

**UTILIZAÇÃO DO *HIGH-INTENSITY FOCUSED
ULTRASOUND* (HIFU) PARA O TRATAMENTO DE
CÂNCER DE PRÓSTATA: EXPERIÊNCIA DE UM
CENTRO ONCOLÓGICO TERCIÁRIO LATINO-
AMERICANO**

ÉDER SILVEIRA BRAZÃO JÚNIOR

**Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em
Oncologia da Fundação Antônio Prudente para a
obtenção do título de Doutor em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Stênio de Cássio Zequi

São Paulo
2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Brazão Júnior, Éder Silveira.

Utilização do High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) para o Tratamento de Câncer de Próstata: Experiência de um Centro Oncológico Terciário Latino-Americano. / Éder Silveira Bração Júnior. São Paulo, 2024.

94f.

Tese de Doutorado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Stênio de Cássio Zequi.

1. Neoplasias da Próstata, 2. Ablação por Ultrassom Focalizado de Alta Intensidade, 3. Falha de tratamento

CDU 616

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos Eduardo e Arthur, fonte inesgotável de alegria, por me ensinarem a cada dia o significado mais verdadeiro do amor e por me lembrarem da leveza e da beleza que reside nas pequenas coisas.

À Maria Olívia, minha esposa e eterna namorada, pelo amor incondicional, por ser minha inspiração e meu porto seguro, seu companheirismo e paciência tornam possíveis todas as minhas conquistas.

Aos meus pais, Éder e Maria Vitória, minha base, pelo carinho, dedicação, resiliência e abdicação para transmitir os valores e ensinamentos que moldaram quem sou.

Ao meu irmão Gustavo, meu orgulho, pela amizade verdadeira e por ser presença constante nos momentos mais importantes da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Stênio de Cássio Zequi, meu orientador e chefe do Centro de Referência em Tumores Urológicos do A.C. Camargo Cancer Center, pela liderança e pioneirismo, pelos conselhos e pelo exemplo inspirador de dedicação à prática clínica e à vida acadêmica. Sua confiança em meu trabalho e apoio constante foram essenciais para meu desenvolvimento e para a realização deste projeto.

Ao Dr. Gustavo Cardoso Guimarães, pela liderança, pela coragem de iniciar projetos pioneiros, como a introdução do HIFU no Brasil; pelos valiosos ensinamentos cirúrgicos; por acreditar em minha capacidade e me integrar ao A.C. Camargo Cancer Center, onde tenho a oportunidade de me realizar plenamente como profissional.

Ao Dr. Renato Almeida Rosa de Oliveira, pelos anos de convivência e aprendizado cirúrgico e por ter dado início à coleta dos dados clínicos dos pacientes, contribuindo de forma essencial para este trabalho.

Aos meus amigos, Dr. Victor Espinheira e Dr. Thiago Mourão, pelo companheirismo que começou em nosso fellowship e que continua agora no A.C. Camargo Cancer Center, fortalecendo nossa parceria e amizade ao longo desta jornada.

Aos atuais companheiros de trabalho, Dr. Rodrigo Madeira, Dr. Walter da Costa, Dr. Thiago Santana, Dr. Maurício Murce, Dr. Lucas Fornazieri, Dr. Jayme Nobre, Dr. Rafael Zanotti, Dr. Daniel Coser, Dr. Bruno Lebani, Dr. Plínio Pinto, pela amizade e convívio diário.

Aos antigos companheiros de trabalho, Dr. Wilson Bachega, Dr. Carlos Sacomani, Dr. Ricardo Favaretto e Dr. Bruno Benigno, pelas contribuições tanto à minha formação cirúrgica quanto ao desenvolvimento do Centro de Referência que conhecemos hoje.

A todos os colegas do Centro de Referência em Tumores Urológicos do A.C. Camargo Cancer Center — oncologistas, radioterapeutas, patologistas, radiologistas, médicos nucleares, enfermeiros e equipe multiprofissional — pela convivência e colaboração diárias, que tanto enriquecem e fortalecem nosso trabalho em equipe.

À enfermeira de pesquisa Cássia da Silva, pela disponibilidade em auxiliar no levantamento dos dados clínicos dos pacientes e no apoio às questões administrativas, contribuindo de forma essencial para este trabalho.

À Célia, minha sogra, ao Edson, meu sogro, e à Maria Clara, minha cunhada, pela generosidade, pelo carinho e pela constante disponibilidade em nos apoiar e ajudar em cada momento.

Aos amigos urologistas Dr. Luis Eduardo Murgel de Castro Santos, Dr. Luiz Felipe Murgel de Castro Santos e Dr. Lycurgo De Castro Santos Neto, por serem a minha maior referência em ética na Medicina, pelos ensinamentos durante minha formação como urologista, por confiarem seus pacientes em mim, e, principalmente, por me acolherem como um membro da família na Clínica Castro Santos.

Aos professores e médicos assistentes do Departamento de Urologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, minha sincera gratidão pelos ensinamentos na minha formação como urologista. Um agradecimento, em particular, para o Prof. Dr. Cássio Luís Zanettini Riccetto, exemplo de balanço dedicação aos pacientes, à técnica cirúrgica e à vida acadêmica.

À Prof. Laura Sterian Ward e à Dra. Natássia Elena Bufalo, do Laboratório de Genética Molecular do Câncer da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, por terem me orientado durante minha iniciação científica, me introduzindo ao mundo acadêmico, à pesquisa de bancada e ao impacto da genética molecular na oncologia.

À Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, minha alma mater.

Ao AC Camargo Cancer Center, pela estrutura para realização deste projeto.

A todos os pacientes que confiaram em mim para seu cuidado, me fazendo evoluir como pessoa e profissional e são o motivo para nossa busca incessante pela melhoria constante.

RESUMO

Brazão Jr, ES. **Utilização do High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) para o Tratamento de Câncer de Próstata: Experiência de um Centro Oncológico Terciário Latino-Americano.** [Tese de Doutorado]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

INTRODUÇÃO: O ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU) é uma modalidade de tratamento ablativa que visa tratar áreas da próstata com câncer clinicamente significativo, buscando além de controle oncológico adequado uma redução do prejuízo funcional relacionado ao tratamento. O objetivo desse estudo é relatar os resultados oncológicos, funcionais e morbidades do tratamento primário do câncer de próstata não metastático com HIFU. Além disso, este estudo é o primeiro a realizar a validação externa do escore CAPRA (*Cancer of the Prostate Risk Assessment*), para predição de recidiva bioquímica (RB) e falha de tratamento (FT) após ablação total da glândula com HIFU (ATG-HIFU).

MATERIAIS E MÉTODOS: Avaliamos retrospectivamente os dados de homens com câncer de próstata submetidos a HIFU como tratamento primário em um único centro entre 2011 a 2019. Foram excluídos pacientes com PSA > 20ng/ml, linfonodo positivo ou metástase ao diagnóstico ou ausência de dados pós-operatórios. O desfecho primário avaliado foi sobrevida livre de falha (SLF), sendo a FT definida pela recidiva local necessitando de tratamento de resgate de glândula total ou terapia sistêmica, metástase ou morte câncer-específica. Também avaliamos a continência urinária e função erétil. As análises de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas com teste de log-rank. Utilizamos a regressão de Cox para identificar preditores independentes de falha. Para validação externa do escore CAPRA, a capacidade

preditiva foi avaliada por meio de análises de sobrevida de Kaplan-Meier e modelos de regressão de Cox. Avaliamos a discriminação e calibração do escore para cada desfecho

RESULTADOS: Um total de 253 pacientes foram incluídos no estudo. A mediana de idade foi 71 anos e do PSA foi 6,1 ng/ml, com tempo de seguimento mediano de 47 meses. A proporção de pacientes classificados como baixo, intermediário ou alto risco de D'Amico foi de 26%, 42% e 32%, respectivamente. A ATG-HIFU foi realizada em 90% dos pacientes. No geral, a SLF em 1, 3 e 5 anos foi 97%, 83%, 74%. A SLF em 5 anos para risco baixo, intermediário e alto foi de 93%, 74% e 57%, respectivamente. Não houve diferença na sobrevida livre de falha entre os grupos submetidos a ablação total ou parcial. Em 5 anos, as sobrevidas livres de recidiva bioquímica, recidiva local, metástase, câncer-específica e global foram de 58%, 71%, 94%, 98% e 93%, respectivamente. A taxa de continência *pad-free* nos pacientes submetidos ablação parcial da glândula (APG-HIFU) foi 100%, significativamente superior aos pacientes submetidos a ablação total (83%). Cerca de 90% dos pacientes previamente potentes submetidos a APG-HIFU mantiveram ereções suficientes para penetração, enquanto 62% dos pacientes submetidos a ATG-HIFU tiveram o mesmo desfecho. $PSA \geq 6\text{ng/ml}$, $ISUP \geq 4$, estágio $T \geq T2b$ e $PSA \text{ nadir} > 0,5\text{ng/ml}$ foram independentemente associados a falha. A validação externa do escore CAPRA incluiu 208 pacientes submetidos a ATG-HIFU. O escore CAPRA foi preditivo de recidiva bioquímica ($HR = 1,36$, $p < 0.001$) e de falha terapêutica ($HR = 1,49$, $p < 0.001$). As análises de sobrevida mostraram que escores mais altos de CAPRA foram associados a maiores riscos de recidiva bioquímica (RB) e FT. A discriminação do escore CAPRA, avaliada por curvas ROC tempo-dependentes, mostrou áreas sob a curva (ASC) de 0,747 para RB e 0,783 para FT em 5 anos. As análises de calibração indicaram boa concordância entre as probabilidades observadas e previstas. **CONCLUSÃO:** O HIFU em pacientes adequadamente selecionados apresenta um bom controle oncológico de médio prazo. Existe superioridade funcional da

APG-HIFU comparativamente à ATG-HIFU. O escore CAPRA tem boa acurácia para predição do risco de RB e FT em pacientes tratados com ATG-HIFU.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias da Próstata; Ablação por Ultrassom Focalizado de Alta Intensidade; Falha de tratamento; CAPRA; Morbidade

ABSTRACT

Brazão Jr, ES. **High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Prostate Cancer Treatment: Experience of a Latin-American Cancer Center.** [Tese de Doutorado]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

INTRODUCTION: High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) is an ablative treatment modality used to treat areas of the prostate with clinically significant cancer, seeking not only adequate oncological control but also a reduction in treatment-related functional impairment. This study aims to report the oncological and functional outcomes of primary treatment of non-metastatic prostate cancer with HIFU. Additionally, this is the first study to conduct an external validation of the CAPRA (*Cancer of the Prostate Risk Assessment* score for predicting biochemical recurrence (BR) and treatment failure (TF) following whole-gland ablation with HIFU (WG-HIFU). **MATERIAL AND METHODS:** We retrospectively evaluated data from men with prostate cancer who underwent primary HIFU treatment at a single center between 2011 and 2019. Patients with PSA greater than 20ng/ml, positive nodes or metastasis at diagnosis, or unavailable post operative data were excluded. The primary outcome was failure-free survival, with TF defined as local recurrence requiring whole-gland salvage treatment or systemic therapy, metastasis, or cancer-specific death. We also assessed urinary continence and erectile function. Survival analyses were estimated using the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test. Cox regression was used to identify independent predictors of failure. **RESULTS:** A total of 253 patients were included in the study. The median age was 71 years, and the median PSA was 6.1 ng/ml. The median follow-up time was 47 months. The

rate of patients classified as low, intermediate, or high-risk by D'Amico criteria was 26%, 42%, and 32%, respectively. WG-HIFU was performed in 90% of patients. Overall, the failure-free survival at 1, 3, and 5 years was 97%, 83%, and 74%, respectively. The 5-year failure-free survival for low, intermediate, and high-risk groups was 93%, 74%, and 57%, respectively. There was no difference in failure-free survival between groups undergoing WG-HIFU or PG-HIFU. At 5 years, the biochemical recurrence-free, local recurrence-free, metastasis-free, cancer-specific, and overall survival rates were 58%, 71%, 94%, 98%, and 93%, respectively. The pad-free continence rate in patients undergoing PG-HIFU was 100%, significantly higher than in those undergoing WG-HIFU (83%). About 90% of previously potent patients undergoing PG-HIFU maintained sufficient erections for penetration, compared to 62% of those undergoing WG-HIFU. PSA $\geq$ 6 ng/ml, ISUP grade $\geq$ 4, stage T $\geq$ T2b, and PSA nadir $>$ 0.5ng/ml were independently associated with failure. External validation of the CAPRA score included 208 patients undergoing WG-HIFU. CAPRA was predictive of BR (HR = 1.36, $p < 0.001$) and TF (HR = 1.49, $p < 0.001$). Survival analyses showed that higher CAPRA scores were associated with increased risks of BR and TF. CAPRA score discrimination, assessed by time-dependent ROC curves, showed areas under the curve (AUC) of 0.747 for BR and 0.783 for TF at five years. Calibration analyses indicated good agreement between observed and predicted probabilities. **CONCLUSION:** HIFU demonstrates good medium-term oncological control in appropriately selected patients. There is functional superiority of partial gland HIFU compared to whole-gland HIFU. CAPRA score is accurate for predicting the risk of BR and TF in patients treated with ATG-HIFU.

KEY-WORDS: Prostatic neoplasms; High-intensity focused ultrasound ablation; Treatment failure; CAPRA; Morbidity

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Incidência estimada de câncer em homens no ano de 2023 conforme a localização primária do tumor	1
Tabela 2 - Mortalidade por câncer em homens no ano de 2021 conforme a localização primária do tumor	2
Tabela 3 - Categorização de acordo com o sistema PI-RADS™ v2.1.....	5
Tabela 4 - Classificação TNM Clínica do Câncer de Próstata 8ª edição (2017) UICC.....	8
Tabela 5 - Escore de Gleason e Grupos Prognósticos ISUP	18
Tabela 6 - Classificação de risco - D'Amico, NCCN e AUA/ASTRO.....	19
Tabela 7 - Escore CAPRA.....	20
Tabela 8 - Características basais dos pacientes com câncer de próstata não metastático submetidos a HIFU primário.....	30
Tabela 9 - Características relacionadas ao tratamento.....	31
Tabela 10 - Estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida global, sobrevida livre de câncer de próstata, sobrevida livre de metástases, sobrevida livre de recidiva local e sobrevida livre de falha após HIFU em homens tratados por câncer de próstata não metastático.....	32
Tabela 11 - Modelo de regressão de Cox para sobrevida livre de falha baseado em Idade, PSA, ISUP, Estágio T e nadir de PSA.....	37
Tabela 12 - Medida de desfecho relatada pelo paciente para continência urinária e função erétil após HIFU.....	38
Tabela 13 - Continência urinária e função erétil em pacientes submetidos a ATG-HIFU de acordo com a estratégia de preservação dos nervos.....	38
Tabela 14 - Complicações após HIFU pela classificação de Clavien-Dindo.....	39

Tabela 15 - Características basais dos pacientes submetidos a ATG-HIFU.....	40
Tabela 16 - Estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida livre recidiva bioquímica e sobrevida livre de falha em 3 e 5 anos de acordo com o escore CAPRA, risco CAPRA e risco D'Amico.....	41
Tabela 17 - Modelo de regressão de Cox univariada e multivariada para recidiva bioquímica.....	43
Tabela 18 - Modelo de regressão de Cox univariada e multivariada para falha terapêutica.....	43
Tabela 19 – Modelo de regressão de Cox para predição de recidiva bioquímica de acordo com o escore CAPRA, risco CAPRA e risco D'Amico.....	45
Tabela 20 - Modelo de regressão de Cox para predição de falha terapêutica de acordo com o escore CAPRA, risco CAPRA e risco D'Amico.....	45
Tabela 21 - Modelo de regressão de Cox para predição de RB de acordo com o escore CAPRA, estratificado pela classificação de risco de D'Amico.....	45
Tabela 22 – Comparação da capacidade discriminatória do escore CAPRA e classificação de risco de D'Amico para predição de recidiva bioquímica.....	48
Tabela 23 - Comparação da capacidade discriminatória do escore CAPRA e classificação de risco de D'Amico para predição de falha de tratamento.....	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para sobrevida livre de falha para coorte inteira	33
Figura 2 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para sobrevida livre de falha por tipo do tratamento	33
Figura 3 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para sobrevida livre de falha por grupo prognóstico ISUP	34
Figura 4 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para sobrevida livre de falha por grupo de risco de D'Amico	34
Figura 5 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para sobrevida livre de falha por grupo de risco CAPRA	35
Figura 6 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para SLF por nadir de PSA.....	35
Figura 7 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para sobrevida livre de recidiva bioquímica por grupo de risco de CAPRA	42
Figura 8 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para sobrevida livre de falha por grupo de risco de CAPRA	42
Figura 9 - Curvas ROC do escore CAPRA para recidiva bioquímica	47
Figura 10 - Curvas ROC do escore CAPRA para falha de tratamento	47
Figura 11 – Gráfico de calibração para o modelo de Cox mostrando a concordância entre as probabilidades observadas e previstas de recidiva bioquímica em 5 anos para o escore de CAPRA	49

Figura 12 - Gráfico de calibração para o modelo de Cox mostrando a concordância entre as probabilidades observadas e previstas de falha de tratamento em 5 anos para o escore de CAPRA 50

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACCCC	AC Camargo Cancer Center
ADC	Coeficiente de Difusão Aparente
APG-HIFU	Ablação Parcial da Glândula com <i>High-Intensity Focused Ultrasound</i>
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
ASC	Área Sob a Curva
ATG-HIFU	Ablação Total da Glândula com <i>High-Intensity Focused Ultrasound</i>
AUA	<i>American Urological Association</i> (AUA)
CaP	Câncer de Próstata
CAPRA	<i>Cancer of the Prostate Risk Assessment</i>
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
DWI	Imagens Ponderadas por Difusão
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ERSPC	<i>European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FT	Falha de Tratamento
HIFU	<i>High Intensity Focused Ultrasound</i>
IC	Intervalo de Confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IIQ	Intervalo Inter-Quartil
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPDE-5	Inibidor de fosfodiesterase tipo 5
IPSS	Escore Internacional de Sintomas Prostáticos

ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
LI	Lesão Índice
LS	Lesões Secundárias
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PET PSMA	Tomografia por Emissão de Pósitrons com Antígeno de Membrana Específico da Próstata
PI-RADS	<i>Prostate Imaging-Reporting and Data System</i>
PLCO	<i>Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening</i>
PR	Prostatectomia Radical
PSA	Antígeno Prostático Específico
PSAd	Densidade do Antígeno Prostático Específico
RB	Recidiva Bioquímica
RMmp	Ressonância Magnética Multiparamétrica
ROC	<i>Receiver Operator Curve</i>
RT	Radioterapia
RTUP	Ressecção Transuretral da Próstata
SCE	Sobrevida Câncer-Específica
SG	Sobrevida Global
SLF	Sobrevida Livre de Falha
SLM	Sobrevida Livre de Metástase
SLRB	Sobrevida Livre de Recidiva Bioquímica
SLRL	Sobrevida Livre de Recidiva Local
STHLM3	Stockholm3
TF	Terapia Focal

TNM	Tumor, Linfonodo e Metástase
TPA	Terapia de Privação Androgênica
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
VA	Vigilância Ativa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE PRÓSTATA.....	1
1.2	RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA	3
1.3	DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PRÓSTATA	4
1.4	ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA	7
1.5	TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO	8
1.6	NOVOS CONCEITOS E ESTRATÉGIAS PARA TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO	10
1.7	ULTRASSOM FOCALIZADO DE ALTA INTENSIDADE	12
1.7.1	Bases Técnicas	12
1.7.2	HIFU como tratamento primário do câncer de próstata	13
1.7.3	HIFU no AC Camargo Cancer Center	17
1.8	FATORES PROGNÓSTICOS EM CÂNCER DE PRÓSTATA	17
1.9	JUSTIFICATIVA	20
2	OBJETIVOS	22
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	22
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	22
3	MATERIAIS E MÉTODOS	23

3.1	AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS ONCOLÓGICOS, FUNCIONAIS E MORBIDADE DO TRATAMENTO COM HIFU	23
3.1.1	Casuística	23
3.1.2	Variáveis	24
3.1.3	Desfechos	25
A.	Desfecho Primário	25
3.1.4	Análise Estatística	26
3.2	VALIDAÇÃO DO ESCORE DE CAPRA PARA PREDIÇÃO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EM PACIENTES SUBMETIDOS A ABLAÇÃO DE GLÂNDULA TOTAL	27
3.2.1	Casuística	27
3.2.2	Desfechos	27
3.2.3	Análise estatística	27
4	RESULTADOS.....	29
4.1	AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS ONCOLÓGICOS, FUNCIONAIS E MORBIDADE DO TRATAMENTO COM HIFU	29
4.1.1	Características Clínicas	29
4.1.2	Desfecho Primário	31
4.1.3	Desfechos Secundários.....	36
4.2	VALIDAÇÃO EXTERNA DO ESCORE DE CAPRA	40
4.2.1	Características clínicas.....	40
4.2.2	Análises de sobrevida e modelos de regressão de Cox.....	41

4.2.3	Discriminação	46
4.2.4	Calibração	48
5	DISCUSSÃO	51
5.1	DESFECHOS ONCOLÓGICOS, FUNCIONAIS E MORBIDADE DO TRATAMENTO COM HIFU	51
5.2	VALIDAÇÃO EXTERNA DO ESCORE DE CAPRA	55
5.3	LIMITAÇÕES	57
6	CONCLUSÕES	60
7	REFERÊNCIAS	61
	ANEXO 1 – APROVAÇÃO CEP	73
	ANEXO 2 – ARTIGO SUBMETIDO	74

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE PRÓSTATA

O câncer de próstata representa um desafio significativo à saúde masculina globalmente. Sua epidemiologia é complexa, marcada por variações notáveis em incidência e mortalidade entre diferentes regiões e países.

Em 2022, o câncer de próstata foi o segundo tipo de câncer mais diagnosticado em homens em todo o mundo, com mais de 1,5 milhão de novos casos, representando 14,2% dos casos de câncer em homens. A incidência varia consideravelmente por região, com taxas mais altas na América do Norte, Austrália/Nova Zelândia, Caribe e Europa. As taxas mais baixas são observadas em partes da Ásia e África¹.

No Brasil, o câncer de próstata é o câncer sólido mais comumente diagnosticado entre homens. Estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o triênio 2023-2025 indicam que haverá mais de 71 mil casos novos de câncer de próstata por ano, o que representa um risco estimado de cerca de 68 casos por 100 mil homens (Tabela 1). As regiões com maior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) – Sul, Sudeste e Centro-Oeste – tendem a ter maior incidência de câncer de próstata. Isso pode estar relacionado a fatores como maior acesso a serviços de saúde e diagnóstico, além de diferenças no estilo de vida².

Tabela 1 - Incidência estimada de câncer em homens no ano de 2023 conforme a localização primária do tumor

Localização Primária	Casos Novos	%
Próstata	71.730	30,0
Cólon e Reto	21.970	9,2
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.020	7,5
Estômago	13.340	5,6
Cavidade Oral	10.900	4,6
Esôfago	8.200	3,4
Bexiga	7.870	3,3
Laringe	6.570	2,7
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7
Fígado	6.390	2,7
Todas as Neoplasias, exceto pele não melanoma	239.430	100,0

Fonte: Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (2023)

Essa disparidade geográfica é atribuída, em parte, a diferenças nas práticas de diagnóstico, particularmente ao uso do teste de antígeno prostático específico (PSA). Sabemos que a introdução generalizada do teste de PSA no final dos anos 1980 e início dos anos 1990 levou a aumentos acentuados nas taxas de incidência em países como os Estados Unidos, Canadá, Austrália e alguns países nórdicos. Em seguida, houve um platô da incidência entre os anos de 1995 a 2010, seguido de uma queda da incidência entre 2011 e 2012, decorrente de mudanças nos protocolos de rastreamento. Desde então, a incidência parece tender a estabilidade³.

Em relação à mortalidade, estima-se que o câncer de próstata foi responsável pela morte de 397 mil pessoas no mundo, sendo mais de 16 mil brasileiros somente no ano de 2021 (Tabela 2) ^{1,2}. As maiores taxas de mortalidade do mundo são encontradas no Caribe e na África Subsaariana, regiões que frequentemente possuem acesso limitado a serviços de saúde e opções avançadas de tratamento. Em contraste, regiões com alta incidência do câncer de próstata, como a América do Norte e a Europa, geralmente apresentam taxas de mortalidade mais baixas, devido à detecção precoce e maior acesso a tratamento¹.

