição de PARP em homens com alterações no ATM, CDK12 ou CHEK2. No entanto, pacientes com alterações em outros genes associados ao genes de reparos de dados no DNA (por exemplo, PALB2) podem se beneficiar da inibição de PARP. O estudo TRITON2 incluiu 78 pacientes com mCRPC e alterações deletérias não-BRCA no gene DDR.

Abida W, Campbell D, Patnaik A, et al. Non-BRCA DNA Damage Repair Gene Alterations and Response to the PARP Inhibitor Rucaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: analysis from the phase 2 TRITON2 study [published online ahead of print, 2020 Feb 21]. *Clin Cancer Res.* 2020; *ClinCanres.0394.2020.*

<https://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2020/02/21/1078-0432.CCR-20-0394>



Cirurgia - O papel da prostatectomia radical no tratamento do câncer de próstata no século XXI.

A prática da prostatectomia radical no tratamento do câncer de próstata evoluiu desde que foi criada, em 1900, com acesso inicialmente pelo períneo e, desde 1948, quando foi descrito, popularizou-se pelo retropúbico. O método cirúrgico aberto foi agora abandonado em favor do método minimamente invasivo, assistido por robô. **As descobertas moleculares contemporâneas permitiram a muitos homens evitar com segurança a intervenção cirúrgica quando a doença é fenotipicamente indolente, e o uso de programas de vigilância ativos continua a se expandir em todo o mundo.** Em 2020, a cirurgia não é recomendada para homens com câncer de próstata Gleason 6 de baixo grau e baixo volume. Anteriormente, esses homens – uma grande coorte de ~ 40% dos homens com câncer de próstata recém-diagnosticado – recebiam cirurgia em grande número, com pouco benefício clínico e efeitos adversos consideráveis. A prostatectomia radical é apropriada para homens com doença de risco intermediário e alto risco (escore de Gleason 7–9 ou grupos de grau 2–5), pois impede a propagação metastática de clones potencialmente letais das células cancerígenas da próstata. À medida que as terapias médicas para o câncer de próstata continuam aumentando, o uso da cirurgia pode parecer menos relevante; no entanto, a mudança demográfica do câncer de próstata significa que a prostatectomia radical continua sendo uma opção importante e útil para muitos homens, com uma indicação variável. A grande contribuição dessa revisão está em contextualizar o passado e o presente e trazer as perspectivas para os pacientes com essa doença.

Costello, A.J. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. *Nat Rev Urol* 17, 177–188 (2020).

<https://www.nature.com/articles/s41585-020-0287-y>



Tratamento sistêmico - Tivozanibe versus sorafenibe em pacientes com carcinoma de células renais avançado (TIVO-3): um estudo open-label, multicêntrico, randomizado e controlado.

O tivozanibe como terapia de terceira ou quarta linha melhorou a sobrevida livre de progressão e foi mais bem tolerado em comparação com o sorafenibe em pacientes com carcinoma de células renais metastático. É o que mostrou esse estudo clínico controlado, randomizado e aberto, realizado em 120 hospitais acadêmicos em 12 países. 350 pacientes foram aleatoriamente designados para receber tivozanibe (175 pacientes) ou sorafenibe (175 pacientes). **O acompanhamento médio foi de 19 meses. A sobrevida mediana livre de progressão foi significativamente mais longa com tivozanibe (5,6 meses) do que com sorafenibe (3,9 meses).** Eventos adversos graves relacionados ao tratamento ocorreram em 19 (11%) pacientes com tivozanibe e em 17 (10%) pacientes com sorafenibe. Não foram relatadas mortes relacionadas ao tratamento.

Rini BI, Pal SK, Escudier BJ, et al. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):95–104.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30735-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30735-1/fulltext)





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

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