



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

PROCESSO-CONSULTA CFM nº 26/2019 – PARECER CFM nº 15/2020

INTERESSADO: Dr. M. L. B.
ASSUNTO: Ultrassom focado de alta intensidade (Hifu)
RELATOR: Cons. Luís Guilherme Teixeira dos Santos

EMENTA: Avaliação para reconhecimento de novo procedimento ou terapia a ser adotada no Brasil: o *procedimento de ultrassom focalizado de alta intensidade (Hifu) no tratamento de pacientes com câncer de próstata localizado*. A utilização do Hifu no tratamento de pacientes com câncer de próstata localizado, deve ser restrito apenas às atividades e ao ambiente de pesquisa clínica, seguindo os critérios dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), até que seja comprovado o seu papel terapêutico (eficácia e segurança) em comparação com as modalidades de tratamento desses pacientes já em uso na atualidade.

DA CONSULTA

Processo CFM nº 1.705/2017 e/ou nº 4.253/2017, em que o Dr. M. L. B. solicita o reconhecimento do uso do procedimento de ultrassom focalizado de alta intensidade (Hifu) no tratamento de pacientes com câncer de próstata localizado.

DO PARECER

Foi realizada uma revisão da literatura científica para avaliação da eficácia e segurança do uso do ultrassom focal de alta intensidade (Hifu – do inglês *high-intensity focused ultrasound*) no tratamento de pacientes com câncer de próstata localizado. Na busca de evidências, pesquisamos na plataforma PubMed os termos: (“*prostatic neoplasms*” OR “*prostate cancer*”) AND (“Hifu” OR “*high-intensity focused ultrasound*” OR “*high-intensity focused ultrasound ablation*”). Foram recuperados 840 trabalhos, dos quais foram selecionados 8 para sustentar as conclusões. Estratificando-os segundo seu



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

desenho, três trabalhos incluídos são revisões sistemáticas¹⁻³, três são estudos de coortes observacionais⁴⁻⁶ e dois são ensaios clínicos randomizados de outra modalidade de terapia focal^{7,8}. Até esta data não existem estudos clínicos randomizados comparando o Hifu com as modalidades estabelecidas de tratamento. Foram avaliados também os protocolos (*guidelines*) da Sociedade Americana de Urologia (AUA) (2017)¹¹ e da Sociedade Europeia de Urologia (EAU) (2020)¹². Além disso, foi considerado nesta análise o parecer emitido pelo conselheiro Lúcio Flávio Gonzaga Silva (Parecer CFM nº 50/2016).

Em 2015, Ramsay et al.¹ realizaram uma revisão sistemática sobre terapia ablativa em homens com câncer de próstata localizado. Em uma análise de Hifu focal *versus* prostatectomia ou radioterapia externa, não houve dados comparáveis sobre resultados oncológicos, de continência e de potência em um ano ou mais. Em conclusão, os resultados dessa revisão foram associados a um grande grau de incerteza devido à baixa qualidade dos estudos identificados.

Em 2017, Valerio et al.² realizaram uma revisão sistemática para resumir as evidências sobre a eficácia da terapia focal no tratamento do câncer de próstata localizado. Dados de 3.230 pacientes em 37 estudos foram incluídos, abrangendo diferentes fontes de energia, como: Hifu, crioterapia, terapia fotodinâmica, termoterapia intersticial a laser, braquiterapia focal, eletroporação irreversível e ablação por radiofrequência. A qualidade geral das evidências foi baixa, pois a maioria dos estudos eram de centro único, não comparativos e retrospectivos. Houve grande heterogeneidade de definições, abordagens, estratégias de acompanhamento, resultados e duração do acompanhamento. Embora a revisão sugira que a terapia focal tenha um perfil de toxicidade favorável em curto e médio prazo, sua eficácia oncológica permanece não comprovada devido à falta de dados comparativos confiáveis em relação às intervenções padrão, como a prostatectomia radical ou radioterapia externa².

Ainda em 2017, Ron Golan et al.³ publicaram outra revisão sistemática com um total de 13 estudos, que incluíram 543 pacientes. Desses estudos, 11 foram realizados no cenário primário, e dois no cenário de resgate. O acompanhamento médio variou de



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

6 meses a 10,6 anos. Concluíram que a baixa qualidade dos estudos limitou a capacidade de reunir resultados em relação a funções funcionais e resultados oncológicos³. Um dos maiores estudos⁴ avaliou retrospectivamente 1.032 pacientes tratados com ablação focal ou hemiablação entre 2005 e 2017. Aos 96 meses, a sobrevida global foi de 97% e a taxa de sobrevida livre de retratamento de 46%, sem diferenças significativas entre as duas abordagens de tratamento. Apenas 424 (41%) pacientes foram submetidos a biópsia durante o acompanhamento pós-tratamento, e em 325 pacientes a neoplasia de próstata foi encontrada nessa biópsia. Curiosamente, houve uma melhoria de resultado oncológico ao longo do tempo, com probabilidade estimada de retratamento de 50% em 2007 e 30% em 2017, talvez devido ao aprimoramento da tecnologia Hifu, à mudança dos critérios de seleção e à crescente inclusão de pacientes com lesões visíveis de RM, que permitiram selecionar com mais precisão a área a ser tratada.

