



ISSN:1981-0903



Radioterapia adjuvante para pacientes com câncer da próstata submetidos a prostatectomia radical

Francisco Flávio Horta Bretas
Marcus Sadi
Walter José Koff
Nelson Rodrigues Netto Jr.
Ubirajara Ferreira
Otávio Clark
Antônio Carlos Lima Pompeo

17ª Reunião do CoBEU
Salvador, 01 de Novembro de 2007







ÍNDICE

Introdução.....	Pág. 05
Método.....	Pág. 06
Resultado.....	Pág. 07
Sobrevida.....	Pág. 08
Recaída bioquímica.....	Pág. 09
Discussão.....	Pág. 10
Conclusão.....	Pág. 11
Referências.....	Pág. 12
Autores.....	Pág. 13





**Caro colega, visite nossa Homepage
www.CoBEU.com.br**



Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Francisco Bretas [TiSBU]
Marcus Sadi [TiSBU] - Secretário
Walter Koff [TiSBU]
Nelson Rodrigues Netto Jr. [TiSBU]
Ubirajara Ferreira [TiSBU] - Presidente
Otávio Clark [Oncologista]
Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU]



O câncer da próstata é uma doença altamente curável com cirurgia quando o diagnóstico é feito nos estágios iniciais. Para tumores mais avançados (T3), entretanto, a chance de cura com a cirurgia isolada é menor. Para estes pacientes, o tratamento adjuvante com radioterapia é uma opção em estudo pelo menos desde 1982⁽¹⁾. Apesar de testada há tanto tempo, somente há dois anos os primeiros resultados de estudos randomizados e controlados, que compararam o uso de cirurgia contra cirurgia mais radio-

terapia foram publicados^(2,3). Estes estudos mostram um aparente benefício em termos de sobrevida livre de progressão, medida pela elevação do PSA. Porém, muitas dúvidas persistem, se o benefício visto em termos de sobrevida livre de progressão se estende à sobrevida global, à sobrevida livre de metástases ou mesmo à qualidade de vida. Uma revisão sistemática da literatura pode ajudar a resolver esta dúvida clínica; porém, até o presente não existe nenhum destes estudos na literatura.

MÉTODO

Realizamos uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de determinar se o uso de radioterapia após a cirurgia aumenta a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão para os pacientes com câncer da próstata com um tumor com estágio clínico T3N0M0. Incluímos apenas estudos verdadeiramente randomizados. Não houve restrição de linguagem.

Para localizar os estudos que preenchessem os critérios de inclusão, realizamos uma busca nas principais bases de dados informatizadas (MEDLINE, LILACS e CENTRAL). A estratégia de busca para o MEDLINE utilizou a estratégia otimizada para identificação de estudos randomizados descrita por Robinson⁽⁴⁾ e para o LILACS a descrita por Castro⁽⁵⁾. A estas, adicionamos os termos de busca específicos para câncer da próstata:

1. prostat*
2. cancer OR neoplasm*
3. radiot* OR radiat*

As referências obtidas pela estratégia de busca foram lidas por um dos pesquisadores e aquelas consideradas

relevantes foram identificadas para a obtenção do artigo na íntegra. Estes artigos então foram lidos por pelo menos dois dos pesquisadores, que determinavam se preencheriam os critérios de inclusão.

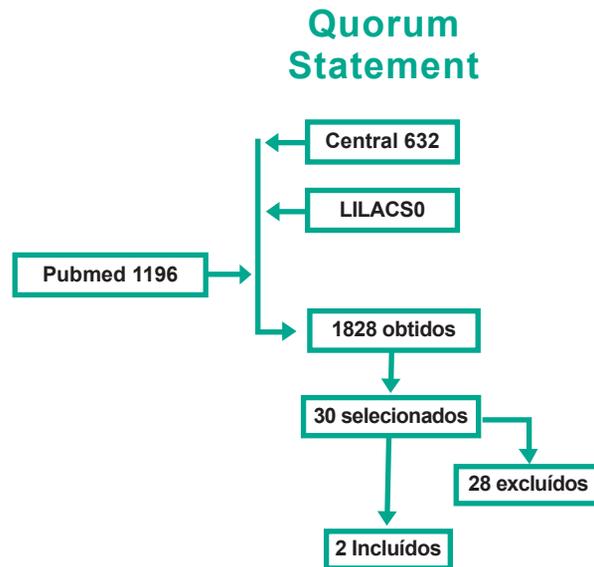
De cada estudo incluído extraímos os dados referentes ao artigo, à metodologia e aos resultados de interesse, a saber - sobrevida global, sobrevida livre de progressão pelo PSA, sobrevida em cinco anos. Atenção especial receberam os detalhes da metodologia, especialmente aqueles com maior capacidade de causar tendenciosidade de resultados⁽⁶⁾.

