



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

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - ÁREA DE ONCOLOGIA

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO NA SOBREVIDA GLOBAL DE
PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO
DE ACORDO COM ACESSO A TERAPIAS NO SISTEMA
PÚBLICO *VERSUS* PRIVADO**

AMANDA CAROLINE DE SOUZA COSTA

Dissertação apresentada à Fundação Antônio

Prudente para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Maria Nirvana da Cruz Formiga

São Paulo,

2021

**Costa, ACS. Avaliação do impacto na sobrevida global de pacientes com câncer de
próstata metastático de acordo com acesso a terapias no sistema público versus privado.**

São Paulo, 2021 [São Paulo: 2021. Dissertação de Mestrado Fundação Antônio Prudente]

FICHA CATALOGRÁFICA

Costa, ACS.

Avaliação do impacto na sobrevida global de pacientes com câncer de próstata metastático de acordo com acesso a terapias no sistema público versus privado. / Amanda Caroline de Souza Costa. – São Paulo, 2021.
43f.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Dra. Maria Nirvana da Cruz Formiga.

1. Câncer de Próstata Metastático. 2. Sobrevida Global. 3. Saúde Suplementar.

CDU 616

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me iluminar e dar coragem para seguir com este trabalho. À minha orientadora, Dra. Maria Nirvana Formiga, por ter aceito me orientar neste trabalho, por todo apoio, generosidade, amizade, por toda paciência dando-me a oportunidade de aprender a desenvolver junto à Instituição este projeto de pesquisa.

Aos membros da banca de acompanhamento e de qualificação, à Dra Maria Paula Curado Maria Paula Curado pelo apoio com a parte estatística. ao Dr. Stenio de Cássio Zequi pelo acompanhamento e ensinamentos durante a qualificação. Agradeço ao Dr. Caio Dabbous e à Dra Ana Lucíola Borges, residentes da Oncologia Clínica, por compartilharem seus conhecimentos e suporte com sugestões na elaboração desse trabalho.

À toda equipe da Pós Graduação do A.C.Camargo Cancer Center, desde os professores das disciplinas, a equipe administrativa, à equipe do CIPE, a Barbara e Janaína do Departamento Estatístico e à toda a Coordenação. Expresso minha gratidão por todo o auxílio prestado.

Agradeço ao meu noivo por todo apoio e incentivo, aos meus pais, meu irmão e a minha amiga Vanessa, por sempre acreditarem e me acompanharem durante a realização dos meus sonhos, sou grata por fazerem parte desta história.

RESUMO

Introdução: A neoplasia de próstata possui grande relevância na saúde da população, sendo o câncer com maior incidência em homens, e uma das principais causas de mortalidade por câncer entre os homens. Cerca de 70% dos brasileiros não têm acesso à assistência de saúde suplementar, o que afeta o diagnóstico precoce, o acesso a diferentes modalidades de terapias, e, conseqüentemente, a sobrevida dos pacientes tratados no sistema público. As novas terapias aprovadas nos últimos anos para câncer de próstata (CaP) metastático não foram ainda incorporadas no sistema público de saúde. **Objetivo:** Avaliar o impacto na sobrevida global de pacientes com CaP metastático tratados no sistema de saúde público *versus* saúde suplementar. **Pacientes e Métodos:** foram avaliados 213 pacientes com CaP metastático tratados no A. C. Camargo Cancer Center, através do Sistema Único de Saúde (SUS) ou saúde suplementar, no período de Janeiro de 2014 a Dezembro de 2018. Os dados foram avaliados pelos testes qui-quadrado, ou exato de *Fisher*, e o método de *Kaplan–Meier*, para calcular as curvas de sobrevida. A análise multivariada para a sobrevida global foi realizada, com o objetivo de ajustar o tipo de cobertura de saúde para outros fatores prognósticos clínicos. **Resultados:** Dos 213 pacientes incluídos, 147 (69%) foram tratados no sistema suplementar e 66 (31%) no SUS. Entre os dois grupos, houve diferença na idade mediana ao diagnóstico, sendo de 63,4 anos no sistema suplementar, e de 67,2 anos no SUS ($p=0.027$). Entre os dois grupos não houve diferença na performance *status* -ECOG 0-1 *versus* ECOG 2-4 ($p=0.695$). Os pacientes do SUS tiveram acesso a menor número linhas de tratamento, com média de 2,59 *versus* 3,04 linhas no sistema suplementar ($p=0.024$). Houve maior sobrevida para os pacientes do sistema suplementar, com mediana de 115 meses; e 78 meses para os pacientes do SUS ($p=0.009$). Na análise multivariada, pacientes do sistema público tiveram 66% maior chance de óbito do que os pacientes do sistema suplementar. **Conclusão:** nossos dados demonstraram que os pacientes do SUS tiveram acesso a menos linhas de terapia no CaP metastático e apresentaram uma sobrevida mediana inferior comparado aos pacientes do sistema de saúde suplementar.