Tabela 2- Mortalidade por câncer em homens no ano de 2021 conforme a localização primária do tumor

Localização Primária	Óbitos	%
Próstata	16.300	13,5
Traqueia, Brônquios e Pulmões	15.987	13,2
Cólon e Reto	10.662	8,8
Estômago	9.007	7,5
Esôfago	6.612	5,5
Fígado e Vias biliares intra-hepáticas	6.061	5
Pâncreas	5.949	4,9
Cavidade oral	4.878	4
Sistema Nervoso Central	4.787	4
Laringe	3.957	3,3
Todas as neoplasias	120.784	100

Fonte: Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (2023)

Felizmente, nos últimos anos, as taxas de mortalidade por câncer de próstata estão caindo cerca de 1,2% ao ano³. No Brasil, também observamos esse decréscimo, marcadamente a partir de 2006⁴. Podemos atribuir essa queda a alguns fatores: detecção precoce do câncer de próstata, aumento do emprego de tratamentos curativos, melhor manejo de pacientes com recidiva, melhoria dos tratamentos disponíveis para pacientes com

doença avançada, aumento do risco de morte por outras causas em pacientes em tratamento de câncer de próstata.

1.2 RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

O objetivo principal do rastreamento de qualquer neoplasia é a detecção de doença clinicamente significativa em um estágio inicial, quando é potencialmente mais curável, visando reduzir a mortalidade câncer específica. Desde o início da década de 1990, o antígeno prostático específico (PSA) é utilizado como marcador sérico para o rastreamento do câncer de próstata ⁵. Após sua integração à prática clínica, verificou-se um aumento dos diagnósticos de câncer de próstata (CaP) em estádios iniciais, em pacientes na maioria das vezes assintomáticos e com lesões localizadas, passíveis de tratamento curativo ⁶. Entretanto, sua utilização ainda é tema controverso, pelo balanço entre riscos e benefícios.

Evidências de ensaios clínicos randomizados, tal como o *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC), indicam que o rastreamento regular do PSA pode reduzir o risco de câncer de próstata metastático e a mortalidade por câncer de próstata em homens de 50 a 69 anos. Este estudo demonstrou uma redução do risco relativo de mortalidade por câncer de próstata de 21%, com uma redução absoluta de risco de 1,1 óbitos por 10.000 pessoas-ano ⁷. Na seção de Rotterdam do ERSPC, com 21 anos de acompanhamento, a razão de risco de morte por câncer de próstata foi de 0,73 no grupo de rastreamento, com um número necessário para rastrear de 246 e um número necessário para diagnosticar de 14 para prevenir uma morte por câncer de próstata ⁸. No entanto, outro ensaio randomizado, o estudo *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening* (PLCO), não mostrou uma redução significativa na mortalidade específica por câncer de próstata, provavelmente devido às altas taxas de contaminação no grupo controle ⁹.

Os riscos associados ao rastreamento com PSA incluem uma alta taxa de resultados falso-positivos, levando a biópsias desnecessárias e a potenciais complicações, como infecção e sangramento. Outra preocupação significativa é o sobrediagnóstico de doenças indolentes, clinicamente não significativas, que não representam um risco legítimo de progressão ou morte para os pacientes. Além disso, o sobretratamento dessas neoplasias pode ser mais lesivo do que a própria doença, culminando em efeitos colaterais prejudiciais à qualidade de vida, como incontinência urinária e disfunção erétil¹⁰. Ambos, sobrediagnóstico e

sobretratamento, são danosos e devem ser mitigados por quem lida com o tratamento de pacientes com CaP ¹¹.

As diretrizes atuais enfatizam a importância da tomada de decisão compartilhada com o paciente para definição da utilização do PSA como ferramenta de detecção precoce. A *American Urological Association* (AUA) recomenda que homens a partir dos 45-50 anos com risco habitual para câncer de próstata discutam com seu profissional de saúde os potenciais benefícios e riscos do rastreamento com PSA ¹². Também recomenda rastreamento do câncer de próstata a partir dos 40-45 anos para pessoas com risco aumentado de desenvolver a doença com base nos seguintes fatores: ancestralidade negra, mutações germinativas e forte histórico familiar de câncer de próstata ¹².

Do mesmo modo, a *European Association of Urology* (EAU) recomenda que seja oferecido o teste de PSA a homens bem informados com expectativa de vida superior a 10 anos e que apresentem risco elevado de desenvolver câncer de próstata. Os fatores de risco elencados são: homens com idade superior a 50 anos; homens a partir dos 45 anos com histórico familiar de câncer de próstata; homens de ascendência africana a partir dos 45 anos; e homens portadores de mutações BRCA2 a partir dos 40 anos ¹³.

Algumas estratégias podem ser utilizadas para redução dos riscos de sobrediagnóstico. Estas incluem o uso de calculadoras de risco pré-biópsia, utilização de ressonância magnética multiparamétrica (RMmp), assim como novos biomarcadores para identificar melhor os indivíduos com maior risco de câncer de próstata agressivo, reduzindo, assim, biópsias e tratamentos desnecessários ¹⁴.

1.3 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Múltiplas etapas fazem parte do processo diagnóstico do câncer de próstata. Uma avaliação clínica inicial incluindo a detecção de níveis séricos elevados de antígeno prostático específico (PSA) ou achados anormais no exame digital da próstata desencadeiam a realização de investigações adicionais. Por muitas décadas, o passo seguinte à suspeita clínica seria a realização de uma biópsia sistemática da próstata. Mais recentemente, passamos a empregar exames de imagem pré-biópsia, particularmente a ressonância magnética, buscando identificar áreas suspeitas na próstata antes da confirmação histológica com a biópsia ¹⁵.

A ressonância magnética tem sido utilizada para avaliar a próstata desde a década de 1980. Inicialmente, a RM da próstata era baseada apenas na avaliação morfológica usando sequências ponderadas em T1 e T2, e seu papel era principalmente para o estadiamento locorregional em pacientes com câncer comprovado por biópsia. No entanto, essa técnica fornecia capacidade limitada para distinguir tecido patológico benigno e câncer de próstata clinicamente insignificante de câncer significativo ¹⁶.

Com os avanços tecnológicos, surgiu a RM multiparamétrica, que combina imagens anatômicas ponderadas em T2 com avaliação funcional e fisiológica, incluindo imagens ponderadas por difusão (DWI), seus mapas de coeficiente de difusão aparente (ADC) e estudo dinâmico com contraste. Esses avanços, combinados com a crescente experiência dos radiologistas com a RMmp, melhoraram substancialmente as capacidades de diagnóstico de câncer clinicamente significativo e diferenciação com outras patologias benignas da próstata. Usualmente, o câncer de próstata é reconhecido em áreas com baixa intensidade de sinal na imagem ponderada em T2, restrição de difusão e realce precoce e intenso na imagem de perfusão ¹⁶.

A publicação do PI-RADS (*Prostate Imaging-Reporting and Data System*) pela primeira vez em 2012, com suas atualizações posteriores em 2015 e 2019, foi um marco importante^{17,18}. O PI-RADS foi projetado para promover a padronização global e diminuir a variação na aquisição, interpretação e relatórios de exames de RMmp da próstata. Além disso, utiliza uma escala de 5 pontos para classificar a probabilidade de um achado na RMmp corresponder a um câncer clinicamente significativo (Tabela 3). Essa classificação é baseada na combinação de achados em T2W, DWI e DCE para cada lesão na próstata, e não leva em consideração outros fatores clínicos como PSA ou histórico de biópsia. A biópsia deve ser considerada para achados classificados como PI-RADS 4 ou 5, mas não para PI-RADS 1 ou 2. No caso de PI-RADS 3, a decisão de realizar biópsia deve levar em consideração outros fatores clínicos além da RMmp.

Tabela 3 - Categorização de acordo com o sistema PI-RADS™ v2.1

Categoria Probabilidade

PI-RADS 1	Muito baixa probabilidade de câncer clinicamente significativo
PI-RADS 2	Baixa probabilidade de câncer clinicamente significativo
PI-RADS 3	Probabilidade intermediária de câncer clinicamente significativo
PI-RADS 4	Alta probabilidade de câncer clinicamente significativo
PI-RADS 5	Muito alta probabilidade de câncer clinicamente significativo

Fonte: Adaptado de Turkbey et al ¹⁸

O emprego da RMmp pré biópsia de próstata apresenta diversos benefícios. Além de sua elevada sensibilidade para a detecção de câncer de próstata clinicamente significativo (até 93%), pode reduzir as biópsias desnecessárias em 27%¹⁹. Isso é particularmente importante, pois biópsias de próstata podem ter efeitos colaterais e gerar ansiedade nos pacientes. Além disso, a RMmp melhora a detecção de cânceres de alto grau, ao mesmo tempo que minimiza a identificação de cânceres clinicamente insignificantes¹⁹.

Uma preocupação com a utilização da RMmp seria a possibilidade de não detecção de algumas neoplasias de alto grau de baixo volume. No entanto, estudos mostram que a RMmp tem um elevado valor preditivo negativo (91,3%) para câncer clinicamente significativo, especialmente quando combinada com a densidade do antígeno prostático específico (PSAd)²⁰. Um limiar de densidade do PSA (PSAd) de 0,10 ng/ml/ml no contexto de mpMRI negativa reduz a proporção de CaP clinicamente significativo não detectado de 13% para 3%²¹.

Além disso, a RMmp é particularmente útil para identificar lesões suspeitas que podem ser direcionadas durante a biópsia, melhorando a precisão da detecção de câncer e reduzindo a probabilidade de sobrediagnóstico de cânceres clinicamente insignificantes²²

A biópsia de próstata continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico. Tradicionalmente, tem sido realizada por meio da biópsia guiada por ultrassonografia transretal, mas esse método apresenta limitações, incluindo o risco de sepse e a possibilidade de não detectar cânceres clinicamente significativos. A abordagem transperineal é cada vez mais preferida devido ao menor risco de infecção, maior taxa de detecção de neoplasia clinicamente significativa, sendo também viável de ser realizada sob anestesia local²³.

Avanços recentes incluem o uso de biópsias guiadas por fusão de ultrassom e ressonância magnética, que combinam o detalhamento anatômico da ressonância com a imagem em tempo real do ultrassom para melhorar a precisão na amostragem da biópsia²². Além disso, novas modalidades de imagem, como o micro-ultrassom, estão sendo exploradas por seu potencial de aumentar a precisão das biópsias direcionadas²⁴.

Diversos biomarcadores líquidos, como o phi, 4Kscore e Stockholm3 (STHLM3), foram investigados como potenciais alternativas à RMmp^{25,26}. O estudo STHLM3 apresenta resultados promissores, mostrando que a combinação de STHLM3 com RMmp pode reduzir o

número de exames de RMmp e biópsias, mantendo a detecção de câncer clinicamente significativo²⁶.

Apesar dos dados promissores, ainda faltam evidências definitivas que apoiem o uso de biomarcadores líquidos antes da RMmp na tomada de decisão pré-biópsia ²⁷. Existem poucos estudos prospectivos realizados na era da RMmp, uma grande variedade de testes, ausência de pontos de corte padronizados e, o mais importante, nenhuma validação externa em outras coortes. Além disso, os incrementos da maioria dos biomarcadores disponíveis não parecem ser tão expressivos quanto outras ferramentas de baixo custo, como o cálculo da densidade do PSA (PSAd) ²⁷.

1.4 ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

A classificação TNM (tumor, linfonodo e metástase) da 8ª edição de 2017 da UICC (*Union for International Cancer Control*) é a mais aceita para o estadiamento do câncer de próstata (Tabela 4) ²⁸. De acordo com essa classificação, a categoria T deve ser baseada nos achados do exame digital retal. Entretanto, mais recentemente o uso da RMmp passou a ser recomendado pela EAU como ferramenta de estadiamento local, devendo ser realizada para todos os pacientes independente da classificação de risco inicial, preferencialmente pré-biópsia¹³. Essa recomendação decorre da maior acurácia da RMmp em comparação com o exame digital retal na definição de doença com extensão extra-prostática ou invasão de vesículas seminais. Além disso, para todos os grupos de risco, a redefinição do T com base nos achados da RMmp demonstrou uma melhor sobrevida livre de recidiva bioquímica (RB) ²⁹.

A depender da classificação de risco, o paciente deve realizar exames adicionais para o estadiamento clínico das categorias N e M. Para pacientes assintomáticos com câncer de próstata de risco baixo ou intermediário favorável, exames adicionais não devem ser realizados, pois a probabilidade de metástase linfonodal ou à distancia é baixa¹³. Para pacientes de risco intermediário desfavorável ou alto risco, recomenda-se realizar pelo menos uma cintilografia óssea e uma TC ou RMmp ¹³.

Mais recentemente, exames de imagem de nova geração, em especial a tomografia por emissão de pósitrons com antígeno de membrana específico da próstata (PET-CT com PSMA), vem sendo utilizados para o estadiamento de pacientes de alto risco. O estudo proPSMA demonstrou que o PET-CT PSMA oferece uma precisão 27% maior na detecção de doença

metastática nodal pélvica e à distância em comparação com as imagens convencionais, com uma sensibilidade de 85% e especificidade de 98%. O estudo também revelou que o PET-CT PSMA resultou em mudanças no manejo em 28% dos pacientes, em comparação com 15% com a imagem convencional, indicando seu impacto significativo na tomada de decisões clínicas. Embora forneça um estadiamento mais preciso em comparação com a imagem convencional, o impacto sobre os desfechos dos pacientes, especialmente em termos de sobrevida e qualidade de vida, requer investigação adicional por meio de ensaios clínicos prospectivos³⁰.

Tabela 4 - Classificação TNM Clínica do Câncer de Próstata 8ª edição (2017) UICC

T - Tumor Primário
TX Tumor primário não pode ser avaliado
T0 Ausência de evidência de tumor primário
T1 - Tumor clinicamente não aparente, nem palpável
T1a - Tumor encontrado incidentalmente em 5% ou menos do tecido ressecado
T1b - Tumor encontrado incidentalmente em mais de 5% do tecido ressecado
T1c - Tumor identificado por biópsia por agulha (por exemplo, devido a PSA elevado)
T2 - Tumor palpável e confinado dentro da próstata
T2a - Tumor envolve metade de um lobo ou menos
T2b - Tumor envolve mais de metade de um lobo, mas não ambos os lobos
T2c - Tumor envolve ambos os lobos
T3- Tumor se estende através da cápsula prostática
T3a - Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral)
T3b - Tumor invade a vesícula(s) seminal(is)
T4 - Tumor está fixo ou invade estruturas adjacentes, exceto vesículas seminais: esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus e/ou parede pélvica
N - Linfonodos Regionais (pélvicos)
NX - Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0 - Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1 - Metástase em linfonodos regionais
M - Metástase à Distância
M0 - Ausência de metástase à distância
M1 - Metástase à distância
M1a - Linfonodo(s) não regional(is)
M1b - Osso(s)
M1c - Outros locais

Fonte: Adaptado de Brierley et al ²⁷

1.5 TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

Uma vez consolidado o diagnóstico de CaP, as opções de tratamento variam conforme a classificação de risco e estadiamento do paciente. Além dos dados relacionados à doença,

devemos levar em consideração as condições clínicas, comorbidades e expectativa de vida do paciente, assim como suas preferências pessoais frente aos potenciais benefícios e os efeitos colaterais de cada tratamento. Cabe salientar que o tratamento radical do CaP, seja com a prostatectomia radical (PR) ou radioterapia (RT), é associado a morbidade urinária, sexual e intestinal, que pode afetar expressivamente a qualidade de vida dos pacientes³¹.

Para pacientes com câncer de próstata de baixo risco e com expectativa de vida superior a 10 anos, a principal recomendação é a vigilância ativa (VA). Essa estratégia tem como principal objetivo evitar tratamentos desnecessários e seus potenciais efeitos adversos, monitorando a progressão da doença por meio de testes seriados de PSA, exames de imagem e biópsias, sem intervenção imediata. A VA é suportada por evidências de longo prazo demonstrando segurança, sem diferença de sobrevida global (SG) ou sobrevida câncer-específica (SCE) se comparados aos tratamentos radicais^{32,33}.

Pode-se considerar o tratamento ativo no cenário de baixo risco especialmente para pacientes que apresentam fatores de alta probabilidade de reclassificação durante a VA (câncer de alto volume, densidade de PSA elevada)³⁴. Da mesma maneira, devemos considerar o tratamento radical em pacientes com histórico familiar de CaP letal, mutações germinativas ou para aqueles que recusam a VA, mesmo após ampla orientação³⁵.

Para pacientes classificados com risco intermediário, a vigilância ativa ainda pode ser considerada em casos específicos, especialmente para aqueles com características favoráveis, como grau ISUP 2 com doença de baixa extensão e com padrão de Gleason 4 < 10%³⁶. Para os demais pacientes com risco intermediário e expectativa de vida superior a 10 anos, a PR e RT combinada com terapia de privação androgênica (TPA) de curta duração são opções relevantes³⁷.

Pacientes com doença de risco alto são aconselhados a seguir estratégias de tratamento mais agressivas. A prostatectomia radical com linfadenectomia pélvica estendida é indicada como parte de uma terapia multimodal para pacientes selecionados, buscando a remoção completa do tumor e controle de possíveis metástases regionais. Outra alternativa é a RT combinada com TPA de longo prazo (entre 2 e 3 anos)¹³.

1.6 NOVOS CONCEITOS E ESTRATÉGIAS PARA TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

Por um lado, para tumores classificados como CaP de muito baixo risco, recomenda-se o seguimento clínico através de protocolos de Vigilância Ativa (VA) para evitar o sobretratamento. Por outro lado, para tratar aqueles tumores classificados como clinicamente significativos, que representam de fato um risco de progressão e óbito para os pacientes, lançamos mão de terapias radicais direcionadas a glândula total, a PR e a RT^{38,39}. Infelizmente, mesmo com os avanços tecnológicos e técnicos de cada procedimento, a morbidade urinária, sexual e intestinal ainda afeta expressivamente a qualidade de vida de uma parcela significativa dos pacientes³¹.

Neste contexto de redução de morbidades, há uma busca incessante tanto pela melhoria das técnicas de tratamento padrão já estabelecidas, quanto pelo desenvolvimento de novas modalidades de tratamento minimamente invasivas. Nas últimas décadas, diversas técnicas foram desenvolvidas, em sua maioria ablativas, com variadas formas de energia, tal como crioterapia, *High Intensity Focused Ultrasound* (HIFU), eletroporação irreversível, terapia fotodinâmica, termoterapia intersticial a laser, além de técnicas mais direcionadas de RT, como a braquiterapia focal e a RT estereotáxica⁴⁰.

Juntamente com o surgimento dessas novas tecnologias, houve um aprimoramento na compreensão do comportamento biológico do câncer de próstata. Sabe-se que o CaP é multifocal em cerca de 80% dos casos. Apesar da multifocalidade, acredita-se que haja uma única lesão que se destaca e determina o comportamento biológico daquele CaP. Essa lesão é chamada de Lesão Índice (LI) e usualmente, além de ter o maior tamanho/volume, alberga o maior grau de malignidade histológica, o que costuma influenciar a progressão, disseminação e desfechos da doença. Os demais focos secundários e contendo neoplasias de comportamento biológico indolente são denominadas de lesões secundárias (LS)⁴¹.

Outro dado relevante que fortalece essa hipótese vem de um estudo conduzido por Liu et al., que sugere que uma única célula precursora é responsável pela geração de doença metastática. Esses pesquisadores iniciaram o projeto PELICAN em 1994, no qual homens com câncer de próstata foram convidados a doar seus corpos em caso de óbito devido à doença. Assim, puderam analisar 94 amostras de tecido maligno de locais metastáticos em 30 homens que morreram de doença disseminada. Usando uma análise genômica, os investigadores

concluíram que metástases distintas, em diferentes localizações anatômicas dentro do mesmo paciente, originaram-se de uma única célula precursora⁴². Todavia, os pacientes do PELICAN eram pacientes que morreram em decorrência de CaP resistente à castração, um estágio da doença no qual inúmeras mutações e vantagens adaptativas ocorreram nos receptores de andrógeno e na biologia tumoral. Não sabemos se isso ocorre do mesmo modo nas LI dos pacientes virgens de qualquer tratamento hormonal. Vale ressaltar que o conceito de lesão index não é universalmente aceito, sendo motivo de críticas por certos autores ⁴³.

Uma análise histopatológica das lesões índice e secundárias em 100 espécimes consecutivos de prostatectomia radical foi realizada, com avaliação dos casos potencialmente adequados para ablação focal. Os tumores foram, na maioria, multifocais (78%) e bilaterais (86%). Na doença multifocal, a lesão índice do espécime definiu quase invariavelmente o escore de Gleason e o estágio patológico final. Entre as lesões satélites, 87% tinham $<0,5 \text{ cm}^3$ e 99,4% apresentavam escore de Gleason ≤ 6 ⁴⁴.

Em pacientes com tumores multifocais de alto e baixo grau histológico, as lesões de baixo risco não parecem compartilhar mutações genéticas com as lesões de alto risco, como TP53 ou a fusão TMPRSS2-ERG. Além disso, tumores de baixo grau localizados próximos a lesões de alto grau possuem perfis transcriptômicos semelhantes aos de tumores de baixo grau em pacientes que não apresentam tumores de alto grau⁴⁵.

Neste contexto, buscando balancear os extremos dos tratamentos do CaP e com inspiração nas terapias preservadoras em tumores sólidos de outros órgãos (rim, bexiga, pênis, mama, fígado, etc.), nasce o conceito de Terapia Focal (TF) para o CaP. A TF consiste no tratamento de regiões específicas da próstata contendo neoplasia clinicamente significativa, mantendo um adequado controle oncológico com preservação funcional e minimizando as morbidades⁴⁶. O restante da glândula permanece sob vigilância, similarmente aos protocolos de VA.

A TF pode ser dirigida a diferentes regiões da glândula: ablação somente da LI (com margem de segurança tridimensional); ablação de um quadrante da próstata; hemiablação com preservação contralateral; hemiablação associada a ablação parcial da hemiglândula contralateral (hemiablação estendida) ou ablação subtotal com preservação apenas do feixe neurovascular contra-lateral ⁴⁶. O sucesso da TF depende da seleção adequada do paciente, bem como da localização acurada da área a ser tratada, além do direcionamento preciso da energia para a região alvo ⁴⁷.

1.7 ULTRASSOM FOCALIZADO DE ALTA INTENSIDADE

1.7.1 Bases Técnicas

Dentre os novos métodos minimamente invasivos mais empregados está a Ultrassom Focalizado de Alta Intensidade (do inglês: *High Intensity Focused Ultrasound*), desenvolvido e realizado em centros na Europa desde os anos 1990 e propagado mais intensamente por todo o mundo após sua aprovação nos Estados Unidos em 2015 pelo FDA (*Food and Drug Administration*).

Esta técnica funciona pela emissão de ondas de ultrassom de alta intensidade (até $5\text{W}/\text{cm}^3$) por um transdutor transretal, agindo como uma lente convexa com a conversão para um alvo específico. Essas ondas acústicas promovem elevação da temperatura do tecido prostático entre 65-90 °C, causando lesão térmica direta e necrose coagulativa. Além disso, ocorre o fenômeno da cavitação, decorrente da “implosão” de bolhas de vapor dentro do tecido prostático, levando a uma expansão tridimensional do dano tecidual. Nas semanas subsequentes, o próprio processo inflamatório desencadeado causa a ampliação de alguns milímetros tridimensionalmente do efeito ablativo ⁴⁸. Acredita-se, a partir de estudos em modelos animais, que a reação inflamatória peri-lesional poderia induzir e potencializar respostas imunes antitumorais nos pacientes.⁴⁹

O HIFU é uma terapia minimamente invasiva, que não requer nenhuma incisão. Trata-se de um método com baixo risco anestésico e cirúrgico, que cursa com mínimo sangramento ou complicações tromboembólicas, possibilitando tratamento ambulatorial, com alta precoce. Possui poucas contraindicações, basicamente relacionadas a anomalias retais que dificultem a introdução do aparelho (estenose retal ou ausência de reto) ou adequada visualização do ultrassom (espessamento da parede retal, calcificações grosseiras da próstata). Além disso, é um método que vêm se mostrando seguro, com baixas taxas de complicações e com resultados encorajadores. Por fim, não impede que sejam realizados tratamentos de resgate (cirurgia, radioterapia e até mesmo a realização de outra terapia focal, seja o próprio HIFU ou crioterapia e demais técnicas ablativas) ⁵⁰

Desde sua concepção, houve uma intensa evolução tecnológica que permitiu importantes melhorias nas plataformas das duas empresas que fabricam o HIFU comercialmente e estão autorizadas no Brasil, a EDAP-TMS (Lyon, França) e a Sonocare Inc (Indiana, IL, EUA). Os modelos mais recentes realizam os disparos de maneira automatizada,

além de possuir transdutores que permitem com precisão milimétrica um melhor planejamento da área tratada e monitorização em tempo real a cada disparo, bem como a distância do alvo a parede retal. Além disso, esses modelos possuem sensores de movimentação e temperatura retal, alarmes e mecanismos de segurança instantâneos, que impedem disparos inadvertidos. Também é possível realizar a fusão de imagens provenientes de RMmp da próstata com o ultrassom em tempo real, reconstruindo tridimensionalmente a lesão, otimizando a localização das lesões durante a execução do tratamento ⁵⁰.