Os dados obtidos de cada artigo foram inseridos em um programa estatístico (REVMAN) para realização da metanálise. Utilizamos o *Hazard Ratio* (representado como o Odds Ratio de Peto)⁽⁶⁾ como medida dos resultados de sobrevivência e o risco relativo para os eventos dicotômicos. Em todos utilizamos o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) como medida de dispersão. O índice I^2 foi usado como medida da heterogeneidade estatística⁽⁶⁾.

Das estratégias de busca, 1.828 referências foram obtidas. Destas, 30 foram selecionadas e apenas duas incluídas^(2,3). Outra publicação⁽⁷⁾ também era um estudo randomizado, mas apenas uma segunda análise do estudo de Bolla⁽²⁾. Ver figura 1 para observar o fluxo destas referências.

Os dois estudos eram verdadeiramente randomizados, com “allocation concealment” adequado, realizaram cálculo do tamanho da amostra previamente e a análise foi por intenção de tratamento. Nenhum foi duplo-cego. Os dois estudos utilizaram radioterapia convencional e não a conformacional. O estudo de Bolla et cols.⁽²⁾ incluiu também pacientes com T2 e margens positivas.

Figura 1. Fluxo das referências (Quorum Statement



SOBREVIDA

A sobrevida global não foi diferente entre os grupos (fig. 2) HR = 0,89 (IC 95% = 0,67 a 1,2; p = 0,46). Houve uma pequena heterogeneidade estatística entre os grupos ($I^2 = 23\%$).

A mortalidade em cinco anos também foi a mesma entre os grupos (fig. 3): RR = 1,03 (IC 95% = 0,73 a 1,46; p = 0,87). Não houve heterogeneidade estatística ($I^2 = 0\%$).

Figura 2. Mortalidade

Review: Adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for pathological T3 tumors
 Comparison: 02 Mortality
 Outcome: 01 Overall mortality