Palavras-chave: 1. câncer de próstata metastático. 2. sobrevida global. 3. saúde suplementar
Costa, ACS. **Assessment of the impact on overall survival of patients with metastatic prostate cancer according to access to therapies in the public *versus* private system.**

São Paulo, 2021 [São Paulo: 2021. Dissertação de Mestrado Fundação Antônio Prudente]

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer (PCa) is an important health public topic. It is the most common type of cancer in men (excluding non-melanoma skin cancer) and one of the main causes of cancer mortality among men in the world. Around 70% of Brazilians do not have health insurance, consequently the access to diagnosis and treatment is heterogeneous between Unified Health System (SUS), the public system, and private system, contributing to distinct patterns in cancer mortality. Besides that recent approved therapies for metastatic PCa have not been incorporated into the SUS. **Objective:** To evaluate the impact on the overall survival of metastatic PCa patients according to treatment assistance by public or private health system. **Patients and Methods:** 213 patients with metastatic PCa treated at the A.C. Camargo Cancer Center by SUS or private system, from January 2014 to December 2018, were analyzed. The data were evaluated using the chi-square tests, or Fischer's exact, and the Kaplan – Meier method, to calculate survival curves. The multivariate analysis for overall survival was performed, with the aim of adjusting the type of health assistance for other clinical prognostic factors. **Results:** 213 patients have been included, 147 (69%) from the private system and 66 (31 %) patients from SUS, with a difference in the median age at diagnosis: 63.4 years for private patients and 67.2 years for SUS ($p = 0.027$). No differences in performance status was observed -ECOG 0-1 versus ECOG 2-4 ($p = 0.695$). SUS patients had access to fewer treatment lines: 2.59 lines versus 3.04 lines in the private system ($p = 0.024$). Our data revealed longer median survival for private patients (115 months versus 78 months for SUS patients, ($p = 0.009$). In the multivariate analysis, the data showed that patients in the public system have 66% higher risk of death than patients in the private system. **Conclusion:** our data demonstrate that SUS patients have access to less lines of therapy in metastatic prostate cancer, reflecting in shorter median survival compared to patients treated in private system.

Key words: metastatic prostate cancer, overall survival, healthcare coverage.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Graduação Histológica do Câncer de Próstata	10
Tabela 3- Câncer de próstata metastático sensível à castração – (CPSC)	22
Tabela 4- Câncer de próstata metastático resistente à castração – (CPRCm)	22
Tabela 5- Terapias para Câncer de Próstata Metastático	23
Tabela 6 - Ficha de coleta de dados	26
Tabela 7- Características Clínicas dos Pacientes	30
Tabela 8- Probabilidade de Sobrevida – Pacientes SUS.....	32
Tabela 9- Probabilidade de Sobrevida em anos –Saúde Suplementar.....	34
Tabela 10 - Medicamentos 1ª Linha	36
Tabela 11 - Medicamentos 2ª Linha	37
Tabela 12 - Medicamentos 3ª Linha	38
Tabela 13 - Medicamentos 4ª Linha	39
Tabela 14 - Análise univariada e multivariada para sobrevida global.....	40
Tabela 15 - Cronograma	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma*	8
Figura 2- Localização anatômica da próstata	9
Figura 3- Tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração	15
Figura 4 - Escala de Performance: ECOG	28
Figura 5 – Sobrevida Global - SUS.....	32
Figura 6 – PSA ao diagnóstico da doença metastática - SUS	33
Figura 7 – Sobrevida Global - SUPLEMENTAR.....	34
Figura 8 –Sobrevida em meses pacientes da Saúde Suplementar de acordo com Gleason.....	35
Figura 9 - Curva de Sobrevida Global por tipo de cobertura de saúde (suplementar <i>versus</i> público)	36
Figura 10 - Sobrevida Global de acordo com número de linhas de tratamento	39