Resultados semelhantes foram relatados em um estudo multicêntrico de Guillaumier et al.⁵, que prospectivamente avaliaram a eficácia do procedimento em 625 pacientes com câncer de próstata localizado. A taxa de recorrência, confirmada por biópsia, foi de cerca de 20%, embora nem todos os pacientes tenham sido rotineiramente biopsiados (apenas 222 dos 625 pacientes). Ainda que esse estudo demonstre a eficácia e segurança do Hifu, em médio prazo, no tratamento do câncer de próstata localizado, a eficácia oncológica deve ser avaliada com maior acompanhamento também em comparação com as outras opções terapêuticas.

Em 2017, segundo artigo publicado por Rischmann et al.⁶, com o objetivo de ter maior controle da eficácia do procedimento, foi realizada de forma sistemática uma biópsia durante o acompanhamento em 101 pacientes dos 111 que foram incluídos no estudo. Destes, 33 pacientes (32,7%) apresentaram biópsia positiva. A morbidade do tratamento foi baixa, com boa preservação da qualidade de vida. Azzouzi et al.⁷ e Gill et al.⁸ relataram dois estudos randomizados de uma mesma série de pacientes comparando terapia focal por fotodinâmica vascular baseada em padeliporfina *versus* vigilância ativa em homens com câncer de próstata de baixo risco. Os pacientes submetidos a tratamento focal tiveram menor chance de ser submetidos a um tratamento radical quando comparados



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

com os pacientes que realizaram vigilância ativa. No entanto, ambos os estudos apresentaram algumas limitações metodológicas.

A primeira experiência com o uso de Hifu para o tratamento do câncer de próstata localizado⁹ foi relatada em 1996. Desde então, o Hifu tem sido avaliado como tratamento primário e como resgate após radioterapia. A lógica da terapia focal é a possibilidade de fornecer uma ablação seletiva da lesão, poupando a maior parte da próstata e das estruturas circundantes, tentando assim, ter um bom controle do câncer, com toxicidade mínima decorrente do tratamento. A maioria dos tratamentos focais até o momento foi realizada com tecnologias ablativas: crioterapia, Hifu, terapia fotodinâmica, eletroporação e RT focal por braquiterapia ou tecnologia do sistema de radiocirurgia robótica CyberKnife® (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, EUA).

Existe uma dificuldade em monitorar a recorrência da doença após o tratamento, uma vez que não existe acordo comum sobre o que constitui falha bioquímica. As definições de Phoenix e Stuttgart de falha bioquímica são amplamente utilizadas na literatura, porém podem não ser apropriadas em pacientes tratados com Hifu subtotal¹⁰. Além disso, a escassez de acompanhamento em longo prazo e a falta de estudos comparativos randomizados limitam a força da evidência clínica e, de acordo com as diretrizes da EAU e da AUA, tratamentos focais podem ser oferecidos apenas a pacientes com câncer de próstata localizado de risco baixo e intermediário dentro de um cenário de ensaio clínico^{11,12}. Nos últimos anos tem havido uma grande preocupação em reduzir o sobretratamento no câncer de próstata. Assim, a vigilância ativa passou a ser uma importante modalidade de tratamento, especialmente nos pacientes com doença de baixo risco. Um cuidado que precisamos ter é de não estimular o tratamento de pacientes de baixo risco em detrimento da vigilância ativa. Algumas séries de Hifu apresentam uma alta proporção de pacientes com esse perfil, como no artigo publicado por Rischmann et al.⁶, em 2017, no qual 74% dos pacientes tinham um tumor de baixo risco.

O estudo Chronos¹³, multicêntrico, randomizado e atualmente em fase 2, irá avaliar o tempo livre de progressão e ausência de recidiva da doença, sendo um dos primeiros a comparar a terapia focal com cirurgias radicais, assim como a avaliar a eficácia do uso de



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

terapia neoadjuvante seguida de terapia focal. Tal estudo poderá ser um preditor adequado sobre o sucesso da terapia focal em pacientes selecionados, visto que é sabido que pacientes com tumores intermediários e de alto risco possuem melhor prognóstico quando tratados com terapias radicais. Outro ponto a ser questionado dentro da realidade mundial são os aspectos econômicos e os efeitos adversos em comparação com outras terapias existentes.