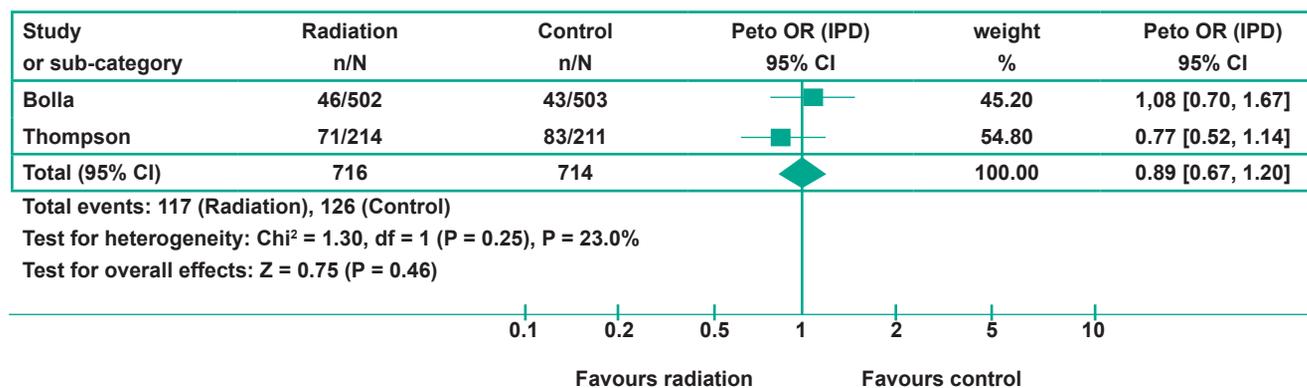
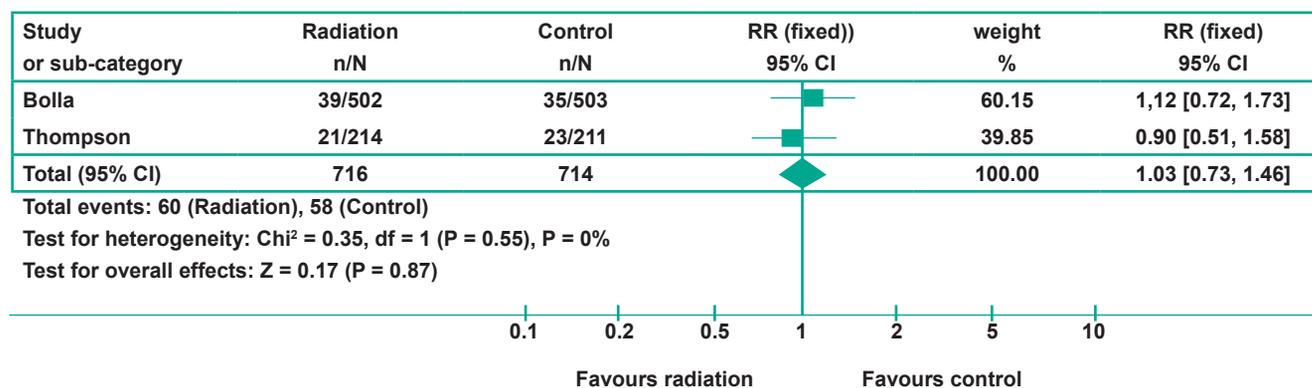


Figura 3. Mortalidade em cinco anos

Review: Adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for pathological T3 tumors
 Comparison: 02 Mortality
 Outcome: 02 mortality at 5 years



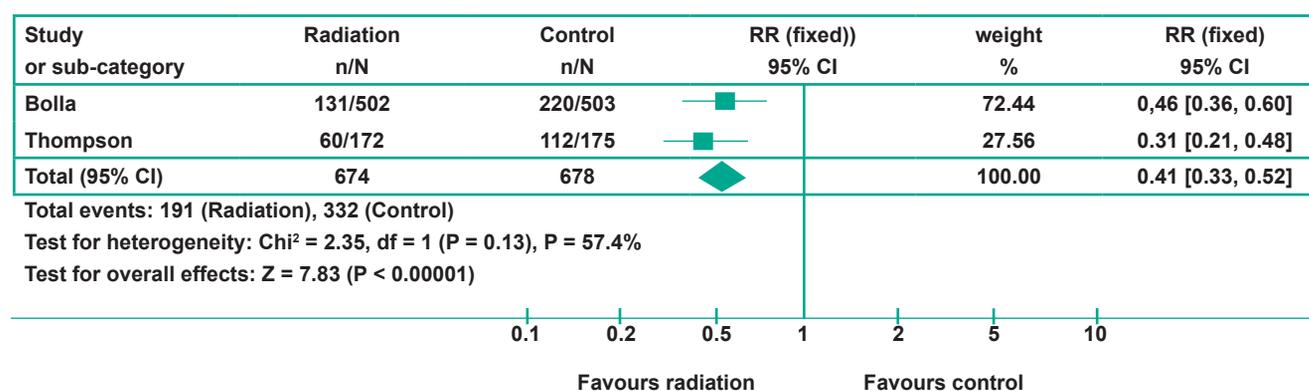
RECAÍDA BIOQUÍMICA

A recaída bioquímica foi menor no grupo que recebeu radioterapia (fig. 4): HR = 0,41 (IC 95% = 0,33 a 0,52; $p < 0,00001$). Porém, houve uma grande heterogeneidade estatística ($I^2 = 57,4\%$).