1.7.2 HIFU como tratamento primário do câncer de próstata

No cenário de tratamento primário, a utilização do HIFU se iniciou para pacientes com CaP de baixo risco, com múltiplas comorbidades e alto risco cirúrgico, que não desejavam somente seguimento, mas também não queriam se expor aos riscos da PR e RT. Com o passar dos anos, houve uma expansão nas indicações por variados centros, principalmente direcionados ao tratamento de CaP localizado.

Algumas coortes de longo prazo com emprego de ablação total da glândula com HIFU (ATG-HIFU), demonstram boa eficácia oncológica. Ganzer et al. (2013) relataram os resultados de 14 anos em 538 pacientes com câncer de próstata localizado submetidos a ablação com três gerações do dispositivo Ablatherm® (EDAP-TMS), demonstrando taxas de sobrevida livre de recidiva bioquímica (SLRB) em 5 e 10 anos foram de 81% e 61%, respectivamente. Nessa série alemã, as taxas de SLRB em 5 anos para pacientes de risco baixo, intermediário e alto foram de 88%, 83% e 48%, enquanto as taxas de SLRB em 10 anos foram de 71%, 63% e 32%, respectivamente. A taxa de tratamento de resgate foi de 18% e a sobrevida câncer-específica (SCE) foi de 96% ⁵¹.

Uma atualização mais recente desta série com seguimento de até 21 anos, mostrou que a ATG-HIFU oferece bom controle oncológico de longo prazo para pacientes de baixo e intermediário risco, com sobrevida câncer-específica em 15 anos de 95% e 89%, respectivamente. Entretanto, a SCE em pacientes de alto risco foi de 65%, bastante inferior e com alta necessidade de tratamentos de resgate⁵².

Em outra série alemã, Thüroff e Chaussy (2013) descreveram resultados de 704 pacientes submetidos a ATG-HIFU ao longo de 15 anos, com as mesmas três gerações de dispositivos Ablatherm®. Cerca de 75% dos pacientes foram submetidos a RTU de próstata concomitante. As taxas de SLRB por grupo de risco foram de 92% a 84% em 5 anos e de 68%

a 60% em 10 anos. Após 10 anos de acompanhamento, a terapia de resgate foi iniciada para pacientes de risco baixo, intermediário e alto foram em 2%, 27% e 36%, respectivamente. A sobrevida livre de metástase (SLM) foi de 95% e a SCE foi de 99% para todos os pacientes⁵³.

Por sua vez, Crouzet et al. (2014) relataram resultados de 1.002 pacientes consecutivos tratados com ATG-HIFU na França com os dispositivos Ablatherm®. A SLRB em 8 anos foi de 76% para pacientes de baixo risco, 67% para pacientes de risco intermediário e 57% para pacientes de alto risco. Foram utilizadas como terapias de resgate a RT exclusiva (13,8%), RT com TPA (9,7%) e TPA isolada (12,1%)⁵⁴.

Da mesma maneira, Uchida et al. (2015) descreveram os resultados do tratamento de 918 pacientes com ATG-HIFU ao longo de 15 anos no Japão com três versões do dispositivo Sonablate® (Sonacare). As taxas de sobrevida global (SG) e sobrevida câncer-específica em 10 anos foram de 89,6% e 97,4%, respectivamente. Foram observadas diferenças significativas nos desfechos de SLRB e nas complicações de acordo com o tipo de dispositivo. A primeira versão do Sonablate®, teve uma SLRB em 5 anos de 48,3%, enquanto a versão mais recente, que inclui monitoramento das mudanças teciduais em tempo real, apresentou uma SLRB em 5 anos de 82%. A SCE aos 10 anos foi de 97,4%, enquanto a SLM foi de 89,6%⁵⁵.

Dickinson et al. (2016) descreveram resultados de um estudo multicêntrico do Reino Unido com resultados de médio prazo de 569 pacientes tratados com ATG-HIFU com Sonablate®, mostrando uma sobrevida livre de falha (SLF) em 5 anos de 70%. As taxas de SLF em 5 anos para pacientes de baixo, intermediário e alto risco foram de 87%, 63% e 58%, respectivamente⁵⁶.

Uma metanálise recente avaliou os resultados de longo prazo da ablação total da glândula com crioterapia e HIFU em pacientes com câncer de próstata localizado. Foram incluídos 29 estudos (23 séries retrospectivas), com seguimento mediano de 72 meses, demonstrando uma SLRB aos 10 anos de 58%, SCE de 96% e SLM de 84%. Em relação aos desfechos funcionais, 96% dos pacientes mantiveram continência urinária, e a função erétil foi preservada em 37% dos casos. Os efeitos adversos incluíram estenose (11%), retenção urinária (10%), infecções urinárias (8%), fístula reto-uretral (0,7%) e sepse (0,8%). Esses resultados demonstram que a ablação de glândula total oferece desfechos oncológicos e funcionais comparáveis aos tratamentos radicais para pacientes apropriados, auxiliando na tomada de decisão informada com base nas preferências dos pacientes⁵⁷.

A associação da ressecção transuretral da próstata (RTUP) foi preconizada pela escola alemã visando ressecar os lobos laterais e médio, promovendo abertura do colo vesical, reduzindo os riscos de retenção urinária pós operatória, sendo realizada rotineiramente desde o ano 2000⁵⁸. Foi observado um impacto estatisticamente significativo em favor do grupo que recebeu HIFU com RTUP em comparação ao grupo que recebeu apenas HIFU, com redução no tempo de cateterização (40 dias vs. 7 dias), incontinência urinária (15,4% vs. 6,9%), infecção urinária (47,9% vs. 11,4%) e melhora na pontuação média do escore internacional de sintomas prostáticos (IPSS) (IPSS; 8,91 vs. 3,37). Não foram observadas diferenças significativas em relação à eficácia oncológica entre os dois grupos⁵⁹.

Uma metanálise avaliou o uso combinado da ATG-HIFU com RTUP. A análise de 15 estudos com 1861 pacientes mostrou que essa combinação pode reduzir a necessidade de cateterização prolongada e melhorar os sintomas urinários pós-tratamento, com uma taxa de incontinência urinária de 9,4%, retenção urinária aguda de 0,9% e estenose uretral de 4,3%. Embora os resultados sugiram vantagens funcionais, estudos prospectivos e comparativos são necessários para validar esses achados⁶⁰.

Com o surgimento e evolução dos conceitos de TF, já descritos anteriormente, o HIFU passou a ser utilizado também na ablação parcial da glândula (APG-HIFU). Bons resultados têm sido publicados com o emprego de HIFU no cenário da TF, com boa eficácia e menos efeitos colaterais. Por razões óbvias, nos casos de tratamento parcial da glândula, existe uma maior taxa de recidiva local comparativamente com os tratamentos de glândula total, que pode ocorrer na área do tratamento prévio (*in-field*) ou na glândula remanescente (*out-of-field*). Neste último caso, devemos salientar que não se trata de uma recidiva real, visto que não se trata da ocorrência do CaP em uma área previamente tratada, mas sim em uma área previamente considerada normal (ou com presença de lesões clinicamente insignificantes, as LS) e que manifestou uma lesão *de novo*, ou ainda uma lesão que não foi detectada previamente, configurando uma falha de seleção ⁶¹.

Um estudo prospectivo, unicêntrico e de braço único realizado no Reino Unido incluiu 20 pacientes com CaP localizado unilateral, com PSA ≤ 15 ng/mL, escore de Gleason ≤ 7 e estágio $\leq T2b$. Os pacientes foram submetidos a hemiablação da próstata com HIFU. A taxa de continência pad-free foi de 95%. A taxa de manutenção de ereções suficientes para penetração foi de 95%. Dentre os homens tratados, 19 pacientes realizaram re-biópsia, com

89% livres de qualquer câncer no lado tratado e 0% apresentando CaP clinicamente significativo no lado tratado⁶².

Um estudo prospectivo, multicêntrico e de braço único realizado no Reino Unido avaliou o resultado de 42 homens com unifocal ou multifocal, com PSA ≤ 15 ng/mL, escore de Gleason ≤ 7 , estágio $\leq T2$ e próstata ≤ 40 mL. Os pacientes foram submetidos a HIFU para ablação focal das lesões. O desfecho primário foi avaliar a viabilidade do procedimento e os efeitos colaterais após 12 meses. O desfecho secundário focou nos resultados oncológicos, medidos pela ausência de CaP clinicamente significativo na biópsia após 6 meses do HIFU. Nos resultados, 39 pacientes realizaram re-biópsia, e foi observado que 77% estavam livres de qualquer câncer de próstata, enquanto 92% estavam livres de CaP clinicamente significativo⁶³.

Uma revisão sistemática buscou avaliar desfechos oncológicos de curto prazo, desfechos funcionais e complicações da terapia focal com HIFU como tratamento primário para CaP. A análise incluiu 20 estudos com um total de 4209 pacientes. A detecção de recidiva *in-field* foi de até 22%, enquanto a presença de progressão *out-of-field* foi observada em até 29%. Funcionalmente, 98% dos pacientes mantiveram continência urinária e 80% retiveram função erétil suficiente para relações sexuais seis meses após o HIFU. Complicações foram em sua maioria de baixa gravidade e ocorreram no período pós-operatório precoce⁶⁴.

Reddy et al. avaliaram os desfechos oncológicos e a segurança da terapia focal com HIFU em uma coorte de 1.379 homens com câncer de próstata não metastático, tratados em 13 centros no Reino Unido ao longo de 15 anos. A maioria dos pacientes incluídos apresentava doença de risco intermediário (65%) ou alto (28%). A sobrevida livre de falha (SLF) foi de 69% em 7 anos de seguimento, com desfechos semelhantes entre pacientes de risco intermediário e alto. Adicionalmente, a sobrevida livre de metástases e a sobrevida específica para o câncer de próstata foram de 100% durante o período analisado, enquanto a taxa de complicações graves (Clavien-Dindo >2) foi de apenas 0,5%. Esses achados corroboram o uso do HIFU focal como uma alternativa viável para o controle do câncer de próstata a médio prazo, apresentando baixas taxas de complicações funcionais e preservação da qualidade de vida dos pacientes⁶⁵.

Alguns ensaios clínicos randomizados estão em curso visando comparar a efetividade da TF com HIFU com os tratamentos padrão de glândula total (PR ou RT) - PART (ISRCTN99760303)⁶⁶, IP4-CHRONOS (NCT04049747)⁶⁷ e HIFI (NCT 04307056)⁶⁸.

1.7.3 HIFU no AC Camargo Cancer Center

Em 2011, o AC Camargo Cancer Center (ACCCC) se tornou pioneiro na utilização do HIFU no Brasil com a aquisição do aparelho HIFU Ablatherm®, da EDAP-TMS (Lion-França). Desde o início foram realizados tratamentos de glândula total, tratamentos parciais e de resgate. Em 2018, esse aparelho foi substituído por um aparelho de nova geração, o HIFU FocalOne®, da EDAP-TMS (Lion-França). Atualmente, o ACCCC acumula mais 400 procedimentos realizados nos diversos cenários.

Infelizmente, desde julho de 2020, após a publicação do Parecer do CFM no 15/2020, a realização do HIFU no tratamento de câncer de próstata localizado ficou restrito apenas às atividades e ao ambiente de pesquisa clínica, podendo 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).

1.8 FATORES PROGNÓSTICOS EM CÂNCER DE PRÓSTATA

Conforme salientado anteriormente, uma adequada estratificação dos pacientes com CaP é fundamental para decisão do tratamento mais adequado para cada paciente. Diante das diversas variáveis clínicas e patológicas envolvidas no prognóstico do câncer de próstata, sabe-se a utilização de um fator prognóstico único dificilmente consegue estratificar de modo adequado os pacientes.

Sabemos que o próprio PSA, além de importante no papel diagnóstico, é considerado um fator de risco para recidiva e ou progressão de doença. Sabe-se também que os tumores não palpáveis (T1) têm um prognóstico melhor do que os tumores confinados à próstata (T2). Por sua vez, estes apresentam evolução mais favorável do que lesões com extravasamento extracapsular (T3a) ou invasão das vesículas seminais (T3b). Estas lesões ainda são menos agressivas do que os tumores que acometem órgãos vizinhos (T4) ²⁸. Do mesmo modo, pacientes com metástases linfonodais (N1) tem prognóstico desfavorável em relação aos N0, da mesma maneira que pacientes com metástases a distância (M1) tem pior prognóstico.

Além disso, utilizamos a classificação histopatológica do CaP de acordo com escore de Gleason, que consiste na soma do grau dos dois padrões arquiteturais mais frequentes na peça cirúrgica, chamados de grau primário e grau secundário (originalmente, cada um com notas de 1 a 5) ⁶⁹. Essa classificação foi atualizada pela ISUP (*International Society of Urological*

Pathology) em 2005, 2014 e 2019, sendo os graus 1 e 2 eliminados. Desta forma, o escore de Gleason final pode variar de 6 a 10. Além disso, tivemos modificações principalmente na interpretação do padrão de Gleason 3 e 4, bem como da incorporação do conceito de grupos prognósticos, conforme Tabela 5 ^{69,70}.

Tabela 5 - Escore de Gleason e Grupos Prognósticos ISUP

Escore de Gleason	Grupos Prognóstico ISUP
6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4, 3+5, 5+3)	4
9-10	5

Fonte: Adaptado de Epstein et al ⁶⁹

Uma das classificações de risco mais populares é a classificação de D'Amico ⁷¹, que agrupa os pacientes com CaP em três grupos de risco para RB pós RT ou PR (risco baixo, intermediário e alto) (Tabela 6). São levados em consideração as três variáveis clínicas descritas acima (PSA, estadiamento clínico T e escore de Gleason). Apesar de ser amplamente difundida, principalmente por sua fácil utilização, a classificação de D'Amico apresenta algumas limitações: primeiramente, não diferencia os pacientes com Gleason 3+4 (ISUP 2) daqueles com Gleason 4+3 (ISUP 3); além disso, dá bastante peso ao estadio T, que por depender de avaliação subjetiva tende a não ser um parâmetro com boa acurácia; mais ainda, não é capaz de diferenciar pacientes com diferentes volumes tumorais, já que não considera o número de fragmentos acometidos.

Buscando aprimorar a classificação de D'Amico, tanto o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)⁷² quanto a AUA⁷³ fizeram adaptações em suas classificações, com a inclusão de critérios de tumor de muito baixo risco, bem como a estratificação do risco intermediário em favorável e desfavorável.

Diante da diversidade de variáveis clínicas relacionadas ao prognóstico do CaP, foram criados modelos de regressão multivariadas, tais como os nomogramas, capazes de oferecer uma maior precisão e acurácia do que a classificação em grupos de risco ⁷⁴. Todavia, a maioria dos nomogramas não são utilizados na prática clínica, parte devido a dependência de uso de softwares ou gráficos de papel para o cálculo.

Buscando criar uma ferramenta de fácil aplicação à beira leito, considerando também a maior acurácia de estratificação avaliando múltiplas variáveis, foi desenvolvido em 2005 o

escore CAPRA (*Cancer of the Prostate Risk Assessment*) ⁷⁵. Esse escore se baseia em dados clínico-patológicos (idade, PSA, escore de Gleason, porcentagem de fragmentos positivos na biópsia, estadiamento clínico), aos quais são atribuídos pesos variáveis e quando somados resultam em um valor final que varia de 0-10. Podemos ainda, de maneira bastante simples, classificar o escore CAPRA em risco baixo (0-2), intermediário (3-5) e alto (6-10) (Tabela 7).

O escore CAPRA foi inicialmente validado para predição de recidiva bioquímica pós PR, com área sob a curva (ASC) de 0,68. Posteriormente, foi validado externamente em diversos centros, com ASC variando entre 0,69 a 0,81. Mais ainda, foi validado para predição de recidiva bioquímica também para outros tratamentos curativos de CaP, como RT e braquiterapia, com ASC variando entre 0,66 a 0,79 ⁷⁶. Até o momento, na literatura consultada, o escore de CAPRA não foi validado nas diversas modalidades de TF para CaP.

Tabela 6 - Classificação de risco - D'Amico, NCCN e AUA/ASTRO

	D'Amico	NCCN	AUA/ASTRO
Muito baixo risco		cT1, PSA <10, densidade PSA <0,15, ISUP 1, ≤ 3 fragmentos, ≤50% acometido	cT1, PSA <10, densidade PSA <0,15, ISUP 1, ≤ 3 fragmentos, ≤50% acometido
Baixo risco	cT1/T2a e PSA<10 e Gleason <7	cT1/T2a e PSA<10 e ISUP 1	cT1/T2a e PSA<10 e ISUP1
Risco intermediário	T2b e/ou PSA 10-20 e/ou Gleason 7	T2b e/ou PSA 10-20 e/ou ISUP 2/3	-Favorável: PSA 10- 20 + ISUP1 ou PSA <10 + ISUP2 -Desfavorável: ISUP2 + PSA 10-20 ou ISUP3 + PSA<20
Alto risco	≥T2c e/ou PSA > 20 e/ou Gleason >7	≥T3a e/ou PSA > 20 e/ou ISUP 4-5	≥T3 e/ou PSA > 20 e/ou ISUP 4-5

Fonte: Adaptado de D'Amico et al ⁷⁰, NCCN Guidelines Panel ⁷¹, Eastham et al ⁷²

Tabela 7 - Escore CAPRA

Variável	Nível	Pontos
PSA (ng/mL)	2,0 – 6,0	0
	6,1 – 10,0	1
	10,1 – 20,0	2
	20,1 – 30,0	3
	>30	4
Gleason	3+3	0
	3/4-5	1
	4-5/3-5	3
Estadio T	T1/T2	0
	T3a	1
% de fragmentos positivos	<34%	0
	≥34%	1
Idade (anos)	<50	0
	≥50	1
Risco	Baixo	0-2
	Intermediário	3-5
	Alto	6-10

Fonte: Adaptado de Cooperberg et al ⁷⁴

1.9 JUSTIFICATIVA

O HIFU tem emergido como uma modalidade minimamente invasiva, especialmente promissora para o tratamento de CaP localizado em pacientes que buscam reduzir os riscos de morbidade associados a intervenções mais invasivas. Apesar da evidência crescente, ainda são escassos os estudos sobre os desfechos oncológicos e funcionais dessa técnica, especialmente em centros especializados na América Latina. Esta região possui características demográficas e condições de saúde distintas dos centros europeus e norte-americanos, onde a maior parte das pesquisas foi conduzida.

Embora os resultados iniciais sejam encorajadores, ainda há importantes lacunas quanto à aplicação ideal da ablação da próstata com HIFU. Questões críticas incluem a seleção dos pacientes mais adequados, a definição da abordagem ablativa (parcial ou total da glândula), a avaliação do uso concomitante da RTUP e a escolha do HIFU em comparação a outras modalidades de terapia focal, dependendo da localização da lesão. Esses fatores podem impactar diretamente os desfechos oncológicos e funcionais dos pacientes.

Este estudo se justifica pela extensa experiência do ACCCC, que acumula uma das maiores coortes unicêntricas do mundo para o tratamento de câncer de próstata não metastático, com mais de 400 procedimentos de HIFU realizados em diversos cenários, entre 2010 e 2020. Nesse contexto, este estudo visa preencher algumas das lacunas citadas, descrevendo a nossa

experiência acumulada. A análise detalhada dos desfechos oncológicos, funcionais e de morbidade proporcionará uma compreensão mais aprofundada da efetividade e segurança do HIFU em uma população latino-americana. Além disso, a identificação de fatores prognósticos para falha terapêutica poderá contribuir para uma melhor seleção de pacientes e ajuste da abordagem clínica.

Finalmente, até onde sabemos, o escore CAPRA não foi validado em pacientes com CaP submetidos a ablação da próstata. Trata-se de um escore amplamente empregado para predição de riscos de recidiva pós PR e RT, com uma boa acurácia na estratificação dos pacientes e sem custos adicionais. A validação externa do escore CAPRA em nossa coorte permitirá avaliar sua aplicabilidade e precisão em prever a recidiva bioquímica e a falha do tratamento após HIFU. Ao abordar essas questões, nosso estudo poderá contribuir com informações inéditas para decisões terapêuticas baseadas em evidências.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- Descrever a experiência e avaliar os desfechos oncológicos dos pacientes com câncer de próstata não metastático submetidos a tratamento com HIFU em um centro oncológico terciário latino-americano.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar a morbidade e os desfechos funcionais dos pacientes submetidos a tratamento com HIFU primário.

- Comparar os resultados oncológicos e funcionais entre os pacientes submetidos a APG-HIFU e ATG-HIFU;

- Avaliar os fatores prognósticos (demográficos, clínicos e patológicos) para falha ao tratamento com HIFU;

- Avaliar a capacidade do nomograma CAPRA em prever recidiva bioquímica e falha de tratamento após HIFU;

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS ONCOLÓGICOS, FUNCIONAIS E MORBIDADE DO TRATAMENTO COM HIFU

3.1.1 Casuística

Foi realizada uma avaliação retrospectiva dos prontuários de 335 pacientes com CaP não metastáticos submetidos a HIFU como tratamento primário no ACCCC entre outubro de 2011 a dezembro de 2019. Foram excluídos da avaliação aqueles pacientes com níveis de PSA superior a 20 ng/mL (n=15), linfonodos clinicamente positivos no estadiamento inicial (n=4) e com seguimento inferior a 6 meses (n=62) foram excluídos, resultando em uma coorte final para análise de 253 pacientes.

O diagnóstico de CaP foi confirmado a partir de biópsia de próstata sistemática transretal guiada por ultrassom, além de biópsias direcionadas a lesões suspeitas sempre que identificadas na RMmp pré-biópsia.

O estadiamento dos pacientes foi realizado com tomografia computadorizada e cintilografia óssea em pacientes com riscos intermediário ou alto de D'Amico. Desde meados de 2013, a RMmp também foi rotineiramente empregada para estadiamento local e/ou previamente a realização da biópsia de próstata.

Os pacientes foram tratados com o equipamento de HIFU Ablatherm® no período de 2011 a 2018 e, a partir de 2018, com o equipamento HIFU FocalOne®. A realização de RTUP foi rotineira nos pacientes submetidos a ablação de total da glândula, sendo a grande maioria realizada concomitante ao HIFU. Alguns pacientes com próstatas com volume superior a 60cm³ foram submetidos a RTUP cerca de 4 semanas antes do HIFU. Já nos pacientes submetidos a ablação parcial, a RTUP foi realizada naqueles com próstatas com volume superior a 40cm³ ou com sintomas do trato urinário moderados concomitantes.

O seguimento dos pacientes pós HIFU incluiu a realização de PSA com 1, 3 e 6 meses, e em seguida semestralmente. Os pacientes submetidos a ablação parcial, também realizaram RMmp dentro do primeiro ano pós tratamento.

O re-estadiamento com exames de imagem e/ou biópsia de próstata foi realizado somente nos pacientes com recidiva bioquímica, definida de acordo com o critério de Phoenix

(PSA nadir + 2,0ng/dL) ^{77,78}. Rotineiramente, a investigação foi realizada com métodos de imagem convencionais (RMmp, tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve e cintilografia óssea). Mais recentemente, o PET/TC – PSMA também foi incluído como opção na investigação dos pacientes com recidiva bioquímica, a critério clínico juízo e para pacientes com capacidade financeira de arcar com os custos do exame.

A biópsia de próstata transretal guiada por ultrassom foi realizada naqueles pacientes com recidiva bioquímica, sem evidência de recidiva a distância e com proposta de novo tratamento local. Além da biópsia sistemática, biópsias adicionais de áreas suspeitas foram realizadas sempre que identificadas na RMmp.

3.1.2 Variáveis

Foram avaliadas variáveis clínico-laboratoriais, exames de imagem e também de anatomia patológica. As variáveis foram inseridas num banco de dados criptografado seguro (REDCAP)⁷⁹.

