

BRASIL SILVA NETO

Professor Adjunto - Depto Cirurgia | UFRGS

Chefe do Serviço de Urologia | Hospital de Clínicas de Porto Alegre | RS

TiSBU

A Multi-institutional Analysis of Perioperative Outcomes in 106 Men Who Underwent Radical Prostatectomy for Distant Metastatic Prostate Cancer at Presentation

Análise Multi-Institucional de Desfechos Perioperatórios em 106 Homens Submetidos à Prostatectomia Radical com Câncer de Próstata Metastático ao Diagnóstico

Prasanna Sooriakumaran, Jeffrey Karnes, Christian Stief, et al.

Eur Urol (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.023> <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.023> 0302-2838/# 2015 [Epub ahead of print]

RESUMO

■ BASE TEÓRICA

Ensaio clínico atualmente estão investigando intervenções radicais em homens com neoplasia de próstata metastática, embora não existam dados sobre a segurança da Prostatectomia Radical como terapia neste contexto clínico.

Objetivo: Examinar desfechos perioperatórios e complicações em curto prazo após Prostatectomia Radical para câncer de próstata localmente ressecável e com metástases à distância.

■ OBJETIVO

Examinar desfechos perioperatórios e complicações em curto prazo após Prostatectomia Radical para câncer de próstata localmente ressecável e com metástases à distância.

■ DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Uma série de casos retrospectiva, entre 2007 a 2014, compreendendo 106 pacientes com diagnóstico recente de câncer de próstata metastático (M1) nos EUA, Alemanha, Itália e Suécia.

■ INTERVENÇÃO

Prostatectomia radical e linfadenectomia pélvica estendida.

■ MEDIDAS DE DESFECHO E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Estatística descritiva foi utilizada para apresentar status de margem, continência, readmissão, reintervenção, taxa de complicação geral aos 90 dias, assim como para vinte e uma complicações específicas. Curvas de Kaplan-Meier foram usadas para estimar sobrevida. Variabilidade intercentros e subgrupos M1a/ M1b foram analisados.

■ RESULTADOS E LIMITAÇÕES

79.2% dos pacientes não sofreram complicações; margens positivas (53.8%), linfocele (8.5%) e infecção de ferida operatória (4.7%)

foram mais altas na nossa coorte do que em uma meta-análise de prostatectomia aberta realizada por indicações padrão. Em um seguimento mediano de 22.8 meses, 94/106 (88.7%) homens ainda estavam vivos. O estudo é limitado pelo seu desenho retrospectivo, critérios de seleção distintos entre os Centros e curto seguimento.

CONCLUSÕES

Prostatectomia Radical para homens com câncer de próstata metastático localmente ressecável parece seguro em mãos experientes em pacientes selecionados. Complicações gerais e específicas relacionadas à cirurgia não são mais frequentes do que quando a cirurgia é realizada pelas indicações clássicas, sendo o uso de linfadenectomia pélvica estendida em toda esta coorte, comparada à sua utilização na doença localizada/localmente avançada o principal fator para morbidade adicional.

RESUMO PARA PACIENTES

Homens que se apresentam com câncer de próstata avançado que se espalhou para além da glândula, mais frequentemente, estão sendo considerados para receber tratamentos dirigidos à própria próstata. Baseado em nossos resultados de uma série internacional de 106 homens, a cirurgia parece ser razoavelmente segura neste contexto, para pacientes selecionados.

COMENTÁRIO

As estratégias terapêuticas no contexto do câncer de próstata metastático vêm aumentando sobremaneira, passando pelas diversas opções de tratamento sistêmico até a proposta de tratamento do tumor primário, no caso a próstata. O conceito de tratar o órgão-fonte para otimizar o tratamento sistêmico tem evoluído no cenário da neoplasia prostática. En-

saios clínicos, especialmente com radioterapia, estão em andamento, assim como a ideia de tratar cirurgicamente estes casos vem sendo avaliada. Antes de perguntarmos se é válida, em termos de controle oncológico, a realização de Prostatectomia Radical, precisamos saber se é factível e segura a realização da cirurgia em um cenário avançado da doença. O presente estudo apresenta diversas limitações metodológicas, porém demonstrou que a realização de Prostatectomia Radical em doença metastática é possível, apresentando uma frequência de complicações semelhantes à mesma cirurgia quando realizada por indicações rotineiras. A maior parte das complicações foi relacionada à execução da Linfadenectomia Estendida, o que também seria esperado e que não foi diferente, em frequência, das complicações comuns de linfadenctomia extensas realizadas em outros cenários clínicos. O próximo passo é sabermos se, apesar de segura, a estratégia de remoção da próstata quando há doença metastática produz benefício em controle da doença e sobrevida.