Esta heterogeneidade estatística, porém, se dá com os dois estudos, mostrando a mesma direção de efeito (i.e., ambos mostram melhora com a radioterapia).

Figura 4. Recaída bioquímica

Review: Adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for pathological T3 tumors
 Comparison: 01 Biochemical relapse
 Outcome: 04 Overall biochemical relapse





DISCUSSÃO

Os dados demonstram que a radioterapia adjuvante diminui a recorrência bioquímica nos pacientes com tumor de próstata operados. Entretanto, isto não se traduziu em ganho de sobrevida. Sabe-se que a elevação do PSA não tem capacidade preditiva de sobrevida após a radioterapia⁽⁸⁾ e por isso estes resultados não surpreendem. Uma deficiência óbvia dos dois estudos analisados é o fato de terem ambos utilizado radioterapia convencional, que é reconhecidamente inferior à conformacional⁽⁹⁾. Outro problema que advém é a falta de um braço com tratamento hormonal, que po-

deria, em tese, trazer o mesmo benefício da radioterapia em retardar a elevação do PSA. Como o estudo de Bolla et cols. incluiu também pacientes com um perfil diferente (tumores menores com margem positiva), é possível que os resultados para um grupo com pacientes apenas com T3 sejam diferentes.

Por isto, os resultados desta revisão estão longe de definitivos: o campo para novos estudos randomizados utilizando radioterapia conformacional e/ou hormônios está aberto e resultados são esperados para breve.





CONCLUSÃO

O uso de radioterapia convencional adjuvante para pacientes com câncer da próstata operados diminui a recorrência medida pelo PSA mas não interfere na sobrevida.



REFERÊNCIAS

1. Paulson DF, Cline WA, Jr., Koefoot RB, Jr., Hinshaw W, Stephani S. Extended field radiation therapy versus delayed hormonal therapy in node positive prostatic adenocarcinoma. *J Urol*. 1982 May;127(5):935-7.
2. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005 Aug 13-19;366(9485):572-8.
3. Thompson IM Jr., Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006 Nov 15;296(19):2329-35.
4. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol*. 2002 Feb;31(1):150-3.
5. Castro AA, Clark OA, Atallah AN. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature database (LILACS database): update. *Sao Paulo Med J*. 1999 May 6;117(3):138-9.
6. Egger M, Davey Smith G, Altman DG. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. 2 ed. London: BMJ Books; 2001.
7. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4178-86.
8. Vicini FA, Vargas C, Abner A, Kestin L, Horwitz E, Martinez A. Limitations in the use of serum prostate specific antigen levels to monitor patients after treatment for prostate cancer. *J Urol*. 2005 May;173(5):1456-62.
9. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 23;353(9149):267-72.



AUTORES

Francisco Flávio Horta Bretas, Urologista [TiSBU]

Coordenador do Departamento de Urologia do Hospital Mater Dei - Belo Horizonte/ MG. Presidente da SBU - Seção MG, biênio de 2002/2003.

Marcus Sadi, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular de Urologia da Unisa/SP. Professor Adjunto e Livre-Docente de Urologia da Unifesp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio de 2002/2003.

Walter José Koff, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da UFRGS. Presidente da SBU, biênio de 2004/2005.

Nelson Rodrigues Netto Jr, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular e Chefe da Disciplina de Urologia da Unicamp. Presidente da SBU, biênio de 1992/1993.

Ubirajara Ferreira, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da Unicamp. Responsável pelo Setor de Uro-Oncologia do HC/Unicamp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio 2000/2001.

Otávio Clark, Oncologista Clínico, PhD

Oncologista, PhD. Especialista em Medicina Baseada em Evidências. Diretor do Núcleo Brasileiro de Oncologia Baseada em Evidências.

Antônio Carlos Lima Pompeo, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Livre-Docente da Clínica Urológica do HC/FMUSP. Responsável pelo Setor de Oncologia da Clínica Urológica. Diretor do Departamento de Uro-Oncologia da SBU, biênio de 2004/2005.