- Variáveis pré-tratamento:
 - Idade
 - Classificação da *American Society of Anesthesiologists* (ASA)
 - PSA inicial e densidade de PSA
 - Estadiamento clínico T
 - Dados da biópsia: Escore de Gleason, grau de Gleason primário, grau de Gleason secundário, grupo prognóstico ISUP, número de fragmentos positivos e número total de fragmentos
 - Classificação risco de D'Amico
 - Escore CAPRA
 - Dados da RMmp: volume da próstata pré-HIFU, classificação de PI-RADS v2, tamanho e localização de lesão
 - Tratamentos prévios: terapia de privação androgênica, RTUP
 - Continência urinária
 - Potência sexual
- Variáveis do tratamento:
 - Modelo do aparelho (Ablatherm® ou FocalOne®)

- Tipo de tratamento: Ablação total (ATG-HIFU) ou ablação parcial (APG-HIFU)
- Preservação de feixes neurovasculares (ausente, unilateral, bilateral)
- Volume prostático tratado
- Tempo de procedimento cirúrgico
- Realização de RTUP durante procedimento

3.1.3 Desfechos

A. Desfecho Primário

Sobrevida livre de falha (SLF): definida pela presença de recidiva local com necessidade de tratamento radical ou sistêmico, metástase ou morte câncer específica

B. Desfechos Secundários

a. Oncológicos

- PSA nadir (dosado entre 1 e 3 meses após o tratamento)
- Recidiva bioquímica: definida de acordo com o critério de Phoenix (PSA nadir + 2,0ng/dL)
- Recidiva local: *in-field* (biópsia positiva na área tratada) ou *out-of-field* (biópsia for positiva fora da área tratada).
- Sobrevida livre de recidiva bioquímica (SLRB)
- Sobrevida livre de recidiva local (SLRL)
- Sobrevida livre de metástase (SLM)
- Sobrevida câncer específica (SCE)
- Sobrevida global (SG)

b. Funcionais

A continência urinária e a função erétil também foram avaliadas entre 6-12 meses após o HIFU e classificadas de acordo com Ficarra et al⁸⁰.

Continência urinária: Os pacientes foram classificados em: pacientes que não usam fralda/forros (C0); pacientes que usam uma fralda/forro por segurança (C1); pacientes que usam mais de uma fralda/forro (C2); pacientes que não foram avaliados devido à incontinência pré-operatória (Cx). A continência urinária foi avaliada usando tanto a definição sem fralda (C0) quanto a definição de continência social (C0+C1).

Função erétil: Os pacientes foram classificados da seguinte maneira: pacientes com ereções suficientes para a relação sexual sem qualquer auxílio (P0); pacientes com ereções suficientes para a relação sexual com inibidores de fosfodiesterase tipo 5 (IPDE-5) (P1); pacientes com ereções insuficientes para a relação sexual (P2); pacientes que não eram potentes no pré-operatório (Px)

c. Morbidade:

Avaliação das complicações relacionadas ao procedimento dentro do primeiro ano (infecção urinária, hematúria, retenção urinária aguda, debris prostáticos, estenose de uretra/colo vesical, fístula reto-uretral, etc.) conforme a classificação Clavien-Dindo ⁸¹.

3.1.4 Análise Estatística

As variáveis demográficas clínicas e patológicas foram descritas em tabelas de contingências. As variáveis contínuas foram descritas com as respectivas medidas de tendência central e desvio-padrão.

Para realização dos testes de associações entre variáveis foram utilizados os testes do Qui-quadrado e o teste exato de Fisher. As taxas de sobrevidas (SLF, SLRB, SLRL, SLM, SCE, SG) foram estimadas a partir do método de Kaplan-Meier e comparadas com teste de log-rank. Os testes foram considerados significativos se valores de $p < 0,05$.

A regressão de Cox foi utilizada para determinar se variáveis clínicas pré e pós-operatórias poderiam prever a SLF. A análise univariada incluiu idade, volume da próstata, PSA inicial, grupo de graduação ISUP, estágio clínico T e nadir do PSA. Para a análise multivariada, foram incluídos fatores significativos ($p < 0,05$).

As análises foram realizadas utilizando o software estatístico R Jamovi (v2.3; R Core Team 2021) e o software estatístico R versão 4.4.1.

3.2 VALIDAÇÃO DO ESCORE DE CAPRA PARA PREDIÇÃO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EM PACIENTES SUBMETIDOS A ABLAÇÃO DE GLÂNDULA TOTAL

3.2.1 Casuística

Para a validação do escore de CAPRA para predição de recidiva bioquímica e de falha de tratamento após HIFU, avaliamos retrospectivamente os dados de 301 pacientes com CaP que foram submetidos a ATG-HIFU entre 2011 e 2019. Optamos por selecionar somente o grupo de pacientes submetidos a ATG-HIFU pelo fato desse escore ter sido avaliado somente para outros tratamentos radicais de glândula total. Pacientes com níveis de PSA acima de 20 ng/mL (n=14), linfonodos clinicamente positivos no estadiamento inicial (n=4), dados pós-operatórios indisponíveis (n=56) e dados insuficientes para o cálculo do escore de CAPRA (n=19) foram excluídos, resultando em uma coorte final de 208 pacientes.

Conforme descrito na seção anterior, o seguimento pós-HIFU incluiu medições de PSA aos 1, 3 e 6 meses e, posteriormente, em intervalos de 6 meses. O reestadiamento com exames de imagem (RMmp, TC abdômen total e cintilografia óssea) foi realizado somente diante de RB. Da mesma maneira, a biópsia prostática pós-HIFU foi realizada em pacientes com elevação do PSA, sem evidência de recidiva à distância e que estavam dispostos a receber um novo tratamento local.

3.2.2 Desfechos

Consideramos dois desfechos para análise de predição: recidiva bioquímica, definida pelo critério de Phoenix (PSA nadir + 2,0ng/dL), e falha de tratamento, definida pela presença de recidiva local com necessidade de tratamento radical ou sistêmico, metástase ou morte câncer específica.

3.2.3 Análise estatística

Para determinar o tamanho amostral necessário para a validação externa do escore CAPRA, foi utilizada a metodologia de eventos por preditor, considerando que o modelo inclui 5 variáveis principais (k). Foram estimados tamanhos amostrais baseados em 10 e 15 eventos por variável (EPV), com uma taxa de eventos de recidiva bioquímica em 5 anos de 30% (p), de acordo com dados de estudos prévios.

O cálculo seguiu a fórmula $n=(EPV.k)/p$, resultando em aproximadamente 167 pacientes para 10 eventos por preditor e 250 pacientes para 15 eventos por preditor. Esses valores asseguram a robustez da análise, permitindo avaliar a precisão preditiva do escore CAPRA no contexto estudado.

Os escores CAPRA foram calculados para um modelo de soma contínua (intervalo de 0 a 10) e para um modelo com três grupos de risco: baixo (escore CAPRA de 0 a 2), intermediário (escore CAPRA de 3 a 5) e alto (escore CAPRA de 6 a 10).

A análise de Kaplan-Meier foi utilizada para avaliar a SLRB e SLF nos diferentes grupos de pacientes estratificados pelo escore CAPRA e classificação de risco de D'Amico. As diferenças entre SLRB e SLF em relação aos fatores individuais foram comparadas usando o teste de log-rank. O desempenho do escore CAPRA foi avaliado utilizando modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox para a predição de RB e FT.

Para a avaliação da acurácia de discriminação do escore CAPRA para predição de RB e FT construímos curvas ROC (*Receiver Operator Curve*) tempo-dependente e calculamos a ASC para 24, 36, 48 e 60 meses, com a utilização do pacote *timeROC* do software estatístico R. As curvas ROC permitem a visualização da relação entre a sensibilidade e a especificidade do escore em diferentes pontos de corte. Uma curva ROC ideal aproxima-se do canto superior esquerdo do gráfico, refletindo boa discriminação do escore. Uma ASC de 1,0 indica predição perfeita, enquanto um valor de 0,5 indica ausência de capacidade discriminação, sendo equivalente a uma escolha aleatória. Realizamos também uma comparação das ASC do escore de CAPRA com D'Amico.

A avaliação da calibração foi realizada utilizando um modelo de Cox ajustado com o escore CAPRA para prever a RB e FT em 5 anos. As curvas de calibração obtidas comparam as probabilidades previstas e observadas permitindo verificar a concordância entre as previsões do modelo e os eventos observados. O processo incluiu a aplicação de *bootstrapping* com 1000 re-amostragens para estimar e corrigir o otimismo, garantindo uma avaliação robusta da calibração do modelo. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

O software estatístico R versão 4.4.1 foi utilizado para todas as análises de dados.

4 RESULTADOS

4.1 AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS ONCOLÓGICOS, FUNCIONAIS E MORBIDADE DO TRATAMENTO COM HIFU

4.1.1 Características Clínicas

Nossa coorte final incluiu 253 pacientes, cujas características basais estão resumidas na Tabela 8. O seguimento mediano foi de 47 (IIQ 24-77) meses. A mediana (IIQ) de idade na intervenção foi de 71 (64-76) anos. A grande maioria dos pacientes (94,2%) apresentou doença sistêmica ($ASA \geq II$), e 33,2% foram classificados como $ASA \geq III$.

A maioria dos pacientes (88,7%, 221/249) tinha CaP ($\leq T2$). As biópsias de próstata foram realizadas ou revisadas em nosso serviço em 151/253 (59,7%) pré-tratamento. Dos pacientes, 70,4% (178/253) tinham ISUP GG 2 ou superior, e 84% (187/253) CaP de risco intermediário ou alto, com base no sistema de classificação de D'Amico. Curiosamente, quando o CAPRA foi utilizado, mais pacientes foram classificados como de baixo (40%) e risco intermediário (44%). A ressonância magnética da próstata pré-HIFU foi realizada em 180 pacientes (71,1%), com 133 deles apresentando um escore PIRADS 3 ou superior. O tamanho mediano do tumor foi de 12 mm (IIQ 8-17).

A Tabela 9 fornece um resumo das características do tratamento observadas em nossa coorte. O dispositivo Ablatherm® foi utilizado para o tratamento da maioria dos pacientes (79,8%, 202/253), enquanto a plataforma Focal One® foi utilizada em 20,2%. Entre os pacientes, 89,7% (227/253) foram submetidos a ATG-HIFU e os restantes 10,3% (26/253) receberam APG-HIFU. A proporção de pacientes que passaram por APG-HIFU foi maior após a utilização do sistema Focal One® (Focal One®: 29,4% vs. Ablatherm®: 5,4%, $p < 0,001$).

A RTUP foi realizada no pré-operatório em 99% dos pacientes que se submeteram a ATG-HIFU e em 65% dos indivíduos da APG-HIFU. Como estratégia para redução do tamanho da próstata, a terapia de privação androgênica pré-HIFU foi empregada em 26% dos pacientes que passaram por ATG-HIFU, enquanto apenas um paciente da APG-HIFU recebeu tal intervenção.

Em relação à estratégia de preservação dos nervos, a proporção de pacientes que tiveram preservação bilateral dos nervos foi maior na APG-HIFU (APG-HIFU: 68% vs. ATG-HIFU:

45%, $p < 0,001$). Mais da metade dos pacientes recebendo ATG-HIFU tiveram um procedimento sem preservação dos nervos.

Tabela 8 - Características basais dos pacientes com câncer de próstata não metastático submetidos a HIFU primário

Característica	Geral N = 253	ATG-HIFU N = 227 (89.7%)	APG-HIFU N = 26 (10.3%)	p
Seguimento mediano (meses)	47 (24-77)	47 (24, 77)	50 (31, 68)	0.55
Idade (anos)	71 (64-76)	72 (65, 77)	68 (60, 72)	0.016
ASA				0.008
ASA I	14 (5.5%)	9 (4.0%)	5 (19%)	
ASA II	154 (61%)	139 (61%)	15 (58%)	
ASA III	82 (32%)	77 (34%)	5 (19%)	
ASA IV	3 (1.2%)	2 (0.9%)	1 (3.8%)	
PSA pré-HIFU (ng/mL)	6.1 (4.4-8.1)	6.1 (4.5, 8.3)	5.4 (4.2, 7.3)	0.084
Volume próstata pre-HIFU (mL)	35 (28-45)	33 (27-44)	42 (35-56)	0.005
Dados ausentes	75	67	6	
Densidade PSA pré-HIFU (ng/mL/mL)	0.17 (0.12-0.28)	0.20 (0.12, 0.29)	0.12 (0.08, 0.15)	<0.001
Dados ausentes	75			
Estadio cT pré-HIFU				0.31
T1	131 (53%)	111 (50%)	20 (77%)	
T2	90 (36%)	84 (37%)	6 (23%)	
T2a	51 (20%)	47 (21%)	4 (15%)	
T2b	27 (11%)	25 (11%)	2 (7.7%)	
T2c	12 (4.8%)	12 (5.4%)	0 (0%)	
T3	28 (11%)	28 (13%)	0 (0%)	
Dados ausentes	4	4	0	
Grupo Prognóstico ISUP				0.19
ISUP 1	75 (30%)	63 (28%)	12 (46%)	
ISUP 2	99 (39%)	90 (40%)	9 (35%)	
ISUP 3	36 (14%)	32 (14%)	4 (15%)	
ISUP 4	25 (9.9%)	25 (11%)	0 (0%)	
ISUP 5	18 (7.1%)	17 (7.5%)	1 (3.8%)	
Classificação de risco D'Amico				0.004
Baixo	66 (26%)	55 (24%)	11 (42%)	
Intermediário	107 (42%)	93 (41%)	14 (54%)	
Alto	80 (32%)	79 (35%)	1 (3.8%)	
Grupo de risco CAPRA				0.011
Baixo (0-2)	94 (40%)	77 (37%)	17 (68%)	
Intermediário (3-5)	102 (44%)	95 (46%)	7 (28%)	
Alto (6-10)	37 (16%)	36 (17%)	1 (4.0%)	
Dados ausentes	20	19	1	

¹ Mediana (IIQ); n (%)

Fonte: Própria autoria

Tabela 9 - Características relacionadas ao tratamento

Característica	Geral N = 253	ATG-HIFU N = 227 (89.7%)	APG-HIFU N = 26 (10.3%)	p
Aparelho	253			<0.001
Ablatherm		191 (84%)	11 (42%)	
Focal One		36 (16%)	15 (58%)	
RTUP	248	220 (99%)	17 (65%)	<0.001
TPA pré-operatória	239	55 (26%)	1 (4.0%)	0.015
Dados ausentes		13	1	
Nerve-sparing	249			<0.001
Bilateral		100 (45%)	17 (68%)	
Unilateral		19 (8.5%)	8 (32%)	
Nenhum		105 (47%)	0 (0%)	
Dados ausentes		3	1	
PSA nadir	252	0.18 (0.04-0.46)	1.80 (0.57-2.69)	<0.001
Dados ausentes		1	0	
PSA nadir estratificado				<0.001
<0.5		172 (76.1%)	4 (15.4%)	
0.5-1.5		28 (12.4%)	7 (26.9%)	
>1.5		26 (11.5%)	15 (57.7%)	
¹ n (%); Mediana (IIQ)				
² Teste Chi-quadrado de Pearson; teste exato de Fisher; teste de Wilcoxon				

Fonte: Própria autoria

4.1.2 Desfecho Primário

A sobrevida livre de falha (SLF) global (IC 95%) em 1, 3 e 5 anos foi de 96,6% (94-99,0%), 82,8% (78-88,3%) e 74,1% (68-81,3%), respectivamente. A mediana de SLF (IC 95%) para toda a coorte foi de 104 meses (80 – NA). A curva de sobrevida para SLF na coorte inteira está representada na Figura 1.

Não houve diferença estatisticamente significativa da SLF entre os pacientes que se submeteram a ATG-HIFU ou APG-HIFU (p=0,56) (Figura 2)

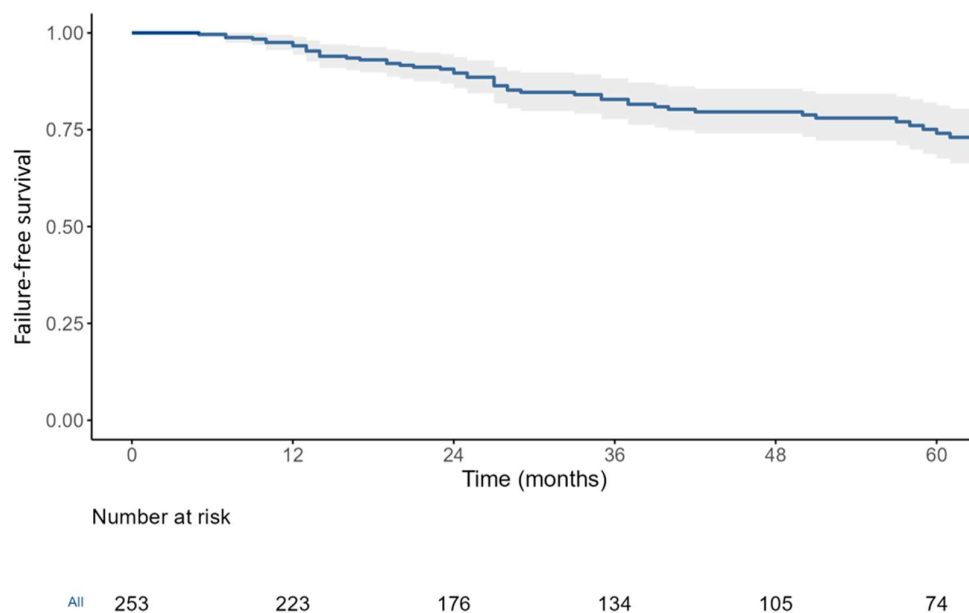
A SLF em 5 anos (IC 95%) para os grupos de baixo, intermediário e alto risco de D'Amico foi de 92,6% (85,9-99,9%), 73,7% (63,3-85,8%) e 56,9% (43,9-73,7%), respectivamente (p<0,001) (Tabela 10).

A Tabela 10 mostra as taxas de sobrevida livre de falha (SLF) em diferentes intervalos de tempo para pacientes com CaP estratificados grupos de risco de D'Amico, ISUP e CAPRA. As curvas de sobrevida para SLF estratificadas por grupo prognóstico ISUP, grupo de risco de D'Amico, CAPRA e PSA nadir estão representadas nas figuras 3, 4, 5 e 6, respectivamente.

Tabela 10 - Estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida global, sobrevida livre de câncer de próstata, sobrevida livre de metástases, sobrevida livre de recidiva local e sobrevida livre de falha após HIFU em homens tratados por câncer de próstata não metastático.

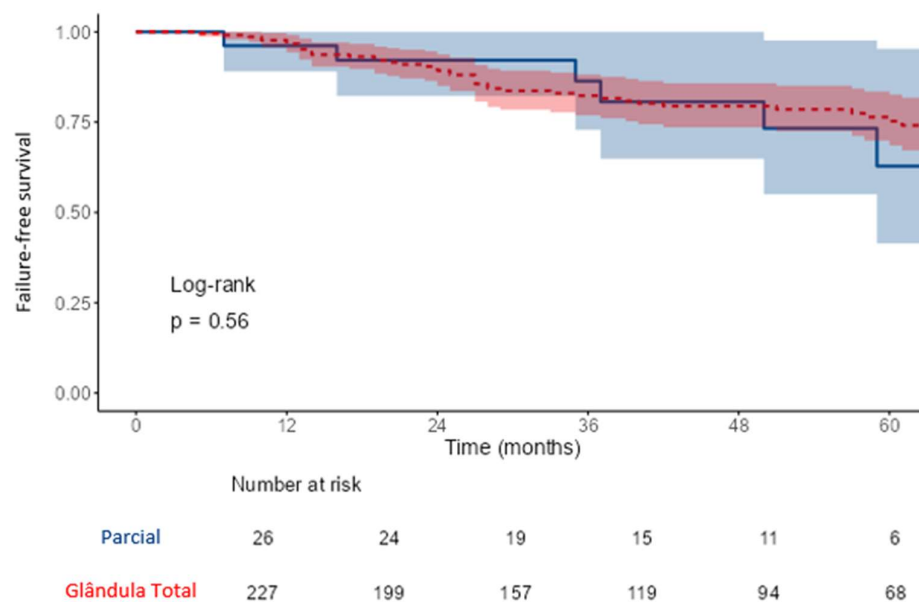
Sobrevida	1 ano	3 anos	5 anos
Livre de falha (todos)	97% (94-99%)	83% (78-88%)	74% (67-81%)
Por D'Amico			
Baixo	100%(100-100%)	93% (86-100%)	93% (86-100%)
Intermediário	99% (97-100%)	84% (76-92%)	74% (63-86%)
Alto	91% (85-98%)	73% (64-85%)	57% (44-74%)
Por ISUP			
ISUP 1	99% (96-100%)	92% (86-99%)	92% (86-99%)
ISUP 2	99% (97-100%)	85% (77-94%)	73% (62-87%)
ISUP 3	94% (85-100%)	72% (58-91%)	65% (49-85%)
ISUP 4	96% (88-100%)	80% (63-100%)	57% (33-98%)
ISUP 5	83% (66-100%)	54% (33-87%)	34% (15-77%)
Por CAPRA			
0 a 2	100% (100-100%)	93% (87-99%)	91% (84-98%)
3 a 5	96% (92-100%)	85% (77-93%)	70% (59-84%)
6 a 10	89% (79-100%)	61% (45-81%)	43% (26-72%)
Livre de Recidiva Bioquímica (todos)	90% (86-94%)	74% (68-80%)	58% (50 - 67%)
Por D'Amico			
Baixo	95% (90-100%)	93% (86-100%)	80% (68-93%)
Intermediário	90% (84-96%)	69% (60-81%)	58% (46-72%)
Alto	85% (77-93%)	64% (53-77%)	37% (24-58%)
Livre de recidiva local (todos)	96% (93-98%)	78% (73-84%)	71% (65-79%)
Por D'Amico			
Baixo	97% (93-100%)	87% (79-97%)	82% (72-94%)
Intermediário	98% (95-100%)	79% (70-88%)	70% (60-83%)
Alto	92% (87-98%)	71% (60-83%)	63% (51-77%)
Livre de Metástase (todos)	100% (99-100.0%)	98% (97-100.00%)	94% (90-98.0%)
Por D'Amico			
Baixo	100% (100-100%)	100% (100-100%)	100% (100-100%)
Intermediário	100% (100-100%)	100% (100-100%)	98% (95-100%)
Alto	99% (96-100%)	95% (90%-100%)	81% (70-95%)
Câncer Específica (todos)	100% (100-100%)	99.5% (98.4-100%)	97.8% (95.3-100%)
Por D'Amico			
Baixo	100% (100-100%)	100% (100-100%)	100% (100-100%)
Intermediário	100% (100-100%)	100% (100-100%)	100% (100-100%)
Alto	100% (100-100%)	98% (95-100%)	93% (85-100%)
Global (todos)	100% (99-100%)	98% (95-100%)	93% (89-98%)
Por D'Amico			
Baixo	100% (100-100%)	100% (100-100%)	97% (92-100%)
Intermediário	99% (97-100%)	98% (95-100%)	96% (90-100%)
Alto	100% (100-100%)	96% (91-100%)	88% (78-98%)

Fonte: Própria autoria



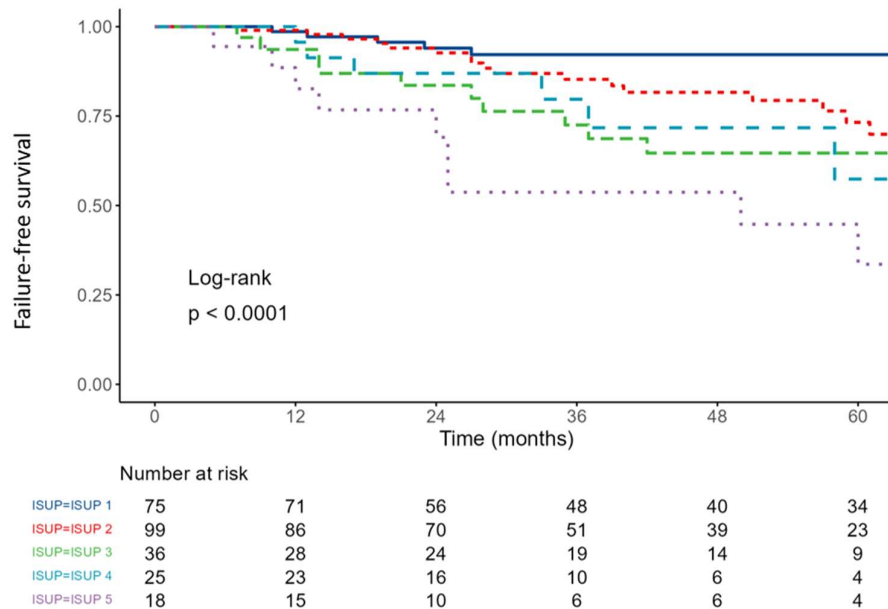
Fonte: Própria autoria

Figura 1 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para sobrevida livre de falha para coorte inteira