Opportunistic Testing Versus Organized Prostate-specific Antigen Screening: Outcome After 18 Years in the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial

Rastreamento Oportunístico Versus Sistemático com Antígeno Prostático Específico: Desfecho após 18 anos de Seguimento no Ensaio Clínico Randomizado Populacional de Rastreamento de Câncer de Próstata de Gotemburgo

Rebecka Arnsrud Godtman, Erik Holmberg, Hans Lilja, Johan Stranne, Jonas Hugosson

EUROPEAN UROLOGY 68 (2015) 354 – 360

RESUMO

BASE TEÓRICA

Tem sido demonstrado que o rastreamento organizado diminui mortalidade por câncer de próstata, mas o efeito do rastreamento oportunístico é bastante desconhecido

OBJETIVO

Comparar a habilidade para reduzir mortalidade por câncer de próstata e o risco de overdiagnosis entre o rastreamento sistemático e oportunístico.

DELINEAMENTO E PARTICIPANTES

O estudo de rastreamento de Gotemburgo randomizou 10 mil homens para realizar PSA a cada 2 anos desde 1995, com biópsia de próstata recomendada para homens com $PSA > 2.5$ ng/ml. O grupo controle de outros 10 mil homens foi exposto ao previamente reportado aumento do rastreamento oportunístico. Ambos os grupos foram seguidos até 31/12/2012.

MEDIDAS DE DESFECHO E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Incidência cumulativa de câncer de próstata e taxas de mortalidade em ambos os grupos foram calculados usando método atuarial. Usando dados históricos de 1990–1994 (era pre-PSA), nós calculamos a frequência de incidência e mortalidade na ausência de testagem com o PSA. O número necessário para rastrear e o número necessário para diagnóstico foram calculados pela comparação entre os números esperados versus observados para incidência e mortalidade.

RESULTADOS E LIMITAÇÕES

No 18º ano de seguimento, 1396 homens foram diagnosticados com câncer de próstata e 79 morreram pela doença no grupo rastreamento, comparado com 962 e 122, respectivamente no grupo controle. No grupo rastreamento, a incidência e mortalidade cumulativa foram de 16%/ 0.98%, res-

pectivamente, comparado aos valores esperados de 6.8% e 1.7%. Os valores correspondentes para o grupo controle foram 11 e 15% e 6.9%/1.7%. Rastreamento sistemático foi associado a uma redução da mortalidade por câncer de próstata específica de 0.72% (95% confidence interval [CI] 0.50–0.94%) e redução relativa de risco de 42% (95% CI 28–54%). Houve uma redução absoluta de mortalidade por câncer de próstata de 0.20% (95% CI –0.06% - 0.47%) e redução de risco relativo de 12% (95% CI –5 - 26%) associado com rastreamento oportunístico. NNI and NND foram 139 (95% CI 107–200) e 13 para rastreamento sistemático a cada 2 anos e 493 (95% CI 213–1563) e 23 para rastreamento oportunístico. A extensão do rastreamento oportunístico não pode ser medida, a tendência da incidência foi usada como proxy.

CONCLUSÕES

Rastreamento sistemático reduz mortalidade por câncer de próstata, mas é associado com *overdiagnosis*.

Rastreamento oportunístico teve pouco efeito na mortalidade por câncer de próstata e resultou em maior *overdiagnosis*, com quase o dobro de homens necessários para o diagnóstico para salvar a vida de um paciente com câncer de próstata, comparado com o rastreamento sistemático, a cada 2 anos.

RESUMO PARA PACIENTES

Rastreamento com PSA dentro de uma estratégia de rastreamento sistemático parece ser mais efetivo do que o rastreamento não padronizado.

COMENTÁRIO

Sempre controverso, o tema sobre o Rastreamento do Câncer de Próstata com PSA segue com as suas principais perguntas ainda a serem respondidas: 1) Deve-se rastrear homens para prevenir morte por cancer de próstata? Em caso

afirmativo, o rastreamento deve ser sistemático ou oportunístico? O número necessário para rastrear e diagnosticar para prevenir uma morte por câncer de próstata é economicamente viável? Acrescenta diagnósticos em excesso em número inaceitável?

O estudo de Gotemburgo, que também compõe o ERSPC trial, é parte importante do arsenal de dados que temos à disposição para responder tais perguntas. Na publicação atual, analisa os dados do centro Sueco, com seguimento de 18 anos, seis a mais do que a publicação inicial.