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	8
1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE PRÓSTATA	8
1.2 FISIOLOGIA DA PRÓSTATA.....	9
1.3 SINAIS E SINTOMAS DO CÂNCER DE PRÓSTATA (CaP)	10
1.4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA (CaP)	10
1.5 TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA (CaP)	13
1.5.1 TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA.....	13
1.5.2 TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO- FASE SENSÍVEL À CASTRAÇÃO (CPSCm)	14
1.5.3 – TRATAMENTO CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO – FASE RESISTENTE À CASTRAÇÃO (CPRCm)	17
2. JUSTIFICATIVA.....	24
3. OBJETIVOS.....	24
3.1 OBJETIVOS GERAIS	24
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
4. ASPECTOS ÉTICOS	25
5. PACIENTES E MÉTODOS.....	25
5.1. DESENHO DO ESTUDO.....	25
5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	25
5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	25
5.4. INFORMAÇÕES COLETADAS	26
6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
7. RESULTADOS.....	29
8. DISCUSSÃO.....	40
9. CONCLUSÃO	45
10. CRONOGRAMA.....	45
12. REFERÊNCIAS.....	46
Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do CEP	50

1.INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Estimativas mundiais apontam o câncer de próstata (CaP) como sendo o segundo tipo mais frequente em homens, com cerca de 1.276.106 milhões de casos novos em 2018, sendo a segunda principal causa de morte em homens por câncer¹. O CaP é considerado a segunda neoplasia mais frequente na população masculina. Em 2018, cerca de 358.989 mortes foram identificadas no mundo por câncer de próstata¹.

Figura 1- Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%			Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

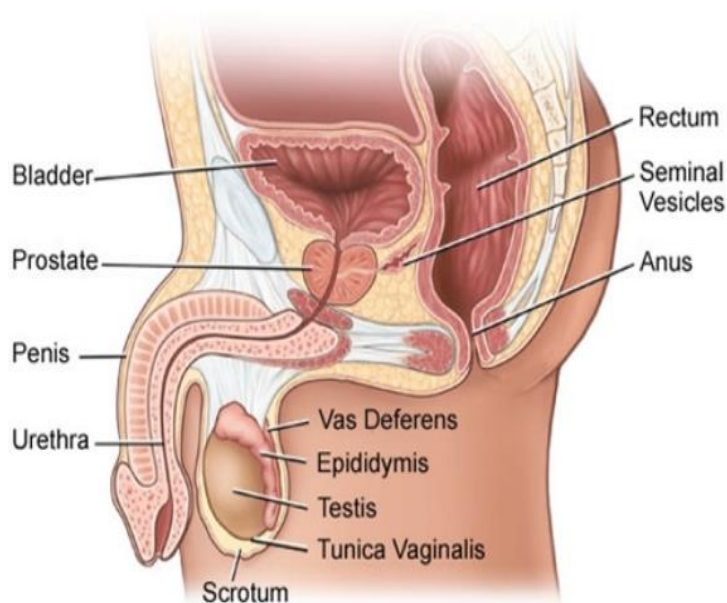
Fonte: ².