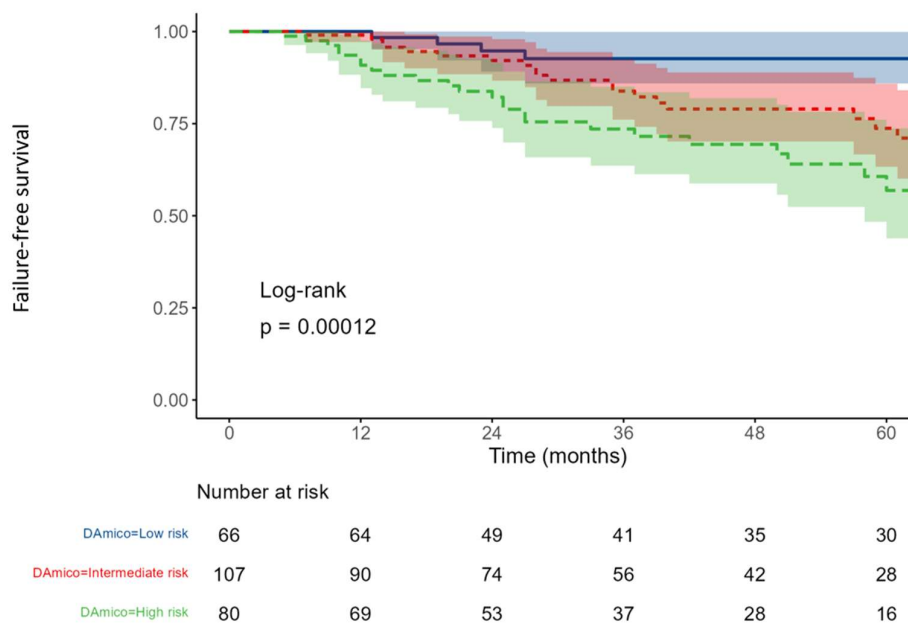
Fonte: Própria autoria

Figura 2 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para sobrevida livre de falha por tipo do tratamento



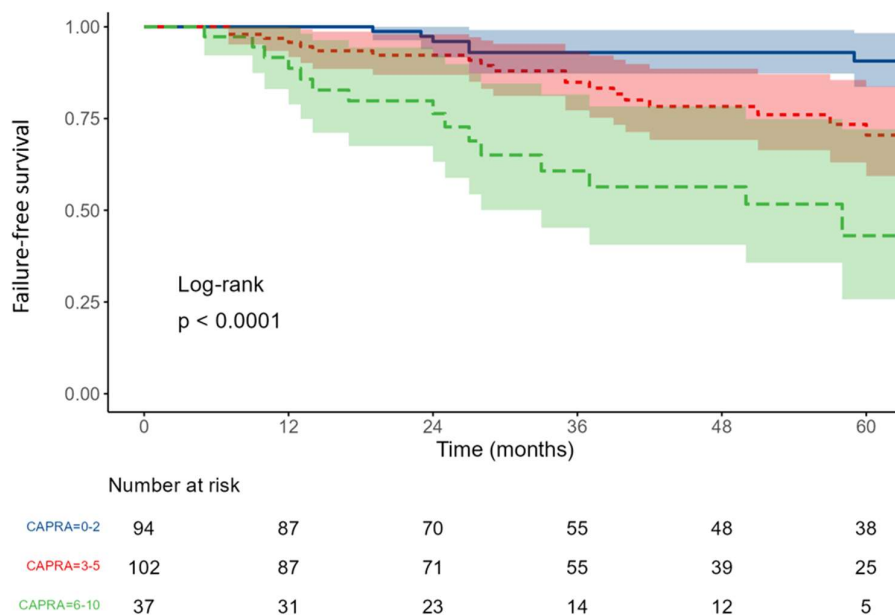
Fonte: Própria autoria

Figura 3 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para sobrevida livre de falha por grupo prognóstico ISUP



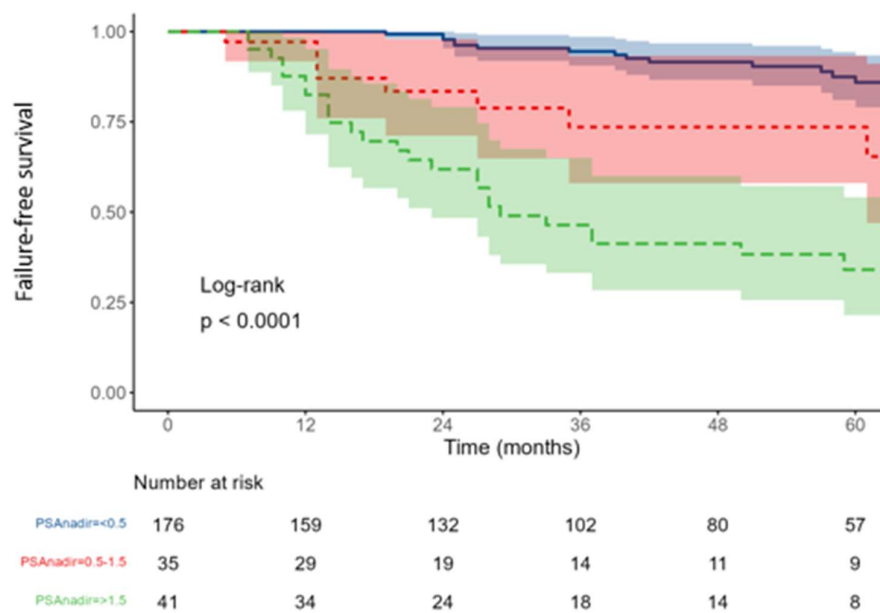
Fonte: Própria autoria

Figura 4 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para sobrevida livre de falha por grupo de risco de D'Amico



Fonte: Própria autoria

Figura 5 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para sobrevida livre de falha por grupo de risco CAPRA



Fonte: Própria autoria

Figura 6 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para sobrevida livre de falha por nadir de PSA.

4.1.3 Desfechos Secundários

4.1.3.1 Oncológicos

O nadir de PSA mediano foi 0,18 ng/ml (IIQ 0,04-0,46) para ATG-HIFU e 1,80 ng/ml (IIQ 0,57-2,69) para APG-HIFU ($p < 0,001$). Um nadir de PSA abaixo de 0,5ng/mL foi observado em mais de 69% dos pacientes, enquanto apenas 16% exibiram um nível de PSA superior a 1,5ng/mL (Tabela 11).

A sobrevida global livre de recidiva bioquímica (SLRB) (IC 95%) em 1, 3 e 5 anos foi de 89,7% (86,0-93,6%), 74,1% (68,2-80,5%) e 58,1% (50,4-66,9%). A SLRB em 5 anos (IC 95%) para os grupos de baixo, intermediário e alto risco de D'Amico foi de 79,6% (68,1-93,1%), 57,7% (46,1-72,2%) e 37,0% (23,8-57,7%), respectivamente ($p < 0,001$). Não foi observada diferença estatisticamente significativa na SLRB entre os grupos submetidos a ATG-HIFU ou APG-HIFU.

Entre a coorte de pacientes submetidos a ATG-HIFU, ocorreu recidiva bioquímica em 70 de 227 (30,8%) pacientes submetidos. Neste grupo com RB, a RMmp pós-HIFU foi realizada em 60 de 70 (85,7%), com 41 de 60 (68%) evidenciando alguma área com maior probabilidade de recidiva local (Likert ≥ 3). A biópsia de próstata pós-HIFU foi realizada em 25 desses 70 (35,7%) pacientes com recorrência bioquímica, com histologia positiva clinicamente significativa (GG ≥ 2) em 14 de 70 (20%).

Dentre os pacientes submetidos a APG-HIFU, a RB foi observada em 9 de 26 pacientes (34,6%). A RMmp pós-HIFU por protocolo foi realizada em 18 de 26 pacientes (70%). Todos os nove pacientes com RB realizaram RMmp pós HIFU, sendo que três pacientes (33%) apresentaram alguma lesão sugestivas de recidiva com Likert ≥ 3 . Onze dos 26 homens submetidos a APG-HIFU foram submetidos a biópsia pós-HIFU devido ao aumento do PSA e/ou RMmp suspeita após o tratamento. Quatro homens (15%) apresentaram qualquer CaP *in-field*, enquanto GG ≥ 2 *in-field* foi detectado em dois pacientes (7,6%). Três (11%) apresentaram qualquer CaP *out-of-field*, enquanto GG ≥ 2 *out-of-field* foi detectado em dois destes pacientes (7,6%). A taxa geral de detecção de GG ≥ 2 foi de 15%. A SLRL geral (IC 95%) em 1, 3 e 5 anos foi de 95,9% (93,4-98,4%), 78,5% (72,9-84,5%) e 71,5% (64,9-78,7%).

A sobrevida livre de metástase e a sobrevida específica para CaP em 5 anos foram de 93,7% (89,6-98,0%) e 97,8% (95,3-100%), respectivamente. Diferenças estatisticamente significativas foram observadas entre os grupos de risco de D'Amico (Tabela 10). Durante este período de seguimento, 9 pacientes desenvolveram metástases, todos submetidos a ATG-

HIFU. Oito deles tinham CaP de alto risco e o outro tinha câncer de próstata de risco intermediário desfavorável.

As estimativas de Kaplan-Meier para a sobrevida global em 1, 3 e 5 anos foram de 99,6% (98,8-100%), 97,6% (95,5-99,7%) e 93,5% (89,5-97,6%), respectivamente.

Tanto na análise univariada quanto na multivariada, PSA ≥ 6 ng/ml, ISUP GG ≥ 4 , estágio cT $\geq$ cT2b e nadir de PSA $> 0,5$ ng/ml foram associados independentemente à falha, com razões de risco multivariadas de 1,88 (IC 95% 1,05-3,36; $p=0,033$), 4,98 (IC 95% 2,11-11,75; $p<0,001$), 3,18 (IC 95% 1,79-5,66; $p<0,001$) e 2,47 (1.18-5.16, $p=0.016$) (Tabela 11).

Tabela 11 - Modelo de regressão de Cox para sobrevida livre de falha baseado em Idade, PSA, ISUP, Estágio T e nadir de PSA.

Variável		Análise univariada HR (95% CI)	Análise multivariada HR (95% CI)
Idade	≤ 60	-	-
	> 60	5.57 (1.74-17.85, $p=0.004$)	3.08 (0.92-10.31, $p=0.069$)
PSA	< 6	-	-
	≥ 6	2.85 (1.67-4.86, $p<0.001$)	1.88 (1.05-3.36, $p=0.033$)
ISUP	ISUP 1	-	-
	ISUP 2 e 3	3.12 (1.50-6.52, $p=0.002$)	2.93 (1.38-6.25, $p=0.005$)
	ISUP 4 e 5	6.94 (3.11-15.50, $p<0.001$)	4.98 (2.11-11.75, $p<0.001$)
Estádio T clínico	T1 e T2a	-	-
	$\geq T2b$	3.94 (2.38-6.52, $p<0.001$)	3.18 (1.79-5.66, $p<0.001$)
PSA nadir	< 0.5	-	-
	0.5-1.5	2.61 (1.28-5.31, $p=0.008$)	2.47 (1.18-5.16, $p=0.016$)
	> 1.5	5.73 (3.32-9.87, $p<0.001$)	6.16 (3.50-10.85, $p<0.001$)

Fonte: Própria autoria

4.1.3.2 Funcionais

A taxa de continência sem fralda (*pad-free*) foi significativamente menor na ATG-HIFU, com 83%, em comparação a APG-HIFU, com 100% ($p=0,0184$). No entanto, as taxas de continência social foram comparáveis entre ATG-HIFU, com 95%, e APG-HIFU, com 100% ($p=0,6124$, Tabela 12).

No subgrupo de homens previamente potentes, 90% dos que se submeteram a APG-HIFU mantiveram ereções suficientes para a relação sexual, enquanto apenas 62% dos pacientes que se submeteram a ATG-HIFU alcançaram o mesmo resultado ($p=0,0112$, Tabela 12).

Entre os pacientes submetidos a ATG-HIFU, houve uma associação significativa entre a abordagem de preservação de nervos e os desfechos funcionais. Uma proporção maior de homens que passaram pela preservação bilateral de nervos manteve ereções suficientes para

penetração (68,6%) em comparação com aqueles que não tiveram preservação de nervos (42,3%) (Tabela 13). Além disso, a chance de manter ereções suficientes foi quase três vezes maior para aqueles com preservação bilateral de nervos (OR = 2,92, IC 95%: 1,16 - 7,30, $p = 0,032$). Adicionalmente, pacientes com preservação bilateral de nervos tiveram uma chance 42,8 vezes maior de alcançar continência social em relação aos que receberam HIFU sem preservação de nervos (OR = 42,80, IC 95%: 2,31 - 792,59, $p = 0,0003$). Não houve diferença significativa dos resultados funcionais quando comparamos com o grupo de preservação unilateral.

Tabela 12 - Medida de desfecho relatada pelo paciente para continência urinária e função erétil após HIFU.

Característica	N	ATG-HIFU N = 227 (89.7%)	APG-HIFU N = 26 (10.3%)	p
Continência urinária	245			
Continência <i>pad-free</i> (C0)		181 (83%)	26 (100%)	0.0184
Continência social (C0 +C1)		208 (95%)	26 (100%)	0.6124
Um ou mais pads (C2)		11 (5.0%)	0 (0%)	
Dados ausentes		8	0	
Função erétil	187			
Impotente prévio (Px)		58/166 (34.9%)	0/21 (0%)	0.0112
Ereção suficiente para penetração		67/108 (62%)	19/21 (90.5%)	
Sem auxílio de medicação (P0)		32/108 (30%)	13 (61.9%)	
Com auxílio de medicação -IPDE-5 (P1)		35/108 (32%)	6 (28.6%)	
Ereção não suficiente para penetração (P2)		41/108 (38%)	2 (9.5%)	
Dados ausentes		61	5	

Fonte: Própria autoria

Tabela 13 - Continência urinária e função erétil em pacientes submetidos a ATG-HIFU de acordo com a estratégia de preservação dos nervos

		Estratégia de preservação dos nervos			p
		Total	Nenhuma	Bilateral	
Continência urinária	C0	79 (84.9%)	19 (73.1%)	60 (89.6%)	<0.001
	C1	8 (8.6%)	1 (3.8%)	7 (10.4%)	
	C2	6 (6.5%)	6 (23.1%)	0 (0%)	
Função erétil	P0	29 (31.2%)	4 (15.4%)	25 (37.3%)	0.048
	P1	28 (30.1%)	7 (26.9%)	21 (31.3%)	
	P2	36 (38.7%)	15 (57.7%)	21 (31.3%)	

Fonte: Própria autoria

4.1.3.3 Morbidade

As complicações pós-HIFU e suas classificações estão delineadas na Tabela 14. A complicação menor mais frequente foi a infecção urinária (8,3%), seguida pela retenção

urinária (6,7%). Houve uma proporção significativamente maior de pacientes com retenção urinária na APG-HIFU (ATG-HIFU=5,3% vs. APG-HIFU =15,4%, $p=0,0457$).

No geral, 51 pacientes (20%) tiveram complicações maiores, exigindo qualquer intervenção cirúrgica. Esse número significativo de eventos é atribuído a ATG-HIFU, que teve uma proporção marcadamente maior de complicações de grau 3 (ATG-HIFU=22,0% vs. APG-HIFU=3,8%, $p=0,0287$). Apenas um paciente da APG-HIFU necessitou de uma cirurgia adicional. A intervenção cirúrgica mais comum foi a uretrotomia/incisão do colo vesical para tratar a estenose uretral/colo vesical, seguida pela RTU com remoção de tecido prostático necrótico. A complicação mais grave foi o desenvolvimento de uma fístula retal em um paciente (0,4%). Este paciente havia sido submetido previamente à RT para um carcinoma do canal anal, com remissão completa quando realizamos nosso tratamento. A fístula foi tratada com sucesso utilizando uma abordagem abdominoperineal, resultando em um desfecho favorável.

Tabela 14 - Complicações após HIFU pela classificação de Clavien-Dindo.

Clavien Dindo	Complicação	Tratamento	Geral N (%)	ATG-HIFU N = 227 (90%)	APG-HIFU N = 26 (10%)	p
I:			25 (9.9%)	19 (8.4%)	5 (19.2%)	0.0760
	Retenção urinária	Sondagem vesical	17 (6.7%)	12 (5.3%)	4 (15.4%)	0.0457
	Hematúria	Hiper-hidratação	8 (3.2%)	7 (3.1%)	1 (3.8%)	0.8473
II:			31 (12.3%)	29 (12.8%)	2 (7.7%)	0.4538
	Infecção urinária	Antibiótico	21 (8.3%)	21 (9.3%)	1 (3.8%)	0.3477
	Estenose uretral	Dilatação uretral	9 (3.6%)	8 (3.5%)	1 (3.8%)	0.9375
	Hematúria	Lavagem + irrigação	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0%)	0.7471
III:			51 (20.1%)	50 (22.0%)	1 (3.8%)	0.0287
	Estenose de uretra/colo vesical	Uretrotomia	22 (8.7%)	21 (9.3%)	1 (3.8%)	0.3477
		Uretroplastia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0%)	0.7471
	Obstrução infra vesical/debris	RTUP	21 (8.3%)	21 (9.3%)	0 (0%)	0.1050
	Hematúria	Evacuação de coágulos + Fulguração	6 (2.4%)	6 (2.6%)	0 (0%)	0.4064
	Fístula retal	Reparo abdominoperineal	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0%)	0.7471

Fonte: Própria autoria

4.2 VALIDAÇÃO EXTERNA DO ESCORE DE CAPRA

4.2.1 Características clínicas

A coorte incluiu 208 pacientes submetidos a ATG-HIFU com mediana de idade de 72 anos (IIQ 65-76) e níveis medianos de PSA de 6,0 ng/mL (IIQ 4,4-8,2). A maioria dos pacientes (88%) estava em estágios clínicos iniciais (T1/T2), enquanto 12% estavam em estágio T3. Em relação à avaliação histopatológica, 68% tinham grupo prognóstico de ISUP inferior a 2. Dentre os pacientes avaliados, 57% tinham uma proporção de fragmentos positivos na biópsia < 34% (Tabela 15).

Quanto à classificação de risco de D'Amico, 25% foram considerados de baixo risco, 40% de risco intermediário e 35% de alto risco. Agrupamos os pacientes em três categorias de risco pelo sendo 37% dos pacientes classificados como de baixo risco (CAPRA 0-2), 46% como risco intermediário (CAPRA 3-5) e 17% como alto risco (CAPRA 5-10) (Tabela 16).

Tabela 15 - Características basais dos pacientes submetidos a ATG-HIFU

Característica	N = 208
Idade (anos)	72 (65, 76)
Idade	
<50 anos	2 (1.0%)
≥50 anos	206 (99%)
PSA (ng/ml)	6.0 (4.4, 8.2)
PSA	
<6 ng/ml	101 (49%)
6-10 ng/ml	78 (38%)
>10 ng/ml	29 (14%)
ISUP	
1	60 (29%)
2	81 (39%)
3	29 (14%)
4	24 (12%)
5	14 (6.7%)
Escore de Gleason	
3+3	60 (29%)
4 ou 5 no secundário	83 (40%)
4 ou 5 no primário	65 (31%)
Estágio T	
T1/T2	183 (88%)
T3	25 (12%)
% Fragmentos positivos	
<34%	118 (57%)
≥34%	90 (43%)

¹ Mediana (IIQ); n (%)

Fonte: Própria autoria

4.2.2 Análises de sobrevida e modelos de regressão de Cox

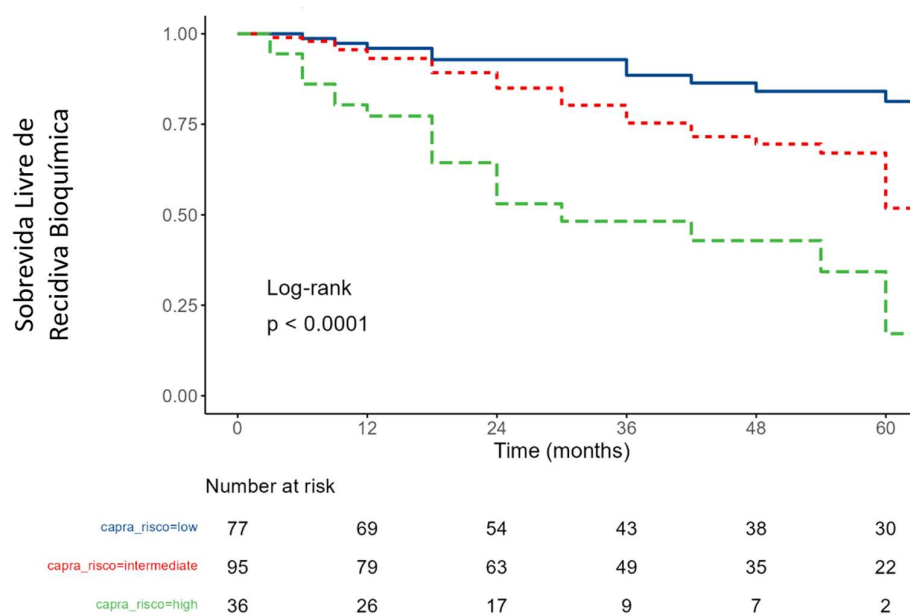
A Tabela 16 apresenta as taxas de sobrevida livre de recidiva bioquímica (SLRB) e de falha terapêutica (SLF) em 3 e 5 anos de acordo com o escore CAPRA e a classificação de D'Amico. As Figuras 7 e 8 representam as curvas de sobrevida livre de recidiva bioquímica e de falha de acordo com categorias de risco de CAPRA.

Avaliamos a capacidade de predição de recidiva bioquímica e falha terapêutica de cada variável que compõe o escore CAPRA, com exceção da idade, já que todos os pacientes tinham mais de 50 anos. Na análise univariada e multivariada, PSA >10 ng/mL, Gleason >6 e porcentagem de fragmentos positivos $\geq 34\%$ foram identificados como preditores independentes de recidiva bioquímica neste modelo, enquanto o estágio T não apresentou associação significativa com esse desfecho (Tabela 17). Já em relação à falha terapêutica, apenas PSA >10 ng/mL e Gleason >6 foram preditores independentes, enquanto a porcentagem de fragmentos positivos e o estágio T não mostraram associação significativa com falha terapêutica (Tabela 18).