Foram randomizados aproximadamente 20 mil homens para receber rastreamento sistemático com PSA a cada 2 anos vs rastreamento oportunístico e realização de biópsia quando PSA >2,5ng/ml. A estimativa de contaminação pré-randomização foi bastante baixa e a taxa de adesão para biópsia por protocolo de 87%. Os resultados apresentados demonstram que, de fato, o rastreamento sistemático reduz de maneira significativa a mortalidade por câncer de próstata, quando comparado com o rastreamento oportunístico, sendo que, aos 18 anos de seguimento, o NNI e o NND são 139 e 13, respectivamente, para prevenir uma morte. O rastreamento oportunístico, pela própria definição, gera uma variabilidade grande de estratégias de avaliação, introduzindo vieses importantes, o que contribui com a perda de força da mesma, inclusive apresentando um número maior de pacientes com doença mais avançada ao diagnóstico. Fica claro, por meio dos resultados deste estudo que a estratégia padronizada de rastreamento tem maior impacto na mortalidade por câncer de próstata. Deve-se analisar na sequência como lidarmos com o consequente alto número de overdiagnosis, bem como, se o NNI e o NND apresentados são números aceitáveis para a proposição de estratégias de caráter populacional como o estruturado no presente trabalho.

Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial

Terapia Médica Expulsiva em Adultos com Cólica Ureteral: um Ensaio Clínico, Randomizado, Multicêntrico, Controlado contra Placebo

Robert Pickard, Kathryn Starr, Graeme MacLennan, et al.

The Lancet, Published online May 19, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60933-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60933-3)

RESUMO

BASE TEÓRICA

Meta-análise de ensaios clínicos randomizados, controlados prévios concluíram que drogas relaxantes do músculo liso, tamsulosina e nifedipina auxiliam na passagem de cálculo, em pacientes em manejo conservador para cólica ureteral, mas enfatiza a necessidade de ensaios clínicos de qualidade com critérios de inclusão mais amplos. Nós objetivamos preencher esta lacuna testando a efetividade destas drogas em um cenário clínico padrão.

MÉTODOS

Para este ensaio clínico randomizado controlado por placebo, nós recrutamos adultos (idade 18–65 anos) submetidos a manejo expectante de cálculo ureteral único identificado por TC, em 24 Hospitais do Reino Unido. Participantes foram randomizados através de um sistema remoto para receber tamsulosina 400 µg, nifedipine 30 mg, ou placebo tomados diariamente por até 4 semanas, usando um algoritmo do centro, tamanho do cálculo (≤5 mm or >5 mm) e localização do cálculo (superior, médio ou distal)

como covariantes. Participantes, médicos e equipe foram cegados para o tratamento.

O desfecho primário foi a proporção de participantes que não necessitou de intervenção adicional para eliminação do cálculo, dentro de 4 semanas da randomização, analisados em um protocolo de intenção-de-tratar modificado, definindo como elegíveis todos os pacientes que se obteve os dados sobre o desfecho principal. Este ensaio foi registrado com o European Clinical Trials Database, EudraCT number 2010-019469-26, e como um International Standard Randomised Controlled Trial, number 69423238.

RESULTADOS

Entre 11/01/2011 a 20/12/2013, nós randomizamos 1167 participantes, dos quais 1136 (97%) foram incluídos na análise primária (17 foram excluídos por inelegibilidade e 14 participantes perderam seguimento).

303 (80%) dos 379 participantes no grupo placebo não necessitaram intervenção adicional nas 4 semanas, comparado com 307 (81%) de 378 no grupo tamsulosina (diferença de risco ajustada 1,3% [95% CI -5,7 a 8,3]; $p=0,73$) and 304 (80%) of 379 no grupo nifedipina (0,5% [-5,6 a 6,5]; $p=0,88$). Não se observou diferença entre os grupos de tratamento ativo vs. placebo ($p=0,78$), nem entre os dois grupos de tratamento, tamsulosina e nifedipina ($p=0,77$). Eventos adversos graves foram reportados em 3 participantes do grupo nifedipina (um paciente apresentou dor lombar direita, diarreia e vômitos; um paciente apresentou mal-estar geral, cefaléia e dor torácica, outro teve dor torácica severa, dispneia e dor no braço esquerdo e um participante do grupo placebo cefaleia, tontura e dor abdominal crônica).

Interpretação: Tamsulosina 400 µg e nifedipina 30 mg não são efetivos para diminuir a necessidade de tratamento adicional e alcançar a eliminação

do cálculo em 4 semanas com manejo conservador da cólica ureteral.