Excluindo os tumores de pele não-melanoma, o câncer de próstata ocupa a primeira posição no país em todas as regiões brasileiras, com um risco estimado de 72,35/100 mil na Região Nordeste; de 65,29/100 mil na Região Centro-Oeste; de 63,94/100 mil na Região Sudeste; de 62,00/100 mil na Região Sul; e de 29,39/100 mil na Região Norte². No Brasil, estimam-se 65.840 casos novos de câncer de próstata para cada ano do triênio 2020-2022. Esse valor corresponde a uma incidência estimada de 62,95 casos novos a cada 100 mil homens. Entre os fatores de risco para câncer de próstata, o principal é a idade, e sua incidência aumenta significativamente a partir dos 50 anos, seguido de dieta, história familiar, pai ou irmão com câncer de próstata antes dos 60 anos, podendo refletir tantos fatores genéticos (hereditários), estilo de vida ou raça negra². Outro fator que explica um aumento na incidência de câncer de próstata é aumento da expectativa de vida da população masculina nas últimas décadas¹.

1.2 FISIOLOGIA DA PRÓSTATA

O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) é fundamental para produção de testosterona e é o principal alvo de tratamento no câncer de próstata metastático. Os hormônios androgênicos são responsáveis pela manutenção e função da glândula prostática em resposta a uma cascata de reações hormonais. O hipotálamo é responsável por secretar o hormônio liberador de gonadotropina (GnRH), que estimula a hipófise a sintetizar e secretar o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo estimulante (FSH). As células testiculares de Leydig são estimuladas pelo LH a produzir e secretar a testosterona. Vários estudos demonstram que a testosterona age diretamente no crescimento de células tumorais prostáticas³.

Figura 2- Localização anatômica da próstata



Fonte: Adaptado de ³.

Os pacientes com câncer de próstata podem ser assintomáticos no início da doença, sendo mais frequente os sintomas quando a doença está mais avançada, quando estes impactam a qualidade de vida do paciente: obstrução urinária, dor óssea, perda ponderal.

1.3 SINAIS E SINTOMAS DO CÂNCER DE PRÓSTATA (CaP)

A fase inicial da doença pode ser silenciosa, sem manifestações clínicas de sintomas. Quando os pacientes apresentam sintomas nessa fase, geralmente são o aumento da frequência urinária e dificuldade miccional. Na fase mais avançada da doença, o paciente pode apresentar quadro de dor devido a lesões ósseas secundárias e sintomas urinários obstrutivos⁴.

1.4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA (CaP)

O diagnóstico do câncer de próstata (CaP) é realizado por meio da dosagem sérica de PSA (dosagem do antígeno prostático específico), exame de toque digital da glândula, ultrassonografia transretal e biópsia para confirmação histopatológica. A classificação do padrão histopatológico do adenocarcinoma de próstata é realizada através da classificação de Gleason, calculada pela avaliação do aspecto glândulas (desarranjo tecidual), sendo o resultado da soma da graduação mais prevalente e o segundo, o aspecto mais prevalente. O escore de Gleason 6 (3 + 3) é o menor relatado, embora a escala tenha sido historicamente criada de 2 a 10⁵. Recentemente, utiliza-se mais a classificação prognóstica da ISUP (*International Society of Urological Pathology*) para determinar o grau do tumor. A classificação da ISUP inclui: grupo 1 ($\leq$ escore de Gleason 6), grupo 2 (escore de Gleason 3 + 4 = 7), grupo 3 (Escore de Gleason 4 + 3 = 7), grupo 4 (escore de Gleason 4 + 4 = 8, 3 + 5 = 8, 5 + 3 = 8) e grupo 5 (escore de Gleason 9-10). O sistema ISUP, que agora começa com o grupo 1, reflete com mais precisão e mais claramente os tumores biologicamente. Por exemplo, a soma de Gleason 7 não é claramente homogênea em morfologia ou comportamento biológico, pois 3 + 4 = 7 (grupo 2 ISUP) tem um prognóstico muito melhor do que 4 + 3 = 7 (grupo 3 ISUP).

Tabela 1- Graduação Histológica do Câncer de Próstata

	GLEASON	PADRÃO GLEASON
1	≤ 6	$\leq 3+3$
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 e 10	4+5, 5+4, 5+5

Fonte: ⁶.