Tabela 16 - Estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida livre recidiva bioquímica e sobrevida livre de falha em 3 e 5 anos de acordo com o escore CAPRA, risco CAPRA e risco D'Amico

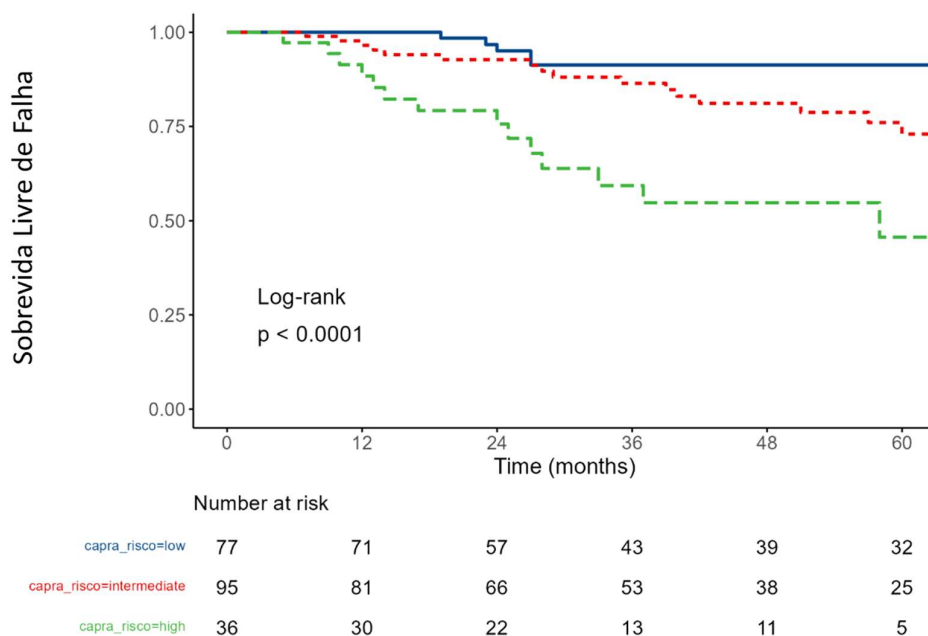
Variável	n (%)	SLRB em 3 anos	SLRB em 5 anos	SLF em 3 anos	SLF em 5 anos
Escore CAPRA					
1	20 (10%)	95% (85-100%)	85% (68-100%)	100% (100-100%)	100% (100-100%)
2	57 (27%)	86% (77%-98%)	80% (67%-94%)	88% (79%-99%)	88% (79%-99%)
3	38 (18%)	69% (54%-89%)	48% (30%-79%)	96% (89%-100%)	88% (75%-100%)
4	35 (17%)	73% (58%-93%)	42% (23%-78%)	81% (66%-98%)	61% (41%-89%)
5	22 (11%)	90% (78-100%)	70% (48-100%)	78% (61%-100%)	67% (45%-99%)
6	17 (8%)	54% (34%-87%)	NA	66% (45%-96%)	57% (35%-92%)
7	14 (7%)	38% (17%-85%)	NA	52% (28%-97%)	26% (6%-100%)
8	5 (2%)	53% (21-100%)	53% (21-100%)	53% (21%-100%)	53% (21%-100%)
Risco CAPRA					
0-2	77 (37%)	88% (81%-97%)	81% (71%-93%)	91% (84%-99%)	91% (84%-99%)
3-5	95 (46%)	75% (66%-86%)	52% (39%-69%)	86% (79%-95%)	73% (62%-86%)
6-10	36 (17%)	48% (33%-71%)	17% (4%-79%)	59% (44%-81%)	46% (28%-75%)
Risco D'Amico					
Baixo	52 (25%)	93% (86-100%)	84% (72%-97%)	93% (86%-100%)	84% (72%-97%)
Intermediário	84 (40%)	71% (60%-83%)	56% (42%-73%)	71% (60%-83%)	56% (42%-73%)
Alto	72 (35%)	68% (57%-81%)	41% (26%-64%)	68% (57%-81%)	41% (26%-64%)

Fonte: Própria autoria



Fonte: Própria autoria

Figura 7 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para sobrevida livre de recidiva bioquímica por grupo de risco de CAPRA



Fonte: Própria autoria

Figura 8 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para sobrevida livre de falha por grupo de risco de CAPRA

Tabela 17 - Modelo de regressão de Cox univariada e multivariada para recidiva bioquímica

Variável		n (%)	Univariada HR (IC 95%, p)	Multivariada HR (IC 95%, p)
PSA	<6 ng/ml	101 (49%)	-	-
	6-10 ng/ml	78 (37%)	1.43 (0.80-2.55, p=0.227)	1.49 (0.83-2.69, p=0.181)
	>10 ng/ml	29 (14%)	3.66 (1.91-7.01, p<0.001)	4.20 (2.06-8.59, p<0.001)
Estádio T	T1/2	183 (88%)	-	-
	T3	25 (12%)	1.39 (0.68-2.82, p=0.365)	0.66 (0.30-1.44, p=0.293)
Escore de Gleason	3+3	60 (29%)	-	-
	3+4/3+5	83 (40%)	4.59 (2.08-10.11, p<0.001)	4.93 (2.20-11.05, p<0.001)
	4+3/4+4/4+5	65 (31%)	4.19 (1.87-9.42, p=0.001)	3.56 (1.54-8.22, p=0.003)
% Fragmentos positivos	<34%	118 (57%)	-	-
	≥34%	90 (43%)	2.06 (1.23-3.45, p=0.006)	1.81 (1.06-3.11, p=0.030)

Fonte: Própria autoria

Tabela 18 - Modelo de regressão de Cox univariada e multivariada para falha terapêutica

Variável		n (%)	Univariada HR (IC 95%, p)	Multivariada HR (IC 95%, p)
PSA	<6 ng/ml	101 (49%)	-	-
	6-10 ng/ml	78 (37%)	2.02 (1.05-3.87, p=0.035)	2.09 (1.08-4.03, p=0.028)
	>10 ng/ml	29 (14%)	5.69 (2.74-11.83, p<0.001)	5.48 (2.48-12.10, p<0.001)
Estádio T	T1/2	183 (88%)	-	-
	T3	25 (12%)	2.00 (0.93-4.31, p=0.077)	0.96 (0.42-2.22, p=0.926)
Gleason	3+3	60 (29%)	-	-
	3+4/3+5	83 (40%)	2.42 (1.09-5.35, p=0.029)	2.57 (1.14-5.76, p=0.022)
	4+3/4+4/4+5	65 (31%)	3.53 (1.62-7.70, p=0.002)	2.91 (1.29-6.57, p=0.010)
% Fragmentos positivos	<34%	118 (57%)	-	-
	≥34%	90 (43%)	1.94 (1.11-3.38, p=0.020)	1.67 (0.94-2.99, p=0.082)

Fonte: Própria autoria

O escore CAPRA como uma variável contínua foi preditivo de recidiva bioquímica (HR = 1,36; IC95% 1,20-1,55, p<0.001) e de falha terapêutica (HR = 1,49; IC95% 1,29-1,72, p<0.001). Quando consideramos o escore de CAPRA como uma variável categórica, podemos observar um aumento progressivo no HR à medida que o escore CAPRA aumenta, sugerindo que escores mais altos estão associados a um risco maior de recidiva bioquímica. Quando agrupamos os escores CAPRA em categorias de risco, os pacientes de risco intermediário apresentaram um HR de 2,94 (p = 0,002) em comparação ao grupo de baixo risco (0-2), enquanto o grupo de alto risco (6-10) mostrou um HR de 8,02 (p < 0,001), indicando um

aumento substancial no risco de recidiva bioquímica. Analisamos também a classificação de risco de D'Amico, onde o grupo de baixo risco foi utilizado como referência. Os pacientes com risco intermediário apresentaram um HR de 3,40 ($p = 0,004$), enquanto o grupo de alto risco mostrou um HR de 4,70 ($p < 0,001$), indicando um risco significativamente maior de recidiva bioquímica para essas categorias (Tabela 19).

Avaliamos a capacidade preditiva do escore CAPRA e da classificação de risco de D'Amico para falha terapêutica. Os resultados mostraram que houve um aumento progressivo no risco de falha com o aumento do escore CAPRA. Ao agruparmos os escores CAPRA em categorias de risco, observamos um aumento consistente na probabilidade de falha terapêutica. O grupo de risco intermediário teve um HR de 2,65 (IC 95%: 1,24-5,69; $p = 0,012$), enquanto o grupo de alto risco apresentou um HR de 8,89 (IC 95%: 3,83-20,66; $p < 0,001$), reforçando a validade do escore CAPRA como um forte preditor de falha terapêutica (Tabela 20).

Para a classificação de risco de D'Amico, os resultados também indicaram um aumento significativo no risco de falha para pacientes em grupos de risco mais altos. Pacientes de risco intermediário apresentaram um HR de 2,39 (IC 95%: 1,01-5,67; $p = 0,047$), e o grupo de alto risco teve um HR de 4,05 (IC 95%: 1,73-9,46; $p = 0,001$), ambos em comparação com o grupo de baixo risco (Tabela 20).

Realizamos também a estratificação dos pacientes pela classificação de risco de D'Amico e avaliamos a sobrevida livre de recidiva bioquímica (SLRB) em 5 anos de acordo com o escore de CAPRA (Tabela 21). No grupo de baixo risco de D'Amico, não houve diferença significativa da SLRB entre os pacientes CAPRA 0-2 e CAPRA 3-5. No grupo de risco intermediário de D'Amico, o escore CAPRA permite uma estratificação adicional do risco de recidiva bioquímica em 5 anos: pacientes com CAPRA 0 a 2 apresentam SLRB de 74,24%, enquanto aqueles com CAPRA 3 a 5 têm SLRB de 47,12% e um risco de RB 3,34 vezes maior ($p=0,028$). Já os pacientes com CAPRA 6 a 10 apresentam o maior risco, com todos os pacientes com RB em 5 anos, com risco 8,12 vezes maior de RB em comparação ao grupo CAPRA 0 a 2 ($p=0,018$). Esses resultados sugerem que tanto o escore CAPRA quanto a classificação de risco de D'Amico são úteis para estratificação de risco de recidiva bioquímica e falha terapêutica.

No grupo de alto risco de D'Amico, o escore CAPRA também parece estratificar o risco de recidiva bioquímica em 5 anos. Pacientes com CAPRA 0-2, 3-5 e 6-10 têm uma SLRB de 83,3%, 49,84 e 17,45% em 5 anos, respectivamente. Apesar das diferenças das curvas de

sobrevida, não houve significância estatística, possivelmente devido ao tamanho menor das amostras em cada subgrupo.

Tabela 19 – Modelo de regressão de Cox para predição de recidiva bioquímica de acordo com o escore CAPRA, risco CAPRA e risco D’Amico

Variável	n (%)	Univariada HR (IC 95%, p)	SLRB em 5 anos
Escore CAPRA			
1	20 (9.6%)	1	85% (68-100%)
2	57 (27%)	1.67 (0.36-7.74, p=0.511)	80% (67%-94%)
3	38 (18%)	4.75 (1.07-21.13, p=0.041)	48% (30%-79%)
4	35 (17%)	5.59 (1.26-24.82, p=0.024)	42% (23%-78%)
5	22 (11%)	2.56 (0.50-13.20, p=0.262)	70% (48-100%)
6	17 (8.2%)	13.70 (2.95-63.67, p=0.001)	NA
7	14 (6.7%)	14.77 (3.00-72.86, p=0.001)	NA
8	5 (2.4%)	5.77 (0.81-41.11, p=0.080)	53% (21-100%)
Risco CAPRA			
0-2	77 (37%)	1	81% (71%-93%)
3-5	95 (46%)	2.94 (1.47-5.87, p=0.002)	52% (39%-69%)
6-10	36 (17%)	8.02 (3.72-17.28, p<0.001)	17% (4%-79%)
Risco D’Amico			
Baixo	52 (25%)	1	84% (72%-97%)
Intermediário	84 (40%)	3.40 (1.47-7.86, p=0.004)	56% (42%-73%)
Alto	72 (35%)	4.70 (2.04-10.85, p<0.001)	41% (26%-64%)

Fonte: Própria autoria

Tabela 20 - Modelo de regressão de Cox para predição de falha terapêutica de acordo com o escore CAPRA, risco CAPRA e risco D’Amico

Variável	n (%)	Univariada HR (IC 95%, p)	SLF em 5 anos
Escore CAPRA			
1	20 (9.6%)	1	100% (100-100%)
2	57 (27%)	1.49 (0.31-7.19, p=0.618)	88% (79%-99%)
3	38 (18%)	1.83 (0.37-9.06, p=0.461)	88% (75%-100%)
4	35 (17%)	6.19 (1.39-27.52, p=0.017)	61% (41%-89%)
5	22 (11%)	3.74 (0.75-18.57, p=0.107)	67% (45%-99%)
6	17 (8.2%)	11.76 (2.43-56.80, p=0.002)	57% (35%-92%)
7	14 (6.7%)	14.17 (2.87-69.86, p=0.001)	26% (6%-100%)
8	5 (2.4%)	9.03 (1.25-65.15, p=0.029)	53% (21%-100%)
Risco CAPRA			
0-2	77 (37%)	1	91% (84%-99%)
3-5	95 (46%)	2.65 (1.24-5.69, p=0.012)	73% (62%-86%)
6-10	36 (17%)	8.89 (3.83-20.66, p<0.001)	46% (28%-75%)
Risco D’Amico			
Baixo	52 (25%)	1	84% (72%-97%)
Intermediário	84 (40%)	2.39 (1.01-5.67, p=0.047)	56% (42%-73%)
Alto	72 (35%)	4.05 (1.73-9.46, p=0.001)	41% (26%-64%)

Fonte: Própria autoria

Tabela 21 - Modelo de regressão de Cox para predição de RB de acordo com o escore CAPRA, estratificado pela classificação de risco de D'Amico

D'Amico	CAPRA risco	n (%)	Univariada HR (IC 95%, p)	SLRB em 5 anos
Baixo	0 a 2	45 (86.5)	-	84.6% (72.7%-98.4%)
	3 a 5	7 (13.5)	1.68 (0.32-8.79, p=0.541)	80.0% (51.6%-100.0%)
	6 a 10	0	-	-
Intermediário	0 a 2	26 (31.0)	-	74.24% (54.3%-100.00%)
	3 a 5	54 (64.3)	3.34 (1.14-9.84, p=0.028)	47.12% (31.0%-71.73%)
	6 a 10	4 (4.8)	8.12 (1.44-45.83, p=0.018)	0% (NA)
Alto	0 a 2	6 (8.3)	-	83.333% (58.3%-100.0%)
	3 a 5	34 (47.2)	0.90 (0.19-4.18, p=0.888)	49.837% (28.7%-86.5%)
	6 a 10	32 (44.4)	2.87 (0.64-12.85, p=0.167)	17.450% (3.8%-80.5%)

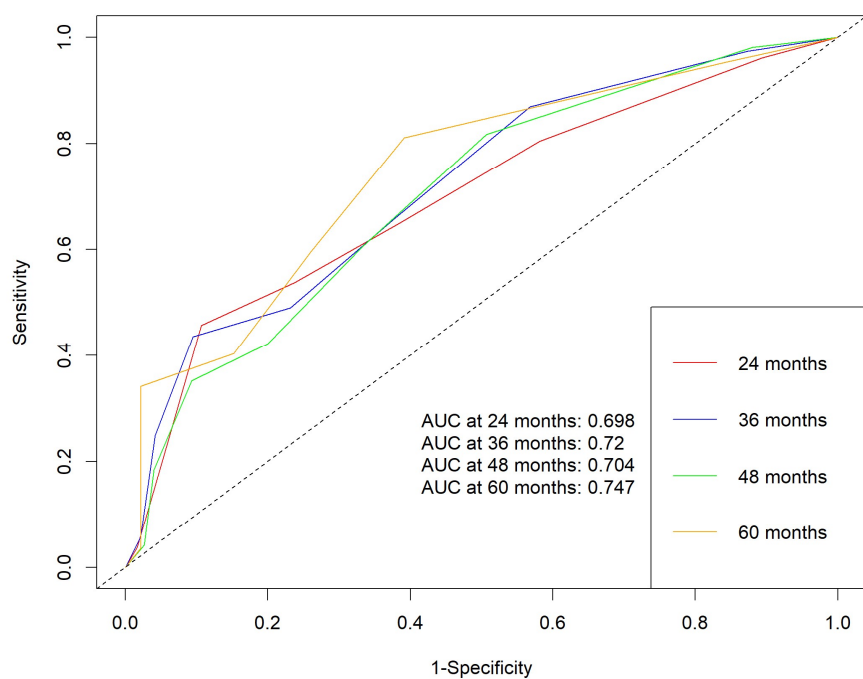
Fonte: Própria autoria

4.2.3 Discriminação

Para calcular o poder discriminativo do escore CAPRA, construímos curvas ROC tempo-dependente e calculamos a ASC para 24, 36, 48 e 60 meses.

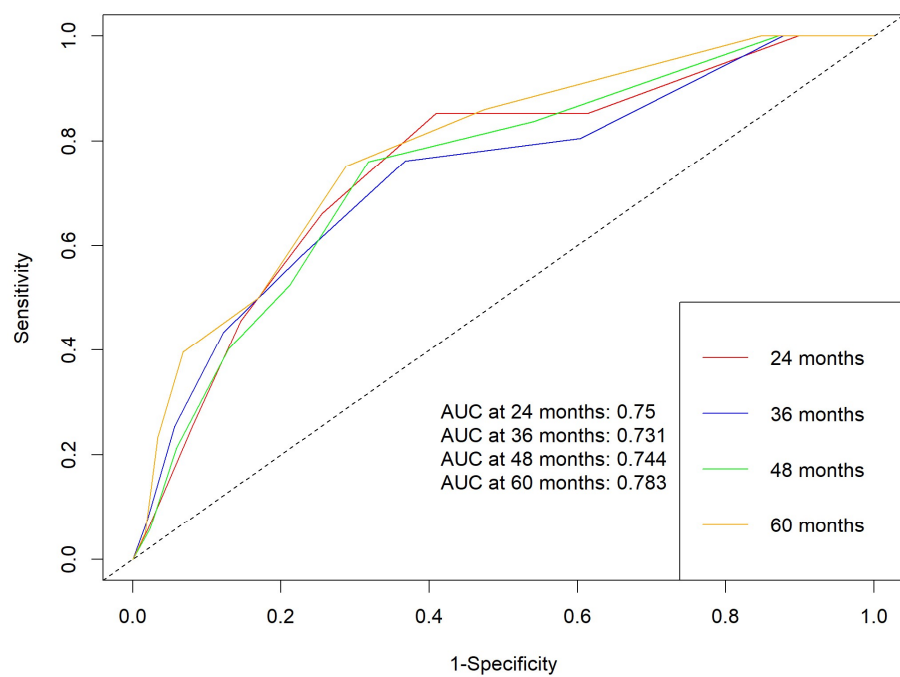
A Figura 9 exibe as curvas ROC tempo-dependentes para a predição de RB nos diferentes períodos de acompanhamento. As ASC foram de 0,720 e 0,747 em 36 e 60 meses, respectivamente. Houve um aumento progressivo da ASC ao longo do tempo, sugerindo que o escore CAPRA é mais preciso em identificar pacientes com maior risco de RB em períodos mais longos, especialmente em 5 anos. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa na capacidade de discriminação de RB quando comparadas às ASC do risco de D'Amico (Tabela 22).

Já a Figura 10 mostra as curvas ROC tempo-dependentes para a predição de FT, com ASCs de 0,731 em 36 meses e 0,783 em 60 meses. Da mesma forma, houve um aumento progressivo da ASC ao longo do tempo, sugerindo que o escore CAPRA é mais eficaz em identificar pacientes com maior risco de FT em períodos prolongados. Da mesma maneira, não houve diferença estatisticamente significativa na capacidade de discriminação de FT quando comparadas às ASC da classificação de risco de D'Amico (Tabela 23).



Fonte: Própria autoria

Figura 9 - Curvas ROC do escore CAPRA para recidiva bioquímica



Fonte: Própria autoria

Figura 10 - Curvas ROC do escore CAPRA para falha de tratamento

Tabela 22 – Comparação da capacidade discriminatória do escore CAPRA e classificação de risco de D’Amico para predição de recidiva bioquímica

Tempo (meses)	CAPRA		D’Amico		p
	ASC	IC95%	ASC	IC95%	
24	0,697	0,581 – 0,815	0,668	0,570 – 0,765	0,8252
36	0,720	0,624 – 0,816	0,667	0,580 – 0,754	0,3544
48	0,703	0,610 – 0,797	0,658	0,566 – 0,750	0,4310
60	0,747	0,648 – 0,845	0,729	0,632 – 0,826	0,9390

Fonte: Própria autoria

Tabela 23 - Comparação da capacidade discriminatória do escore CAPRA e classificação de risco de D’Amico para predição de falha de tratamento

Tempo (meses)	CAPRA		D’Amico		p
	ASC	IC95%	ASC	IC95%	
24	0,750	0,621 – 0,879	0,657	0,515 – 0,799	0,0526
36	0,731	0,622 – 0,841	0,640	0,535 – 0,744	0,1240
48	0,744	0,646 – 0,841	0,670	0,572 – 0,768	0,2012
60	0,783	0,690 – 0,876	0,734	0,638 – 0,829	0,5208

Fonte: Própria autoria

4.2.4 Calibração

As figuras 11 e 12 demonstram graficamente a calibração para o modelo de Cox mostrando a concordância entre as probabilidades observadas e previstas de recidiva bioquímica e em 5 anos para o escore de CAPRA.

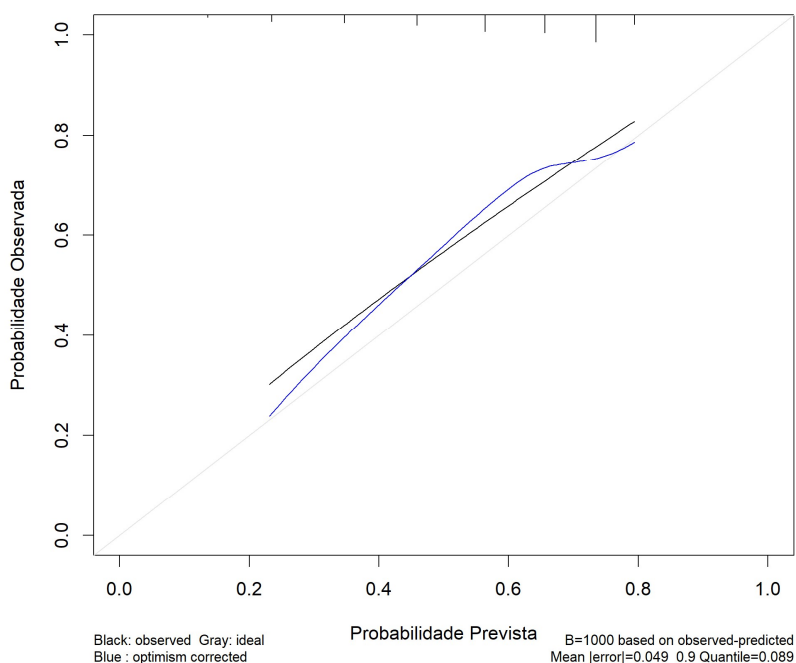
Em ambas figuras, a linha cinza representa a calibração ideal, onde as probabilidades previstas correspondem exatamente às probabilidades observadas. Já a linha preta mostra a calibração real. A linha azul mostra a calibração do modelo após a correção de otimismo usando uma técnica de validação interna com *bootstrapping* (n=1000). Essa linha permite avaliar a calibração do modelo ajustada para possíveis vieses.

Para um escore perfeitamente calibrado, a linha observada (preta) coincide com a linha cinza ao longo de todo o intervalo de previsões.

Na figura 11, a linha preta se aproxima da linha ideal indicando que o modelo está razoavelmente bem calibrado, porém com uma tendência a subestimação. Além disso, a proximidade da linha azul com a linha preta indica que o modelo não sofre muito com *overfitting* (quando o modelo é excessivamente ajustado aos dados de treinamento,

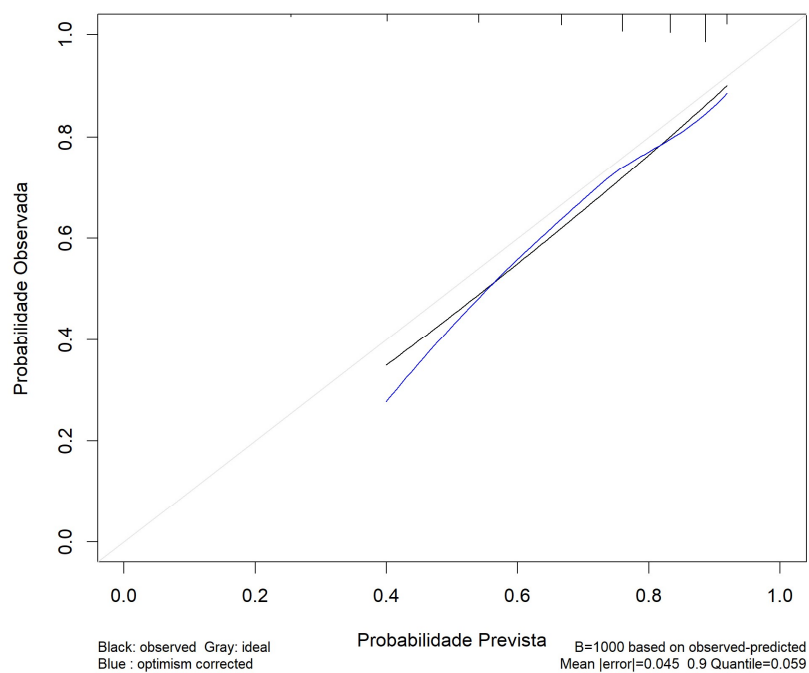
resultando em má calibração e generalização em novos dados) e mantém uma boa calibração. O erro médio absoluto foi de 0,049, indicando que o modelo possui um erro pequeno em média. Além disso, o quantil de erro de 90% foi de 0,089, o que significa que 90% dos erros de calibração estão abaixo desse valor, sugerindo uma consistência razoável no desempenho do modelo. Desta maneira, o gráfico sugere que o modelo baseado no escore CAPRA tem uma boa calibração para prever o risco de recidiva bioquímica em 5 anos.

Já na figura 12, a linha preta também se aproxima da linha ideal, porém com uma leve tendência a superestimação. Da mesma maneira, a proximidade da linha azul com a linha preta indica que o modelo não sofre muito com *overfitting* e mantém uma boa calibração. O erro médio absoluto foi de 0,051, o que indica uma discrepância pequena entre as probabilidades previstas e as observadas. Já o quantil de erro de 90% foi de 0,085, indicando que 90% das previsões têm erro menor ou igual a 0,085, o que também demonstra uma boa consistência do modelo. Em suma, este gráfico de calibração indica que o modelo de Cox ajustado com o escore CAPRA possui uma calibração confiável para a predição de falha em 5 anos.