Com o advento da ressonância magnética multiparamétrica¹⁴ para melhor detecção de tumores prostáticos, aliada aos novos aparelhos de terapia focal, parecem ser promissoras as possibilidades e os resultados oncológicos advindos dessa nova modalidade de tratamento. Os novos aparelhos e marcadores fotossensibilizadores irão permitir, talvez, uma maior eficácia e segurança oncológica. A forma de monitoramento dos pacientes submetidos a terapia focal também é um fator a ser pesquisado, visto que o valor do antígeno prostático específico (PSA) pode refletir a presença de tecido prostático normal, inflamação ou tumor remanescente. A biópsia prostática, a ressonância magnética e a densidade do PSA são os marcadores de acompanhamento pós-tratamento utilizados como parâmetros de recidiva tumoral. Não temos um consenso sobre a melhor forma de tratamento pós-recidiva da terapia focal, apenas um estudo demonstrando a possível eficácia de tratamento com cirurgia radical robótica assistida com bons resultados.

DA CONCLUSÃO

Em conclusão, este parecer foi submetido à apreciação da Câmara Técnica de Urologia do Conselho Federal de Medicina que, após extensa deliberação quanto aos estudos aqui elencados, decidiu ser contrária a liberação do método como alternativa terapêutica fora do contexto de ensaios clínicos. Esta revisão sugere que a terapia focal apresenta um perfil de toxicidade favorável em curto e médio prazo. A eficácia oncológica permanece não comprovada. A padronização das definições de resultados permitirá uma melhor comparação entre os estudos e entre as modalidades de tratamento. São necessários estudos comparativos para avaliar sua eficácia em relação às demais opções estabelecidas antes que recomendações em apoio à terapia focal para a prática clínica de



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

rotina possam ser feitas. Os pacientes devem ser avisados, por meio de termo de consentimento informado escrito, de que a terapia focal ainda é objeto de estudos e os resultados ainda carecem de resultados seguros para uma melhor indicação. Diante dos novos estudos em andamento e da prospecção de mudanças em suas indicações e resultados, este parecer será reavaliado no mínimo a partir de dois anos de sua publicação.

Diante do exposto, concluímos que o procedimento de ultrassom focalizado de alta intensidade (Hifu) no tratamento de pacientes com câncer de próstata localizado deve ser restrito apenas às atividades e ao ambiente de pesquisa clínica, e somente pode ser utilizado experimentalmente, obedecendo-se aos protocolos estabelecidos e autorizados no sistema dos Comitês de Ética em Pesquisa da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/Conep).

Esse é o parecer, S.M.J.

Brasília, DF, 30 de julho de 2020.

LUÍS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS

Conselheiro relator



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Bibliografia

1. Ramsay CR, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015. 19(49):1-490.
2. Valerio M, et al. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. *Eur Urol.* 2017. 71(1):17-34.
3. Golan R, et al. Partial gland treatment of prostate cancer using high-intensity focused ultrasound in the primary and salvage settings: a systematic review. *J Urol.* 2017. 198(5):1000-9.
4. Stabile A, Orczyk C, Hosking-Jervis F, Giganti F, Arya M, Hindley R, Freeman A. Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. *BJU Int.* 2019. 124(3):431-40.
5. Guillaumier S, Peters M, Arya M, Afzal N, Charman S, Dudderidge T, et al. A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant nonmetastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 2018. 74(4):422-9.
6. Rischmann P, Gelet A, Riche B, et al. Focal High intensity focused ultrasound of unilateral localized prostate cancer: a prospective multicentric hemiablation study of 111 patients. *Eur Urol.* 2017. 71(2):267-73.
7. Azzouzi AR, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2017. 18(2):181-91.
8. Gill IS, et al. Randomized trial of partial gland ablation with vascular targeted phototherapy versus active surveillance for low risk prostate cancer: extended followup and analyses of effectiveness. *J Urol.* 2018. 200(4):786-93.
9. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al. Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. *Eur Urol.* 1996. 29(2):174-83.



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

10. Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int.* 2009. 104(8):1058-62.
11. European Association of Urology. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. Arnhem: EAU; 2020.
12. American Urological Association. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline (2017). Linthicum: AUA; 2017.
13. Westhoff N, Ritter M, Maros M, Rassweiler-Seyfried MC, Michel MS, Honeck P, von Hardenberg J. Comparative healthcare research outcomes of novel surgery in prostate cancer. *Urol Int.* 2020. 12:1-8.
14. Napoli A, Alfieri G, Scipione R, Leonardi A, Fierro D, Panebianco V, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer. *Expert Rev Med Devices.* 2020. 17(5): 427-33. DOI: 10.1080/17434440.2020.1755258.