Por consenso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e Sociedade Brasileira de Urologia, alguns exames complementares fazem parte do estadiamento do câncer de próstata, para avaliar a extensão da doença, como ressonância magnética ou tomografia computadorizada de abdome e pelve, tomografia computadorizada de tórax e cintilografia óssea. O exame de PET/CT com ⁶⁸Gálio-PSMA (antígeno de membrana prostático específico) não é utilizado de rotina no estadiamento, mas é um exame de alta sensibilidade e especificidade que quando disponível, pode ser usado para avaliação da presença doença metastática mesmo com níveis de PSA baixo⁷. O estadiamento segue o sistema de TNM (tumor, linfonodo e metástase à distância). A classificação TNM foi atualizada em 2017, na oitava edição do *American Staging Committee on Cancer (AJCC)*⁶. Nessa edição TNM, recomenda-se que tanto o escore de Gleason quanto a classificação prognóstica da ISUP (*International Society of Urological Pathology*) sejam usados para determinar o grau do tumor. Pela classificação da ISUP, há uma divisão entre os tumores Gleason 7 que podem ter implicações nas estratégias de tratamento, em particular para os pacientes candidatos à radioterapia. Os tumores Gleason 8 a 10 foram frequentemente considerados como uma categoria de doença de alto risco; no entanto, as evidências também indicam que os tumores de Gleason 8 (grupo 4) devem ser separados dos tumores de Gleason 9 e 10 (grupo 5), com base no valor prognóstico substancialmente diferente⁸. O tratamento do câncer de próstata é multifatorial, variando de acordo com o estadiamento e condições clínicas do paciente, podendo ser usada a Cirurgia, Radioterapia, Quimioterapia, bloqueio hormonal e outros.

Para fins didáticos, pode-se dividir o tratamento em Doença localizada/localmente avançada, Recorrência bioquímica após tratamento local, Doença metastática sensível à castração e Doença metastática resistente à castração. Para pacientes com doença localizada de baixo risco (grupo 1-Gleason 6) pode-se discutir, ainda, vigilância ativa como opção terapêutica. De uma forma geral, o tratamento da doença localizada envolve cirurgia (prostatectomia radical), algumas vezes seguida de radioterapia adjuvante ou radioterapia definitiva concomitante ao bloqueio androgênico central⁹. Outro tipo de tratamento que pode ser empregado na doença inicial é o HIFU - Ultrassom focalizado (feixes de ultrassom incidem em um único ponto) de alta intensidade¹⁰.

Para pacientes que apresentam recidiva bioquímica do câncer de próstata após tratamento local do tumor primário, algumas abordagens terapêuticas podem ser empregadas como radioterapia de resgate (RT), associada ou não a bloqueio androgênico central, em

pacientes que se submeteram à prostatectomia radical como tratamento inicial, prostatectomia radical (PR) de resgate, em casos selecionados, ou bloqueio androgênico isolado. A recidiva bioquímica é caracterizada por elevações progressivas do antígeno específico da próstata (PSA) sem evidência de metástases nos exames de imagens convencionais¹¹.

Tabela 2- Estadiamento TNM AJCC – 8ª EDIÇÃO

T Categoria	critério T
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidências de tumor primário
T1	tumor clinicamente inaparente que não é palpável
T1a	Achado histológico incidental de tumor em 5% ou menos do tecido ressecado
T1b	Achado histológico incidental em mais de 5% ou menos do tecido ressecado
T1c	tumor identificado por biópsia encontrado em um ou ambos os lados, mas não palpável
T2	O tumor é palpável e confinado à próstata
T2a	O tumor envolve metade de um dos lados ou menos
T2b	O tumor envolve mais da metade de um lado ou menos
T2c	O tumor envolve ambos os lados
T3	tumor extraprostático que não se fixa ou não invade estruturas adjacentes
T3a	Extensão do tumor extraprostático (unilateral ou bilateral)
T3b	Tumor invade vesículas seminais
T4	tumor é fixo ou invade estruturas adjacentes que não sejam vesículas seminais, como esfíncter externo, reto, bexiga, músculos elevadores ou paredes pélvicas
N	critério N
NX	linfonodos regionais não são avaliados
N0	Sem linfonodo regional positivo
N1	metastases em linfonodos regionais
M	critério M
M0	sem metástase à distância
M1	metástase à distância