Fonte: Própria autoria

Figura 11 – Gráfico de calibração para o modelo de Cox mostrando a concordância entre as probabilidades observadas e previstas de recidiva bioquímica em 5 anos para o escore de CAPRA



Fonte: Própria autoria

Figura 12 - Gráfico de calibração para o modelo de Cox mostrando a concordância entre as probabilidades observadas e previstas de falha de tratamento em 5 anos para o escore de CAPRA

5 DISCUSSÃO

5.1 DESFECHOS ONCOLÓGICOS, FUNCIONAIS E MORBIDADE DO TRATAMENTO COM HIFU

O HIFU é considerado uma das modalidades mais atraentes para o tratamento ablativo de pacientes com câncer de próstata. Esta terapia apresenta riscos cirúrgicos e anestésicos mínimos e tem impacto reduzido nas funções sexuais e urinárias, preservando a qualidade de vida geral, especialmente quando a ablação parcial da glândula é realizada.

Até onde sabemos, esta é a maior coorte para HIFU primário relatada na América Latina. Nosso estudo mostra que, após HIFU primário, a sobrevida livre de falha foi de 74,1% em 5 anos. A sobrevida livre de metástases foi de 93,7% e a sobrevida específica para câncer de próstata foi de 97,8% em 5 anos. Esses resultados são ainda mais significativos, dado que 74% de nossos pacientes tinham câncer de risco intermediário a alto.

Definir a falha do tratamento após a terapia HIFU continua sendo um assunto de debate, em contraste com a definição estabelecida de recidiva bioquímica após PR e RT. A maioria dos autores também adota os critérios de Phoenix (PSA nadir + 2 ng/ml) para definição de RB após a ATG-HIFU⁵⁷. No entanto, é ainda mais desafiador estabelecer um critério único para pacientes que passaram por ablação parcial da próstata, devido aos volumes variados de tecido prostático tratado e remanescente. Além da medição do PSA, a ressonância magnética da próstata e a biópsia no primeiro ano após o tratamento são recomendadas para avaliar a glândula tratada⁸². Huber et al⁸³. sugeriram que, após HIFU focal, um PSA nadir + 1 ng/mL em 12 meses ou PSA nadir + 1,5 ng/mL em 24-36 meses podem ser usados para prever falhas, levando à realização de RMmp e biópsia.

Pela ausência de consenso sobre as definições de RB em pacientes submetidos a ablação da próstata, optamos por utilizar um desfecho de SLF composto que fosse clinicamente significativo, tal como proposto por Dickinson et al.⁵⁶ e Guillaumier et al⁸⁴. Alguns grupos têm definições ainda mais amplas de falha, incluindo também a detecção de qualquer ISUP GG 2 ou superior na biópsia pós tratamento, ou até mesmo o emprego de qualquer tratamento de resgate, independentemente de serem focais ou radicais⁸⁵.

A maioria dos pacientes em nossa coorte foi submetida a ATG-HIFU. Apesar da menor popularidade da ablação total da glândula nos últimos anos em favor de abordagens de tratamento focal, os dados sobre os resultados a longo prazo podem fornecer informações valiosas para refinar as estratégias de tratamento focal e a seleção de pacientes. Uma revisão sistemática recente avaliou dados reais sobre os resultados oncológicos de médio a longo prazo da ablação de glândula total, demonstrando uma SLRB de 5 anos, SLM e SCE de 68%, 92% e 97%, e uma SLRB de 10 anos, SLM e SCE de 58%, 84% e 96%, respectivamente ⁵⁷. Esses resultados estão de acordo com as taxas observadas em nossa coorte.

Esses dados nos fazem pensar que o HIFU pode ser método competitivo aos tratamentos radicais de glândula total (PR e RT), principalmente para pacientes de maior risco cirúrgico, ou com contra indicações a radioterapia. Nossa série com pacientes de idade mediana de 71 anos, obteve resultado atraentes nesses idosos.

Enquanto os dados indicam que o HIFU pode alcançar eficácia a longo prazo e ser considerado uma opção legítima para tratar câncer de próstata de baixo e médio risco selecionado, sua utilização em pacientes de alto risco é controversa. Brundl et al. ⁵² mostraram que a ATG-HIFU alcançou um bom controle do câncer a longo prazo em 15 anos em pacientes de baixo e médio risco. No entanto, seu sucesso foi notavelmente inferior para pacientes de alto risco, levando à recomendação de não aplicação desse tratamento nesse subgrupo. No entanto, não há consenso sobre o tratamento ideal para homens com câncer de próstata de alto risco, mesmo ao considerar tratamentos radicais ⁸⁶.

Apesar das terapias ablativas não serem o melhor tratamento para esse subgrupo de alto risco, a SLM e a SG de nossa coorte foram comparáveis a outros estudos que avaliaram os resultados oncológicos após tratamentos radicais. Em um estudo comparativo avaliando homens com CaP de alto risco após cirurgia definitiva e/ou radioterapia multimodal, as estimativas ajustadas de SLM de 5 anos foram de 74,6% para RT + TPA e 83,1% para cirurgia, e as taxas de SG de 5 anos foram de 79,1% para RT + TPA e 92,8% para cirurgia ⁸⁷. Em nossa coorte, a SLM e a SG de 5 anos para os pacientes de alto risco foram de 81,5% e 87,7%, respectivamente, comparáveis a outras séries publicadas⁵².

Em nossa coorte, uma parcela significativa dos pacientes submetidos HIFU tiveram RTUP associada. Não existe nenhuma evidência de prejuízo oncológico dessa associação. Entretanto, sabemos que essa associação pode influenciar alguns dos desfechos avaliados, tal como o PSA nadir e a ocorrência de complicações pós operatórias. Chaussy et al. ⁵⁸ observaram

que a associação da RTUP imediatamente pré-HIFU reduziu tempo de cateterização, incontinência urinária, infecção urinária e melhorou o IPSS. Além disso, esse grupo demonstrou que pacientes submetidos a HIFU associado a RTUP tinham também um menor PSA nadir do que pacientes com HIFU exclusivo. Sumitomo et al.⁸⁸ também mostraram resultados de longo prazo que a realização da RTUP imediatamente pós-HIFU melhorou o IPSS pós-tratamento, além de reduzir as taxas de contratura do colo vesical ou estenose uretral, sem morbidade adicional.

A ablação parcial para o tratamento do CaP é uma modalidade emergente, especialmente após a adoção generalizada da RMmp⁸⁹. É projetada para tratar áreas específicas da próstata que contêm doença clinicamente significativa, poupando o tecido saudável circundante, visando fornecer controle equivalente ao câncer aos procedimentos padrão de tratamento, enquanto reduz as morbidades⁸². Para alcançar isso, várias etapas devem ser rigorosamente seguidas: seleção adequada de pacientes, localização precisa da doença, planejamento e entrega de energia adequados, monitoramento rigoroso pós-tratamento.

A APG-HIFU apresenta resultados oncológicos e funcionais razoáveis a curto e médio prazo, aumentando o interesse de pacientes e urologistas⁶⁴. Em relação à detecção de câncer após o tratamento, uma revisão sistemática avaliou a presença de qualquer câncer de próstata (no campo ou fora do campo) apenas em estudos prospectivos com biópsias pós-ablação protocoladas. No total, foram incluídos 13 estudos com 496 pacientes, revelando uma taxa geral de detecção de ISUP GG ≥ 2 de 14,4%, alinhando-se com nossos achados⁶⁴.

Além disso, os resultados de um registro multicêntrico prospectivo de 1.379 pessoas que passaram por HIFU focal mostraram uma SLF de 69% em 7 anos. SLM e SCE em 7 anos foram de 100%, e SG foi de 97%⁶⁵. Existem também dois estudos de escore de propensão comparando bancos de dados multicêntricos de terapia focal com prostatectomia radical e radioterapia, mostrando que não há diferenças clinicamente relevantes em SLF^{90,91}. Embora sejam aguardados e sempre devam ser perseguidos dados de longo prazo de ensaios controlados randomizados comparando estratégias radicais com terapia focal, o recrutamento parece inviável⁹².

No congresso da AUA deste ano, Rischmann et al.⁶⁸ apresentaram os dados do estudo HIFI (NCT 04307056), que é o primeiro a comparar prospectivamente o HIFU subtotal (pelo menos 70% da glândula) à PR no tratamento do CaP localizado. Realizado em 46 centros

franceses, o estudo incluiu 3328 pacientes de risco baixo e intermediário (1967 HIFU, 1361 PR) com seguimento mediano de 30 meses. A sobrevida livre de terapias de resgate (SLTR) em 30 meses foi significativamente maior no grupo HIFU (89,8% vs. 86,2%; HR 0,76, $p=0,008$). O HIFU apresentou melhores desfechos funcionais, com maior preservação da continência urinária (RR=0,76, $p<0,001$) e menor impacto na função erétil (Δ mediano IIEF-5: -4 vs. -9, $p<0,001$) em comparação à PR, sem comprometer a segurança oncológica. As taxas de complicações e qualidade de vida geral foram semelhantes entre os grupos. Aguardamos a publicação desses dados, que são encorajadores para considerar o HIFU como uma alternativa promissora à PR para pacientes selecionados.

Demonstramos que PSA pré-HIFU mais elevado, ISUP GG, estágio clínico T e nadir de PSA são preditores de falha. PSA, ISUP e estágio clínico T são fatores prognósticos clássicos, fortemente associados à agressividade da doença, independentemente do tratamento. Em relação ao nadir de PSA, este achado foi descrito de maneira semelhante por outros grupos, apoiando seu papel como marcador de eficácia do tratamento ^{85,93–95}.

A ausência de incontinência urinária e a maior proporção de manutenção da potência na APG-HIFU são notáveis. Esses resultados são consistentes com uma revisão sistemática publicada recentemente, mostrando que seis meses após a terapia focal HIFU, 98% dos pacientes estavam totalmente continentes e 80% dos pacientes mantiveram ereções suficientes para a relação sexual ⁶⁴. Enquanto isso, outra revisão sistemática que avaliou pacientes que passaram por ablação de glândula total demonstrou uma taxa de continência sem fralda de 95% e uma preservação da potência de 46% para HIFU ⁵⁷.

Dentre os pacientes submetidos a ATG-HIFU, mostramos que os resultados funcionais de continência e potência foram superiores em que foi realizada preservação de nervos bilateral. Não conseguimos avaliar o impacto da preservação de nervos unilateral pelo pequeno número de casos, mas podemos imaginar resultados funcionais algo superiores aos dos pacientes sem preservação alguma. Esse impacto funcional é bastante difundido para pacientes submetidos a prostatectomia. Nossos dados reforçam que essa preservação deve ser perseguida durante o planejamento da área a ser ablada pelo HIFU, desde que seja oncollogicamente seguro.

A maioria das complicações após HIFU são menores (retenção urinária, descamação uretral, hematúria, infecção urinária e estenoses uretrais) e geralmente ocorrem no período pós-operatório inicial ⁹⁶. Complicações graves como fístula retal são incomuns, mesmo após

ATG-HIFU⁵⁷. Como demonstrado por outros grupos, mostramos que APG-HIFU está associado a um perfil de morbidade melhor, comparado a ATG-HIGU^{96,97}. Retenção urinária aguda e cirurgias endoscópicas adicionais foram mais frequentes em ATG-HIFU, o que pode estar relacionado à quantidade de tecido tratado, gerando mais resíduos necróticos e descamação.

Outro fator que pode justificar a ocorrência de estenoses uretrais/colo vesical é a idade avançada da nossa coorte. Blana et al. mostraram que o único fator independente para a incidência de contratura do colo vesical foi a idade mais avançada. Outros grupos sugerem que alguns fatores podem ajudar a proteger contra essas complicações, tal como a realização da RTUP com um intervalo superior a um mês do HIFU e a utilização de novas gerações de HIFU com monitoramento em tempo real^{54,98}.

Na nossa série e na literatura, não se conhece o impacto da ATG-HIFU ou APG-HIFU no orgasmo e ejaculação. Entendemos que estudos prospectivos focados nessas questões e seu impacto na qualidade são necessários. Esse conhecimento poderá impactar no aconselhamento dos pacientes pré procedimento, com a inclusão desses itens em termos de consentimento, além de impactar em estratégias de preservação de fertilidade daqueles pacientes que ainda tenham desejo de constituir prole.

Acreditamos que a liberação da utilização da terapia focal no Brasil, suspensa desde abril de 2020, se configurará em oportunidade ímpar, de aumentar o conhecimento da terapia focal com HIFU do CaP no Brasil e na América Latina.

5.2 VALIDAÇÃO EXTERNA DO ESCORE DE CAPRA

O escore CAPRA é um modelo de predição de risco amplamente conhecido para câncer de próstata clinicamente localizado, desenvolvido originalmente por Cooperberg et al.⁹⁹ na UCSF (Universidade da Califórnia, São Francisco), utilizando dados do registro CaPSURE para prever RB pós prostatectomia. Atualmente, o escore CAPRA foi validado em várias outras coortes para predição de RB pós prostatectomia nos EUA, Alemanha e Japão, com c-index variando de 0,673 a 0,81^{100–105}. Também foi relatada a capacidade de predição de RB pós RT e braquiterapia, com c-index 0,62 a 0,69^{106–108}. Adicionalmente, esse escore também parece ter boa capacidade na predição de metástases e mortalidade específica por câncer com boa acurácia entre a pacientes tratados com PR, RT, TPA ou VA^{109,110}.

A RB após qualquer tratamento do CaP, seja com PR, RT ou HIFU é um fenômeno relativamente comum, e sua prevalência depende das características pré-operatórias dos pacientes. Apesar da RB não representar necessariamente uma evolução do paciente para a morte câncer específica, buscamos na prática clínica ferramentas com capacidade de predição desse evento antes da definição do tratamento definitivo para cada paciente.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo de validação desse escore na população brasileira/latino-americana, além de sermos os primeiros a validá-lo para uma terapia ablativa, como o HIFU. Nosso estudo demonstra que o escore CAPRA tem boa capacidade preditiva para RB e FT em 5 anos de pacientes submetidos a ATG-HIFU. A capacidade discriminatória, avaliada pela análise da curva ROC tempo-dependente, demonstrou que o escore CAPRA possui boa acurácia para RB e FT, com valores de ASC que aumentam progressivamente ao longo do tempo. A ASC para SLRB e SLF em anos foi de 0,747 e 0,783, respectivamente. Cada aumento de um ponto do escore CAPRA elevou o risco de RB em 36% e o risco de FT em 49%.

A utilização do escore CAPRA em pacientes com risco intermediário pela classificação de D'Amico melhorou a capacidade de estratificar o risco de RB. Em pacientes de alto risco, a estratificação pelo escore CAPRA também se mostrou promissora, embora a significância estatística não tenha sido alcançada, possivelmente devido ao tamanho reduzido da amostra.

Embora não tenhamos demonstrado uma superioridade na capacidade de discriminação ao comparar diretamente as ASC do escore CAPRA com a classificação de risco de D'Amico, observamos uma diferença clara nas taxas de sobrevida ao comparar os grupos estratificados por CAPRA ou D'Amico. Nos grupos classificados de alto risco, o CAPRA demonstra uma SLRB mais baixa (17%) em comparação com o D'Amico (41%). Além disso, o CAPRA tem uma maior magnitude do HR neste grupo de alto risco (CAPRA HR= 8,02 vs. D'Amico HR 4,70), sugerindo que o CAPRA consiga uma estratificação mais refinada. Esses dados são comparáveis ao estudo de Lughezzani et al, que compararam três modelos preditivos de RB pós PR¹⁰⁵. Acreditamos que nossos resultados deveriam ser validados em coortes externas, e passar a ser analisada prospectivamente em nosso meio, assim que liberado pelas autoridades sanitárias nacionais.

Além disso, demonstramos que o escore CAPRA teve uma boa calibração, com boa concordância entre as probabilidades observadas e previstas de RB e FT. Houve uma ligeira tendência a subestimação da SLRB e uma ligeira tendência a superestimação da SLF. Alguns

outros grupos demonstraram a boa capacidade de calibração do CAPRA. Enquanto alguns sugerem que o CAPRA tende a subestimar a RB ^{100,106}, outro estudo mostra uma ligeira tendência à superestimação¹⁰³. Essas diferenças podem ser decorrentes das diferentes características entre as coortes, sejam raciais, relacionadas à doença ou até mesmo pelo tipo do tratamento empregado, como por exemplo o uso de terapias adjuvantes.

De maneira geral, o escore CAPRA pode auxiliar na tomada de decisão clínica, identificando pacientes com maior risco de RB e FT após ATG-HIFU, permitindo individualizar o tratamento e o acompanhamento. Nosso estudo fornece evidências importantes para o uso do escore CAPRA como ferramenta de auxílio na tomada de decisão clínica e aconselhamento prognóstico dos pacientes submetidos a HIFU. No entanto, é importante ressaltar a necessidade de estudos adicionais para confirmar sua aplicabilidade em diferentes populações e outras modalidades de tratamento ablativo.

5.3 LIMITAÇÕES

Apesar de seus pontos fortes, nosso estudo não está isento de limitações. Primeiramente, relatamos um estudo retrospectivo de um único centro sem um braço comparativo para tratamentos radicais convencionais. Em segundo lugar, um total de 62 dos 335 pacientes (18,5%) foram excluídos da avaliação devido à ausência de dados pós operatórios, fato que pode ter ocorrido por várias razões. Nossa instituição é um centro de referência no Brasil, um país de dimensões continentais, e fornece tratamento a uma população diversificada de pacientes, às vezes originários de cidades remotas. Outros podem não ter retornado porque estavam totalmente recuperados tanto oncologicamente quanto funcionalmente, não necessitando de cuidados especializados. Outra possibilidade é que uma parte desses pacientes tenha se recusado a retornar devido a desfechos oncológicos ou funcionais desfavoráveis.

Além disso, cerca de 40% dos pacientes não tiveram uma revisão patológica central das lâminas para definição do escore de Gleason pré-HIFU. Sabemos que a revisão central realizada por uropatologistas dedicados, seguindo o consenso da Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP), melhora a predição de padrões de Gleason de alto grau, que são cruciais para a definição de estadiamento e tratamento do paciente¹¹¹.

Outra limitação é que o estudo abrange pacientes tratados ao longo de quase uma década. Nesse período, a ISUP adotou mudanças que impactaram significativamente a

classificação das biópsias de câncer de próstata, especialmente com as revisões de 2014 e 2019. O novo sistema de classificação, que inclui o sistema de grupos de grau de Gleason em cinco níveis, demonstrou reduzir significativamente a incidência de eventos de *upgrading* em comparação com a classificação de Gleason de 2005¹¹². Desta maneira, uma reclassificação das biópsias frente as recomendações atuais poderia impactar a avaliação dos fatores prognósticos e desfechos de sobrevida.

Nosso estudo utilizou RTUP e TPA para reduzir o tamanho da próstata, o que pode introduzir um viés nas análises de sobrevida, embora não tenha sido um preditor significativo de sobrevida nas análises de Cox.

Adicionalmente, nosso protocolo não incluiu biópsias protocoladas para todos os homens após o tratamento. Apesar de ser tranquilizador ter uma biópsia confirmatória após a ablação, realizar biópsias apenas quando há uma preocupação clínica (aumento do PSA ou RMmp anormal) é uma abordagem aceita e que também reflete a prática da vida real. Punwani et al. demonstraram que, para pacientes submetidos ao ATG-HIFU, o monitoramento com PSA seriado, seguido de RMmp em casos de RB para identificação de recidiva local e orientar a biópsia, é uma estratégia válida¹¹³. Essa abordagem pode reduzir a morbidade e ansiedade associadas à biópsia, além de reduzir oneração das fontes pagadoras.

Há controvérsia sobre a frequência ideal de biópsias inclusive para homens em VA para CaP. Esse aspecto envolve encontrar um equilíbrio entre a detecção precoce da progressão e a minimização dos danos causados pelas biópsias. As evidências atuais indicam que cronogramas de biópsias menos frequentes podem ser eficazes, sem comprometer significativamente o tempo de detecção de doenças clinicamente relevantes¹¹⁴.

Em relação à validação externa do escore CAPRA, devemos salientar que foi realizada em uma coorte de pacientes submetidos a ATG-HIFU. Desta maneira, a aplicabilidade do escore CAPRA em outras modalidades de tratamento ablativo, assim como para pacientes submetidos a ablação parcial da próstata, precisa ser avaliada em estudos futuros.

Outro fator que pode limitar a generalização dos resultados é o tamanho da amostra. Isso teve especial impacto quando realizamos a avaliação a regressão de Cox para avaliação da predição do CAPRA estratificados por D'Amico.

Pelo fato de o seguimento mediano dos nossos pacientes ser de 47 meses, a ocorrência de RB e FT pode estar subestimada no longo prazo, especialmente em pacientes de baixo risco, como na maioria dos estudos publicados.

A incorporação de novas variáveis prognósticas, como biomarcadores moleculares, pode aprimorar a capacidade preditiva do escore CAPRA no futuro.

6 CONCLUSÕES

Podemos concluir que:

- O HIFU primário para o tratamento do câncer de próstata proporciona um controle oncológico aceitável em médio prazo, especialmente em pacientes de risco baixo e intermediário, apresentando uma taxa de SLF geral em 5 anos de 74,1%.

- Não identificamos diferença da SLF entre a ATG-HIFU e a APG-HIFU.

- PSA $\geq$ 6ng/ml, ISUP $\geq$ 4, estágio T $\geq$ T2b e PSA nadir $>$ 0,5ng/ml foram independentemente associados a falha ao tratamento.

- A taxa de continência *pad-free* é menor na ATG-HIFU em comparação a APG-HIFU, mas as taxas de continência social são semelhantes.

- A taxa de manutenção de ereções suficientes para penetração é superior na APG-HIFU comparado a ATG-HIFU.

- A preservação bilateral de nervos na ATG-HIFU foi associada a melhores desfechos funcionais, com maior probabilidade de manutenção de ereções suficientes para penetração e maior probabilidade de continência social.

- O tratamento com HIFU primário é seguro e apresenta resultados aceitáveis em relação a toxicidade geniturinária.

- A ATG-HIFU apresentou maior risco de complicações graves e necessidade de intervenções cirúrgicas em comparação com a APG-HIFU.

- A validação externa do escore CAPRA em pacientes submetidos à ATG-HIFU demonstrou uma capacidade preditiva robusta para RB e FT, com boa discriminação (ASC e calibração ao longo de 5 anos).

- Cada aumento de um ponto do escore CAPRA elevou o risco de RB em 36% e o risco de FT em 49%.