ZOMETA®

ácido zoledrônico

USO ADULTO. Forma farmacêutica e apresentações: Solução concentrada para infusão acondicionada em frasco-ampola de plástico incolor. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 ml. Indicações: · Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (fraturas patológicas, compressão espinhal, radioterapia/cirurgia nos ossos ou hipercalcemia induzida por tumor) em pacientes com tumor maligno avançado com comprometimento ósseo. · Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor. Posologia: Para tratamento de metástases ósseas e de lesões osteolíticas em associação com terapêutica antineoplásica padrão, a dose recomendada é 4 mg administrada por infusão intravenosa durante 15 minutos, cada 3 ou 4 semanas. Para o tratamento da HIT – Hipercalcemia induzida por tumor, a dose recomendada é de 4 mg administrada em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. Pacientes que mostrarem resposta completa e recaída ou que são refratários ao tratamento inicial, devem ser retratados com Zometa 8 mg administrado em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. No entanto, deve haver espera de pelo menos uma semana antes do retratamento de forma a permitir uma resposta completa da dose inicial. Não deve haver ajuste de dose em pacientes com problemas renais leves a moderados. Contra-indicações: pacientes grávidas, lactantes, pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico ou, outros bisfosfonatos ou a qualquer um dos componentes da formulação. Precauções e advertências: Monitorar os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalcemia como, níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio, assim como de creatinina sérica. Em vista do impacto potencial dos bisfosfonatos na função renal, e a falta de amplos dados de segurança clínica em pacientes com insuficiência renal grave com Zometa; o seu uso nesta população não é recomendado. Em pacientes que necessitem de repetidas doses de Zometa, a creatinina sérica deve ser determinada antes da administração de cada dose. Se a função renal estiver deteriorada, o tratamento deve ser interrompido. Em função dos dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência hepática severa, não há recomendações específicas para esta população de pacientes. Em pacientes com risco de insuficiência cardíaca, deve ser evitada a hidratação excessiva. Não há experiência em crianças. Interações medicamentosas: O ácido zoledrônico não apresenta ligação importante às proteínas plasmáticas e às enzimas do P450 humano, in vitro, mas não foram realizados estudos formais de interação clínica. Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos são administrados com aminoglicosídeos, uma vez que estes agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido. Deve-se ter cautela quando usado com outras drogas potencialmente nefrotóxicas. Também deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia durante o tratamento. Em pacientes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal pode ser aumentado quando bisfosfonatos intravenosos são utilizados em combinação com talidomida. Reações adversas: As reações adversas ao ZOMETA são geralmente leves e transitórias, e semelhantes às relatadas para outros bisfosfonatos. Aumento da temperatura corporal; comumente, síndrome tipo gripe consistindo de febre, fadiga, arrepios, e dores nos ossos, juntas e/ou músculos; anemia, dor de cabeça; freqüentemente, a redução da excreção de cálcio renal é acompanhada pela queda dos níveis séricos de fosfato; o cálcio sérico deve cair à níveis assintomáticos de hipocalcemia; ocasionalmente: reações gastrointestinais como, náuseas e vômitos; perda de apetite; reações no local da infusão como, vermelhidão ou inchaço; elevação da creatinina sérica, alguns casos de rash (erupção) e prurido; casos isolados de conjuntivite; alguns relatos de comprometimento da função renal, mas sem o estabelecimento da relação causal. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO À HOSPITAIS. Reg. MS nº 1.0068.0154 Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.



Editora Planmark Ltda.

Av. Miruna, 601 - Moema - São Paulo - SP - CEP: 04084-002

Tel.: (11) 5543-0040 - Email: atendimento@editoraplanmark.com.br

© 2008 Editora Planmark Ltda. Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida, sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da Editora Planmark Ltda. O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete, necessariamente a posição da Novartis.

www.editoraplanmark.com.br





ZOMETA[®]
 ácido zoledrônico



 **NOVARTIS**
 ONCOLOGIA

SIC

SERVIÇO DE INFORMAÇÕES
 AO CLIENTE

0800 888 3003

sic.novartis@novartis.com

6212998 ZA SEP COBEU RAD ADJ PROST 0.2 0508 BR