M1a	linfonodos não regionais
M1b	Ossos
M1c	Outros sítios

Fonte: ⁶

1.5 TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA (CaP)

Para fins didáticos, pode-se dividir o tratamento em Doença localizada/localmente avançada; tratamento da recorrência bioquímica após tratamento local, da doença não metastática resistente à castração, da doença metastática sensível à castração e da doença metastática resistente à castração. Para pacientes com doença localizada de baixo risco (grupo 1-Gleason 6), pode-se discutir ainda vigilância ativa como opção terapêutica. De uma forma geral, o tratamento da doença localizada envolve cirurgia (prostatectomia radical), algumas vezes seguida de radioterapia adjuvante ou radioterapia definitiva concomitante ao bloqueio androgênico central⁹. Outro tipo de tratamento que pode ser empregado na doença inicial é tratamento ablativo, como por exemplo o HIFU - Ultrassom focalizado (feixes de ultrassom incidem em um único ponto) de alta intensidade¹⁰.

Para pacientes que apresentam recidiva bioquímica do câncer de próstata após tratamento local do tumor primário, algumas abordagens terapêuticas podem ser empregadas como radioterapia de resgate (RT) associada ou não a bloqueio androgênico central, em pacientes que se submeteram à prostatectomia radical como tratamento inicial, prostatectomia radical (PR) de resgate, em casos selecionados, ou bloqueio androgênico isolado. A recidiva bioquímica é caracterizada por elevações progressivas do antígeno específico da próstata (PSA) sem evidência de metástases nos exames de imagens convencionais¹¹.

1.5.1 TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA

A doença progride em uma parcela dos pacientes e a progressão está associada com aumentos de níveis de PSA, que sugere atividade dos receptores androgênicos, devido à proliferação de células epiteliais luminiais. A progressão do CaP após uma terapia local ou sistêmica é multifatorial, e as células metastáticas podem ser resistentes *de novo* por possuírem características intrínsecas (consideradas subpopulações celulares dentro de um tumor) ou por adquirir resistência induzida por terapia de privação de androgênica.

A metástase do câncer de próstata está principalmente associada com disseminação linfática para linfonodos loco-regionais e ou disseminação hematogênica e direcionamento ao estroma da medula óssea, predominantemente no esqueleto axial e, em casos mais raros, a locais viscerais distantes sendo associado a uma maior mortalidade por câncer de próstata¹².