7 REFERÊNCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 4 de maio de 2024;74(3):229–63.
2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil | INCA - Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2022.
3. Cronin KA, Scott S, Firth AU, Sung H, Henley SJ, Sherman RL, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. *Cancer*. 15 de dezembro de 2022;128(24):4251–84.
4. Mourão TC, Curado MP, de Oliveira RAR, Santana TBM, Favaretto R de L, Guimarães GC. Epidemiology of Urological Cancers in Brazil: Trends in Mortality Rates Over More Than Two Decades. *J Epidemiol Glob Health*. 31 de maio de 2022;12(3):239–47.
5. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJJ, et al. Measurement of Prostate-Specific Antigen in Serum as a Screening Test for Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 25 de abril de 1991;324(17):1156–61.
6. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: A systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*. 2018;362.
7. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. julho de 2019;76(1):43–51.
8. de Vos II, Meertens A, Hogenhout R, Remmers S, Roobol MJ. A Detailed Evaluation of the Effect of Prostate-specific Antigen-based Screening on Morbidity and Mortality of Prostate Cancer: 21-year Follow-up Results of the Rotterdam Section of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 1º de outubro de 2023;84(4):426–34.
9. Pinsky PF, Miller E, Prorok P, Grubb R, Crawford ED, Andriole G. Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian randomized cancer screening trial. *BJU Int*. 1º de maio de 2019;123(5):854–60.
10. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review

- for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 1º de maio de 2018;319(18):1914–31.
11. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: An opportunity for improvement. Vol. 310, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2013. p. 797–8.
 12. Wei JT, Barocas D, Carlsson S, Coakley F, Eggener S, Etzioni R, et al. Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline Part I: Prostate Cancer Screening. *J Urol*. 1º de julho de 2023;210(1):46–53.
 13. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darragh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 1º de agosto de 2024;86(2):148–63.
 14. Leenen RCA, Venderbos LDF, Helleman J, Gómez Rivas J, Vynckier P, Annemans L, et al. Prostate Cancer Early Detection in the European Union and UK. *Eur Urol*. 2024;
 15. Ong XRS, Bagguley D, Yaxley JW, Azad AA, Murphy DG, Lawrentschuk N. Understanding the diagnosis of prostate cancer. *Med J Aust*. 1º de novembro de 2020;213(9):424–9.
 16. Giganti F, Rosenkrantz AB, Villeirs G, Panebianco V, Stabile A, Emberton M, et al. The Evolution of MRI of the Prostate: The Past, the Present, and the Future. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213(2):384–96.
 17. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012;22(4):746–57.
 18. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 1º de setembro de 2019;76(3):340–51.
 19. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 25 de fevereiro de 2017;389(10071):815–22.
 20. Sathianathan NJ, Omer A, Harriss E, Davies L, Kasivisvanathan V, Punwani S, et al. Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in the Prostate Imaging Reporting

- and Data System Era: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 1º de setembro de 2020;78(3):402–14.
21. Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int*. 1º de fevereiro de 2021;127(2):175–8.
 22. Lomas DJ, Ahmed HU. All change in the prostate cancer diagnostic pathway. *Nat Rev Clin Oncol*. 1º de junho de 2020;17(6):372–81.
 23. Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, Cai T, Bartoletti R, Wagenlehner F, et al. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *Eur Urol Focus*. 1º de janeiro de 2019;5(1):20–8.
 24. Dias AB, Ghai S. Prostate Cancer Diagnosis with Micro-ultrasound: What We Know now and New Horizons. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 1º de janeiro de 2024 [citado 11 de janeiro de 2025];62(1):189–97. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37973243/>
 25. Kawada T, Shim SR, Quhal F, Rajwa P, Pradere B, Yanagisawa T, et al. Diagnostic Accuracy of Liquid Biomarkers for Clinically Significant Prostate Cancer Detection: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis of Multiple Thresholds. *Eur Urol Oncol*. 1º de agosto de 2024;7(4):649–62.
 26. Nordström T, Discacciati A, Bergman M, Clements M, Aly M, Annerstedt M, et al. Prostate cancer screening using a combination of risk-prediction, MRI, and targeted prostate biopsies (STHLM3-MRI): a prospective, population-based, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 1º de setembro de 2021;22(9):1240–9.
 27. Brazao ES, Ahmed HU. Liquid Markers Should Precede Imaging in Pre-prostate Biopsy Decision-making: Con. *Eur Urol Focus*. 1º de julho de 2022;8(4):895–6.
 28. Brierley JD, Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Christian. *TNM Classification of Malignant Tumours*. John Wiley & Sons, Incorporated; 2016. 274 p.
 29. Soeterik TFW, van Melick HHE, Dijkstra LM, Biesma DH, Witjes JA, van Basten JPA. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Should Be Preferred Over Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Local Staging and Disease Risk Classification. *Urology*. 1º de janeiro de 2021;147:205–12.
 30. Varatharajan A, Olivier T, Prasad V. Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in the Staging of Newly Diagnosed Prostate Cancer: Is More Sensitivity Always Better? *Eur Urol*. 1º de junho de 2023;83(6):481–3.

31. Unger JM, Till C, Tangen CM, Hershman DL, Goodman PJ, LeBlanc M, et al. Long-Term Adverse Effects and Complications After Prostate Cancer Treatment. *JAMA Oncol.* 7 de novembro de 2024;
32. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culin D, Wheeler T, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *New England Journal of Medicine.* 13 de julho de 2017;377(2):132–42.
33. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *New England Journal of Medicine.* 13 de outubro de 2016;375(15):1415–24.
34. Petrelli F, Vavassori I, Cabiddu M, Coinu A, Ghilardi M, Borgonovo K, et al. Predictive Factors for Reclassification and Relapse in Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology.* 1º de maio de 2016;91:136–42.
35. Carter HB, Helfand B, Mamawala M, Wu Y, Landis P, Yu H, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Are Associated with Grade Reclassification in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 1º de maio de 2019;75(5):743–9.
36. Willemse PPM, Davis NF, Grivas N, Zattoni F, Lardas M, Briers E, et al. Systematic Review of Active Surveillance for Clinically Localised Prostate Cancer to Develop Recommendations Regarding Inclusion of Intermediate-risk Disease, Biopsy Characteristics at Inclusion and Monitoring, and Surveillance Repeat Biopsy Strategy. *Eur Urol.* 1º de abril de 2022;81(4):337–46.
37. Preisser F, Cooperberg MR, Crook J, Feng F, Graefen M, Karakiewicz PI, et al. Intermediate-risk Prostate Cancer: Stratification and Management. *Eur Urol Oncol.* 1º de junho de 2020;3(3):270–80.
38. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part II: Principles of Active Surveillance, Principles of Surgery, and Follow-Up. *Journal of Urology.* julho de 2022;208(1):19–25.
39. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline. Part III: Principles of Radiation and Future Directions. *Journal of Urology.* julho de 2022;208(1):26–33.
40. Connor MJ, Gorin MA, Ahmed HU, Nigam R. Focal therapy for localized prostate cancer in the era of routine multi-parametric MRI. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* fevereiro de 2020;

41. Ahmed HU. The index lesion and the origin of prostate cancer. *N Engl J Med*. 22 de outubro de 2009;361(17):1704–6.
42. Liu W, Laitinen S, Khan S, Vihinen M, Kowalski J, Yu G, et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med*. maio de 2009;15(5):559–65.
43. Barbieri CE, Demichelis F, Rubin MA. The Lethal Clone in Prostate Cancer: Redefining the Index. *Eur Urol*. setembro de 2014;66(3):395–7.
44. Karavitakis M, Winkler M, Abel P, Livni N, Beckley I, Ahmed HU. Histological characteristics of the index lesion in whole-mount radical prostatectomy specimens: implications for focal therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. março de 2011;14(1):46–52.
45. Salami SS, Hovelson DH, Kaplan JB, Mathieu R, Udager AM, Curci NE, et al. Transcriptomic heterogeneity in multifocal prostate cancer. *JCI Insight*. 2 de novembro de 2018;3(21).
46. Postema AW, de Reijke TM, Ukimura O, van den Bos W, Azzouzi AR, Barret E, et al. Standardization of definitions in focal therapy of prostate cancer: report from a Delphi consensus project. *World J Urol*. 18 de outubro de 2016;34(10):1373–82.
47. Bass EJ, Ahmed HU. Focal therapy in prostate cancer: A review of seven common controversies. *Cancer Treat Rev*. 2016;51:27–34.
48. Lodeizen O, de Bruin M, Eggener S, Crouzet S, Ghai S, Varkarakis I, et al. Ablation energies for focal treatment of prostate cancer. *World J Urol*. 12 de março de 2019;37(3):409–18.
49. Hu Z, Yang XY, Liu Y, Sankin GN, Pua EC, Morse MA, et al. Investigation of HIFU-induced anti-tumor immunity in a murine tumor model. *J Transl Med*. 11 de julho de 2007;5.
50. Chaussy CG, Thuroff S. High-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Prostate Cancer: A Review. *J Endourol*. abril de 2017;31(S1):S30–7.
51. Ganzer R, Fritsche HM, Brandtner A, Bründl J, Koch D, Wieland WF, et al. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *BJU Int*. agosto de 2013;112(3):322–9.
52. Bründl J, Osberghaus V, Zeman F, Breyer J, Ganzer R, Blana A, et al. Oncological Long-term Outcome After Whole-gland High-intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer-21-yr Follow-up. *Eur Urol Focus*. 1º de janeiro de 2022;8(1):134–40.

53. Thüroff S, Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. *J Urol.* 2013;190(2):702–10.
54. Crouzet S, Chapelon JY, Rouvière O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol.* 2014;65(5):907–14.
55. Uchida T, Tomonaga T, Kim H, Nakano M, Shoji S, Nagata Y, et al. Improved outcomes with advancements in high intensity focused ultrasound devices for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol.* 1º de janeiro de 2015;193(1):103–10.
56. Dickinson L, Arya M, Afzal N, Cathcart P, Charman SC, Cornaby A, et al. Medium-term Outcomes after Whole-gland High-intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Nonmetastatic Prostate Cancer from a Multicentre Registry Cohort. *Eur Urol.* 1º de outubro de 2016;70(4):668–74.
57. Deivasigamani S, Kotamarti S, Rastinehad AR, Salas RS, de la Rosette JJMCH, Lepor H, et al. Primary Whole-gland Ablation for the Treatment of Clinically Localized Prostate Cancer: A Focal Therapy Society Best Practice Statement. *Eur Urol.* 1º de dezembro de 2023;84(6):547–60.
58. Chaussy C, Thüroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. *Curr Urol Rep.* 1º de maio de 2003;4(3):248–52.
59. Chaussy C, Thüroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. *Curr Urol Rep.* 2003;4(3):248–52.
60. Pan Y, Wang S, Liu L, Liu X. Whole-gland high-intensity focused ultrasound ablation and transurethral resection of the prostate in the patients with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 12 de outubro de 2022;12.
61. Tay KJ, Amin MB, Ghai S, Jimenez RE, Kench JG, Klotz L, et al. Surveillance after prostate focal therapy. *World J Urol.* março de 2019;37(3):397–407.
62. Ahmed HU, Freeman A, Kirkham A, Sahu M, Scott R, Allen C, et al. Focal therapy for localized prostate cancer: A phase I/II trial. *Journal of Urology.* 2011;185(4):1246–54.
63. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, Freeman A, Kirkham AP, Sahu M, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. *Lancet Oncol.* junho de 2012;13(6):622–32.

64. Bakavicius A, Marra G, Macek P, Robertson C, Abreu AL, George AK, et al. Available evidence on HIFU for focal treatment of prostate cancer: a systematic review. *Int Braz J Urol*. 1º de março de 2022;48(2):263–74.
65. Reddy D, Peters M, Shah TT, van Son M, Tanaka MB, Huber PM, et al. Cancer Control Outcomes Following Focal Therapy Using High-intensity Focused Ultrasound in 1379 Men with Nonmetastatic Prostate Cancer: A Multi-institute 15-year Experience. *Eur Urol*. 1º de abril de 2022;81(4):407–13.
66. Hamdy FC, Elliott D, le Conte S, Davies LC, Burns RM, Thomson C, et al. Partial ablation versus radical prostatectomy in intermediate-risk prostate cancer: The PART feasibility RCT. *Health Technol Assess (Rockv)*. 1º de setembro de 2018;22(52):1–95.
67. Reddy D, Shah TT, Dudderidge T, McCracken S, Arya M, Dobbs C, et al. Comparative Healthcare Research Outcomes of Novel Surgery in prostate cancer (IP4-CHRONOS): A prospective, multi-centre therapeutic phase II parallel Randomised Control Trial. *Contemp Clin Trials*. junho de 2020;93:105999.
68. Rischmann PJ, Coloby P, Chevallier T, Houede N, Villers A, Ploussard G. P2-06 HIFI TRIAL: HIFU VS RADICAL PROSTATECTOMY FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER IN 3328 CASES. FINAL RESULTS. *Journal of Urology*. maio de 2024;211(5S2).
69. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. setembro de 2005;29(9):1228–42.
70. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *American Journal of Surgical Pathology*. 2016;40(2):244–52.
71. D'Amico A v., Whittington R, Bruce Malkowicz S, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Am Med Assoc*. 16 de setembro de 1998;280(11):969–74.
72. NCCN Guidelines Panel. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 2.2020. [Internet]. 2020 [citado 13 de junho de 2020]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

73. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, Risk Assessment, Staging, and Risk-Based Management. *Journal of Urology*. julho de 2022;208(1):10–8.
74. Herlemann A, Washington SL, Eapen RS, Cooperberg MR. Whom to Treat: Postdiagnostic Risk Assessment with Gleason Score, Risk Models, and Genomic Classifier. Vol. 44, *Urologic Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 547–55.
75. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Duchane J, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: A straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *Journal of Urology*. 1º de junho de 2005;173(6):1938–42.
76. Brajtbord JS, Leapman MS, Cooperberg MR. The CAPRA Score at 10 Years: Contemporary Perspectives and Analysis of Supporting Studies. *Eur Urol*. 1º de maio de 2017;71(5):705–9.
77. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de julho de 2006;65(4):965–74.
78. Blana A, Brown SCW, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: Comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int*. 1º de outubro de 2009;104(8):1058–62.
79. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O’Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 1º de julho de 2019;95.
80. Ficarra V, Sooriakumaran P, Novara G, Schatloff O, Briganti A, Van der Poel H, et al. Systematic Review of Methods for Reporting Combined Outcomes After Radical Prostatectomy and Proposal of a Novel System: The Survival, Continence, and Potency (SCP) Classification. *Eur Urol*. março de 2012;61(3):541–8.
81. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Vol. 240, *Annals of Surgery*. Ann Surg; 2004. p. 205–13.

82. Lebastchi AH, George AK, Polascik TJ, Coleman J, de la Rosette J, Turkbey B, et al. Standardized Nomenclature and Surveillance Methodologies After Focal Therapy and Partial Gland Ablation for Localized Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Consensus. *Eur Urol*. 1º de setembro de 2020;78(3):371–8.
83. Huber PM, Afzal N, Arya M, Boxler S, Dudderidge T, Emberton M, et al. PSA Criteria to Diagnose Failure of Cancer Control following Focal Therapy for Non-metastatic Prostate Cancer Using High Intensity Focused Ultrasound. *J Urol*. 2020;101097JU0000000000000747.
84. Guillaumier S, Hamid S, Charman S, Van Der Meulen J, McCartan N, Shah K, et al. Medium term outcomes following focal HIFU for the treatment of non-metastatic prostate cancer: A UK registry analysis of 625 cases. *European Urology, Supplements* [Internet]. 2016 [citado 8 de novembro de 2024];15(3):e841. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72228463&from=export>
85. Tourinho-Barbosa RR, Sanchez-Salas R, Claros OR, Collura-Merlier S, Bakavicius A, Carneiro A, et al. Focal Therapy for Localized Prostate Cancer with Either High Intensity Focused Ultrasound or Cryoablation: A Single Institution Experience. *J Urol*. 2020;203(2):320–30.
86. Heesterman BL, Aben KKH, de Jong IJ, Pos FJ, van der Hel OL. Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy with androgen deprivation therapy for high-risk prostate cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 1º de dezembro de 2023;23(1).
87. Tward JD, O’Neil B, Boucher K, Kokeny K, Lowrance WT, Lloyd S, et al. Metastasis, Mortality, and Quality of Life for Men With NCCN High and Very High Risk Localized Prostate Cancer After Surgical and/or Combined Modality Radiotherapy. *Clin Genitourin Cancer*. 1º de agosto de 2020;18(4):274-283.e5.
88. Sumitomo M, Asakuma J, Sato A, Ito K, Nagakura K, Asano T. Transurethral resection of the prostate immediately after high-intensity focused ultrasound treatment for prostate cancer. *Int J Urol*. novembro de 2010;17(11):924–30.
89. Connor MJ, Gorin MA, Ahmed HU, Nigam R. Focal therapy for localized prostate cancer in the era of routine multi-parametric MRI. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020;
90. Shah TT, Reddy D, Peters M, Ball D, Kim NH, Gomez EG, et al. Focal therapy compared to radical prostatectomy for non-metastatic prostate cancer: a propensity score-matched study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1º de junho de 2021;24(2):567–74.

91. van Son MJ, Peters M, Reddy D, Shah TT, Hosking-Jervis F, Robinson S, et al. Conventional radical versus focal treatment for localised prostate cancer: a propensity score weighted comparison of 6-year tumour control. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1º de dezembro de 2021;24(4):1120–8.
92. Reddy D, Dudderidge T, Shah T, McCracken S, Arya M, Fiorentino F, et al. Comparative healthcare research outcomes of novel Surgery in prostate cancer (IP4-CHRONOS): Pilot RCT assessing feasibility of randomization for focal therapy in localized prostate cancer. https://doi.org/101200/JCO20224016_suppl5086. 2 de junho de 2022;40(16_suppl):5086–5086.
93. Ganzer R, Robertson CN, Ward JF, Brown SCW, Conti GN, Murat FJ, et al. Correlation of prostate-specific antigen nadir and biochemical failure after high-intensity focused ultrasound of localized prostate cancer based on the Stuttgart failure criteria - analysis from the @-Registry. *BJU Int.* outubro de 2011;108(8 Pt 2).
94. Uchida T, Illing RO, Cathcart PJ, Emberton M. To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate? *BJU Int.* setembro de 2006;98(3):537–9.
95. Dellabella M, Branchi A, Di Rosa M, Pucci M, Gasparri L, Claudini R, et al. Oncological and functional outcome after partial prostate HIFU ablation with Focal-One®: a prospective single-center study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1º de dezembro de 2021;24(4):1189–97.
96. Bakavicius A, Sanchez-Salas R, Muttin F, Sivaraman A, Dell'Oglio P, Barret E, et al. Comprehensive Evaluation of Focal Therapy Complications in Prostate Cancer: A Standardized Methodology. *J Endourol.* 2019;33(7):509–15.
97. Byun SS, Jin N, Lee H. High Intensity Focused Ultrasound Ablation for Prostate Cancer: Whole Versus Partial Gland Ablation. *Clin Genitourin Cancer.* 1º de fevereiro de 2022;20(1):e39–44.
98. Netsch C, Pfeiffer D, Gross AJ. Development of bladder outlet obstruction after a single treatment of prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: experience with 226 patients. *J Endourol.* 1º de setembro de 2010;24(9):1399–403.
99. Cooperberg MR, Freedland SJ, Pasta DJ, Elkin EP, Presti JC, Amling CL, et al. Multiinstitutional validation of the UCSF cancer of the prostate risk assessment for prediction of recurrence after radical prostatectomy. *Cancer.* 15 de novembro de 2006;107(10):2384–91.

100. May M, Knoll N, Siegsmund M, Fahlenkamp D, Vogler H, Hoschke B, et al. Validity of the CAPRA score to predict biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy. Results from a european multicenter survey of 1,296 patients. *J Urol.* novembro de 2007;178(5):1957–62.
101. Zhao KH, Hernandez DJ, Han M, Humphreys EB, Mangold LA, Partin AW. External validation of University of California, San Francisco, Cancer of the Prostate Risk Assessment score. *Urology.* agosto de 2008;72(2):396–400.
102. Yoshida T, Nakayama M, Takeda K, Arai Y, Kakimoto KI, Nishimura K. External validation of the cancer of the prostate risk assessment score to predict biochemical relapse after radical prostatectomy for prostate cancer in Japanese patients. *Urol Int.* julho de 2012;89(1):45–51.
103. Tamblyn DJ, Chopra S, Yu C, Kattan MW, Pinnock C, Kopsaftis T. Comparative analysis of three risk assessment tools in Australian patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2011;108 Suppl 2(SUPPL.2):51–6.
104. Ishizaki F, Hoque A, Nishiyama T, Kawasaki T, Kasahara T, Hara N, et al. External validation of the UCSF-CAPRA (University of California, San Francisco, Cancer of the Prostate Risk Assessment) in Japanese patients receiving radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol.* novembro de 2011;41(11):1259–64.
105. Lughezzani G, Budäus L, Isbarn H, Sun M, Perrotte P, Haese A, et al. Head-to-head comparison of the three most commonly used preoperative models for prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol.* abril de 2010;57(4):562–8.
106. Delouya G, Krishnan V, Bahary JP, Larrivée S, Taussky D. Analysis of the Cancer of the Prostate Risk Assessment to predict for biochemical failure after external beam radiotherapy or prostate seed brachytherapy. *Urology.* 2014;84(3):629–33.
107. Krishnan V, Delouya G, Bahary JP, Larrivée S, Taussky D. The Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) score predicts biochemical recurrence in intermediate-risk prostate cancer treated with external beam radiotherapy (EBRT) dose escalation or low-dose rate (LDR) brachytherapy. *BJU Int.* 1º de dezembro de 2014;114(6):865–71.
108. Halverson S, Schipper M, Blas K, Lee V, Sabolch A, Olson K, et al. The Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) in patients treated with external beam radiation therapy: evaluation and optimization in patients at higher risk of relapse. *Radiother Oncol.* dezembro de 2011;101(3):513–20.

109. Budäus L, Isbarn H, Tennstedt P, Salomon G, Schlomm T, Steuber T, et al. Risk assessment of metastatic recurrence in patients with prostate cancer by using the Cancer of the Prostate Risk Assessment score: results from 2937 European patients. *BJU Int.* 2012;110(11):1714–20.
110. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis. *J Natl Cancer Inst.* junho de 2009;101(12):878–87.
111. Kuroiwa K, Shiraishi T, Naito S. Gleason score correlation between biopsy and prostatectomy specimens and prediction of high-grade Gleason patterns: significance of central pathologic review. *Urology.* fevereiro de 2011;77(2):407–11.
112. De Nunzio C, Pastore AL, Lombardo R, Simone G, Leonardo C, Mastroianni R, et al. The new Epstein gleason score classification significantly reduces upgrading in prostate cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 1º de junho de 2018;44(6):835–9.
113. Punwani S, Emberton M, Walkden M, Sohaib A, Freeman A, Ahmed H, et al. Prostatic cancer surveillance following whole-gland high-intensity focused ultrasound: comparison of MRI and prostate-specific antigen for detection of residual or recurrent disease. *Br J Radiol.* junho de 2012;85(1014):720–8.
114. Beckmann KR, Bangma CH, Helleman J, Bjartell A, Carroll PR, Morgan T, et al. Comparison of outcomes of different biopsy schedules among men on active surveillance for prostate cancer: An analysis of the G.A.P.3 global consortium database. *Prostate.* 1º de maio de 2022;82(7):876–9.

ANEXO 1 – APROVAÇÃO CEP

A.C. Camargo Cancer Center
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em reunião de **20/10/2020**, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de **08/09/2020**, **aprovaram** a realização do projeto nº. **2935/20** intitulado: **"UTILIZAÇÃO DO HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND (HIFU) PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO ONCOLÓGICO TERCIÁRIO LATINO-AMERICANO."**

Pesquisador Responsável: Stênio de Cássio Zequi
Aluno: Éder Silveira Brazão Júnior (Doutorado)

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 21 de outubro de 2020.

Atenciosamente,

Dra. Sandra Caires Serrano
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

ANEXO 2 – ARTIGO SUBMETIDO

O artigo “Medium-term Outcomes Following Whole and Partial Gland Ablation with High-intensity Focused Ultrasound for the Primary Treatment of Prostate Cancer: A Single-center Experience” descreve e analisa nossa coorte retrospectiva de pacientes submetidos a HIFU de glândula total e parcial. O artigo foi submetido à revista Journal of Endourology, em 28 de julho de 2024 aguardando revisão.

Journal of Endourology

JOURNAL OF ENDOUROLOGY

Journal of Endourology: <https://mc.manuscriptcentral.com/endourology>

Medium-term Outcomes Following Whole and Partial Gland Ablation with High-intensity Focused Ultrasound for the Primary Treatment of Prostate Cancer: A Single-center Experience

Journal:	Journal of Endourology
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Research
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Brazão Jr, Eder; A C Camargo Cancer Center, Urology Oliveira, Renato; Beneficencia Portuguesa de Sao Paulo, Surgical Oncology Zanotti, Rafael; A C Camargo Cancer Center, Urology Gomes, Daniel; A C Camargo Cancer Center, Urology Mourão, Thiago; A C Camargo Cancer Center, Urology Santos, Victor; A C Camargo Cancer Center, Urology da Silva, Cássia; A C Camargo Cancer Center, Urology Santana, Thiago; A C Camargo Cancer Center, Urology da Costa, Walter; A C Camargo Cancer Center, Urology Guimarães, Gustavo; Beneficencia Portuguesa de Sao Paulo, Surgical Oncology Zequi, Stênio; A C Camargo Cancer Center, Urology
Keyword:	Prostate Cancer, Image Guided Therapy
Manuscript Keywords (Search Terms):	prostatic neoplasm, high-intensity focused ultrasound ablation, treatment failure, adverse effects, prostate
Abstract:	Objectives: Our aim was to assess the oncologic and functional outcomes of primary treatment for non-metastatic prostate cancer using high-intensity focused ultrasound (HIFU). Patients and methods: Data from men treated with primary HIFU for prostate cancer at a single center between 2011 and 2019 were retrospectively reviewed. Patients with prostate-specific antigen (PSA) greater than 20ng/ml, positive nodes or metastasis at diagnosis, or follow-up of less than 6 months were excluded. Treatment failure was defined as local recurrence requiring salvage whole-gland or systemic treatment, metastasis, or cancer-specific death. Results: 253 patients were included, with a median follow-up of 47 months. Whole-gland HIFU (WG-HIFU) was performed in 90% of patients. Failure-free survival rates at 1, 3, and 5 years were 97%, 83%, and 74%, respectively. The 5-year failure-free survival rates were 93%, 74%, and 57% for the low-, intermediate-, and high-risk patients, respectively. No significant difference in failure-free survival was observed between partial gland HIFU (PG-HIFU) and WG-HIFU. The pad-free continence rate in patients who underwent PG-HIFU was 100%, significantly higher than the 83% for WG-HIFU. Approximately 90% of