COMENTÁRIO

Apesar do nível de evidências relacionadas ao uso de Terapia Médica Expulsiva estar longe do ideal, até o presente momento o uso de drogas tais como Tamsulosina e Nifedipina são recomendadas de rotina para facilitar a passagem de cálculos ureterais, com o racional de seu potencial relaxamento da musculatura lisa periuretérica. O presente estudo visou contemplar o que as meta-análises anteriores sobre o assunto indicavam como limitação maior, que era a ausência de um estudo com consistência de delineamento que pudesse suportar o uso destas medicações no contexto da cólica ureteral. Estudo muito bem desenhado, foi proposto um ensaio clínico, randomizado, contra placebo, alocando mais de 1000 pacientes com cálculo ureteral com até 10mm, documentado por TC abdominal, dividido em 3 grupos, para receber Tamsulosina, Nifedipina ou placebo, sendo os desfechos relacionados à velocidade de passagem de cálculo, uso de analgésicos e a necessidade de intervenção adicional. Não se observou diferença entre os grupos nas variáveis analisadas, sugerindo que não há benefício destas drogas na estratégia dita médica expulsiva. O trabalho foi muito bem delineado e conduzido, cobrindo praticamente todos os vieses possíveis e, de fato, torna o resultado do estudo a evidência mais forte disponível. Apesar disso, o trabalho não documentou a passagem do cálculo após o período de estudo, bem como a dicotomização na análise do tamanho do cálculo pode não refletir o benefício que a Terapia Expulsiva pode ter sobre cálculos mais próximos de 10mm.

Fluorescence Guided Targeted Pelvic Lymph Node Dissection for Intermediate and High Risk Prostate Cancer

Dissecção Linfonodal Guiada por Fluorescência para Câncer de Próstata de Risco Intermediário e Alto

Stephan Hruby, Christine Englberger, Lukas Lusuardi, et al.

Journal of Urology, Vol. 194, 357-363, August 2015

OBJETIVOS

Nós investigamos se a visualização do sistema de drenagem da próstata utilizando indocianina livre verde levaria à identificação de todas, ou até em maior número, as metástases linfonodais detectadas por dissecção linfonodal super-estendida em população de pacientes com câncer de próstata de risco intermediário e alto.

MATERIAL E MÉTODOS

Um total de 38 homens, consecutivamente, com câncer de próstata de risco intermediário ou alto, de acordo com a Classificação de D'Amico foram submetidos à dissecção linfonodal guiada por fluorescência durante prostatectomia radical laparoscópica. Linfadenectomia super-estendida foi adicionada como controle. Pacientes com terapia hormonal neoadjuvante, envolvimento linfonodal macroscópico ou RTU de próstata prévia foram excluídos do estudo. Métodos estatísticos descritivos, teste qui-quadrado e teste-t independente foram utilizados para analisar os dados.

RESULTADOS

Idade média dos pacientes foi de 64,9 anos (intervalo 46 -74) e o PSA pré-operatório médio foi de 13,8 ng/ml (intervalo 0,3 - 44). Um total de 23 (60.5%) e 15 casos (39.5%) foram classificados como risco intermediário e alto, respectivamente.

Linfonodos positivos foram encontrados em cada lado, em todos exceto um paciente. Um total de 700 linfonodos (média \pm DP 18,4 \pm 8,2 por paciente) foram removidos, dos quais 531 (75% de todos os gânglios) foram positivos para fluoresceína (média 14 \pm 8.07 por paciente).

Linfonodos positivos foram encontrados em cada lado, em todos exceto um paciente. Um total de 700 linfonodos (média \pm DP 18,4 \pm 8,2 por paciente) foram removidos, dos quais 531 (75% de todos os gânglios) foram positivos para fluoresceína (média 14 \pm 8.07 por paciente).

CONCLUSÕES

Dissecção linfonodal orientada por fluorescência permite que a drenagem linfática da próstata seja identificada com grande confiabilidade. Desde que somente os gânglios drenando a próstata sejam removidos, o número absoluto de gânglios removidos é menor, enquanto aumenta a acurácia diagnóstica.

COMENTÁRIO

Cada vez mais importante dentro do cenário clínico do tratamento do câncer de próstata de risco intermediário e alto, a realização de linfadenectomia estendida e super-estendida proporciona informações sobre o estadiamento patológico apresentando também potencial terapêutico. Por outro lado, os templates padrão para linfadenectomia nesta situação podem perder uma proporção considerável de linfonodos localizados em áreas não-convencionais de dissecção, bem como o aumento da área de dissecção pode aumentar o risco de linfocele sem necessariamente retirar linfonodos que drenam a próstata. Os autores deste estudo objetivaram identificar com maior precisão, através da injeção prostática de fármaco fluorescente (indocianina), as áreas de drenagem linfática da próstata para cada paciente com risco aumentado de disseminação linfática do tumor.

Controlando por meio de linfadenectomia super-estendida, realizaram esta estratégia em 38 pacientes consecutivos com câncer de próstata de risco intermediário ou alto. Os resultados foram bastante encorajadores no que diz respeito à acurácia do método, mostrando com maior precisão as áreas de drenagem da próstata para

cada paciente, inclusive em áreas fora do template convencional e demonstrando que não há necessidade de aumentar a área de linfadenectomia para retirar todos os linfonodos comprometidos, uma vez que se saiba as áreas exatas de drenagem, o que minimiza a morbidade do procedimento e o risco de linfocele.