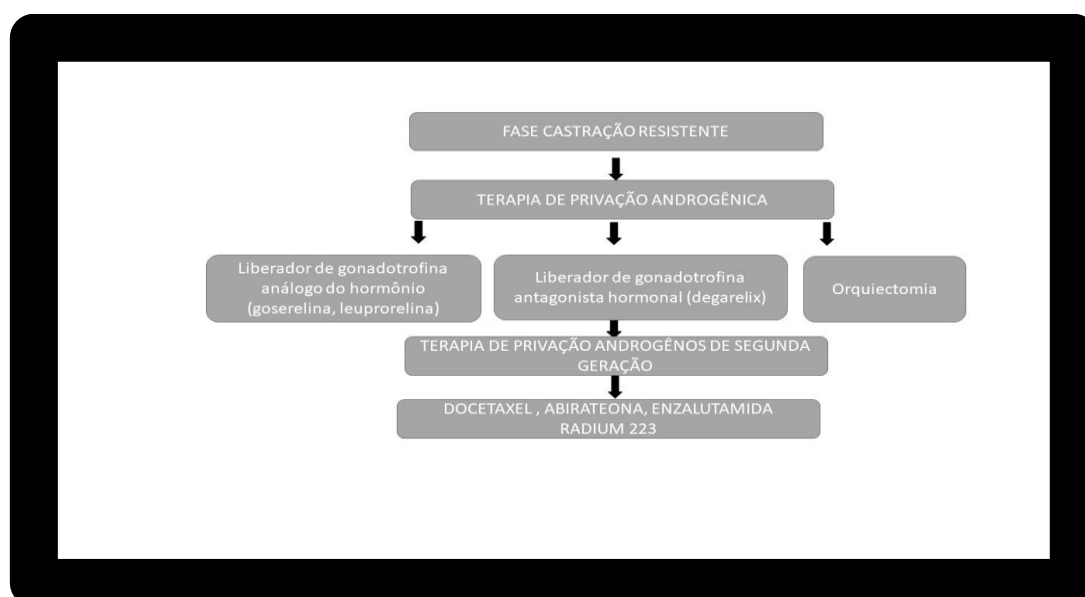
Sendo assim, os principais sítios de metástases são os ossos e linfonodos, sendo aproximadamente 25% das metástases ósseas sintomáticas. Habitualmente, 50% da densidade óssea acaba sendo substituída por tumor antes que a metástase possa ser detectada por métodos de imagem padrão⁵. O tratamento indicado para os pacientes com doença metastática é o tratamento sistêmico, inicialmente através da castração cirúrgica ou castração medicamentosa e associada a drogas anti-androgênicas, ou quimioterapia. Para o tratamento cirúrgico, o procedimento adotado é a orquiectomia bilateral, mas, se a opção escolhida for a castração química (medicamentosa), o tratamento se baseará na utilização dos análogos do GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) e os antiandrogênicos¹². O CaP metastático pode ser precedido de uma fase de recidiva bioquímica (onde temos apenas elevação do PSA sem detecção de metástase nas imagens convencionais) nos casos submetidos ao tratamento inicial do tumor primário. O CP também pode se apresentar como uma doença metastática já ao diagnóstico. A fase de recidiva bioquímica é tratada com bloqueio androgênico central e pode levar em média até três anos para se tornar resistente à castração e/ou aparecerem metástases nas imagens convencionais¹³. Se o paciente realizou cirurgia como tratamento inicial e teve uma progressão bioquímica, muitas vezes pode ser realizada radioterapia de resgate associado a bloqueio androgênico central ou prostatectomia radical de resgate se tratamento inicial foi radioterapia.

O acompanhamento do PSA deve ser utilizado para avaliar a resposta ao tratamento com agentes hormonais, e quimioterapia na doença metastática, associado a exames regulares de imagem e avaliação clínica (incluindo avaliação clínica dos sintomas dos pacientes). De acordo com consenso da Sociedade Brasileira de Urologia, pacientes com progressão bioquímica e cintilografia óssea negativa e tomografia computadorizada sem lesões, outros métodos de diagnóstico devem ser utilizados como ressonância magnética do esqueleto axial e PET- PSMA com Gálio68⁷.

1.5.2 TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO- FASE SENSÍVEL À CASTRAÇÃO (CPSCm)

A terapia de privação androgênica é considerada padrão ouro no tratamento do câncer de próstata metastático e se baseia em reduzir a estimulação das células neoplásicas a partir da inibição central ou local da produção de testosterona, diminuindo os níveis de andrógenos no sangue, levando à uma castração química, ou cirúrgica com níveis séricos de testosterona abaixo de 50 ng/dL. Entretanto, após a média de período de 18 meses a 30 meses, as células neoplásicas podem se tornar resistentes à terapêutica hormonal inicial (câncer de próstata resistente à castração). Em casos muito agressivos, pode se dar a apresentação ou em poucos meses¹⁴. A castração cirúrgica, orquiectomia bilateral, é utilizada se uma redução muito rápida na testosterona se faz necessária ou na indisponibilidade de manter as injeções frequentes de bloqueio androgênico. A terapêutica de redução nos níveis de testosterona é alcançada desde o primeiro dia com a castração cirúrgica. No entanto, a orquiectomia torna-se menos relevante após a introdução de castração química por ser definitiva, não permitindo, portanto, intermitência do tratamento para minimizar os efeitos colaterais¹³. A castração química com análogos de hormônio liberador de gonadotrofina (LHRH) - goserelina, triptorelina, leuprorrelina (Zoladex, Eligard, Lupron)– é o tratamento sistêmico mais utilizado em primeira linha¹³. Pode também ser feito o bloqueio androgênico central com antagonistas LHRH. Estes se ligam competitivamente aos receptores de GnRH na glândula pituitária, levando a uma redução imediata dos níveis de LH e testosterona, sem provocar aumento de LH ou testosterona, como o acetato de Degarelix (Firmagon), que é administrado em aplicações mensais¹⁵.

Figura 3- Tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração



Fonte: Adaptado de ¹³.

Os análogos LHRH levam ao aumento inicial dos níveis de testosterona antes de levar à diminuição de produção de testosterona por *feedback* negativo, o que pode causar uma exacerbação aguda da condição clínica, conhecida como reação de *flare*. Isto é preocupante, particularmente em casos de metástases ósseas generalizadas, pelo risco de fratura ou compressão medular ou quando tem tumor primário não operado pelo risco de obstrução do trato urinário. Uma queda na testosterona sérica para o nível de castração (<50 ng/dL) é primeiro alcançado após 2 - 4 semanas. Durante este período, os anti-androgênicos periféricos devem ser utilizados para neutralizar o efeito *flare*. Os anti-androgênicos periféricos inibem a captação da testosterona e dihidrotestosterona pelos receptores de andrógeno e a ligação do andrógeno no núcleo celular. Eles são não-esteroidais (bicalutamida, flutamida e nilutamida) ou esteroideal (ciproterona).

O bloqueio androgênico total (central + periférico) não é utilizado na prática atual de rotina, uma vez que os estudos não mostraram claro benefício em sobrevida global e sobrevida livre de recidiva, mas sim uma maior toxicidade e menor aderência ao tratamento. Outra classe de medicamentos utilizada para a castração são os antagonistas LHRH como o Degarelix, que inibem LHRH receptores, levando a uma diminuição rápida do LH, níveis de FSH e testosterona, sem o *flare* associado aos agonistas LHRH e sendo menos relacionados a eventos adversos cardiovasculares, porém, está associado a reações alérgicas (liberação de histamina), por ser um medicamento de administração mensal (menos conveniente), é menos utilizado na prática clínica¹⁶.

O tratamento do CaP metastático sensível à castração sofreu algumas modificações nos últimos anos com resultados de novos estudos, com uso precoce de quimioterapia ou dos hormônios de nova geração (abiraterona, enzalutamida e apalutamida) já no momento da fase castração sensível. Antes só havia evidência para iniciar quimioterapia ou hormônios de nova geração após o tumor se tornar castração resistente. O uso precoce docetaxel (Taxotere) em combinação com terapia de deprivação androgênica na castração fase sensível mostrou aumento da sobrevida em pacientes com câncer de próstata metastático em comparação com a terapia de privação androgênica isolada, com um aumento de 13.6 meses em sobrevida nos pacientes com doença metastática classificada de alto volume (metástase visceral e/ou 4 ou mais lesões ósseas, sendo pelo menos uma em esqueleto apendicular)^{13, 17}.

Dois grandes estudos mostraram posteriormente benefício da Abiraterona nesta fase de castração sensível, associada à terapia de deprivação androgênica. O LATITUDE *trial* mostrou benefício de sobrevida global em associar de início a Abiraterona nos pacientes com

doença de alto risco (Gleason ≥ 8 , presença de metástase visceral, ≥ 3 lesões ósseas) e STAMPEDE *trial* que mostra benefício em sobrevida nos tumores metastáticos^{18, 19}. O estudo TITAN avaliou a adição da apalutamida ao bloqueio androgênico central em 525 pacientes como tratamento de primeira linha do câncer de próstata metastático sensível à castração. O tratamento com apalutamida foi associado ao benefício em sobrevida livre de progressão radiográfica (HR=0,48; $p < 0,001$), além de uma redução de 33% no risco relativo de óbito (HR=0,67; $p = 0,005$), quando comparados a terapia de supressão androgênica isolada²⁰.

A Enzalutamida também foi recentemente aprovada no cenário de câncer de próstata castração sensível, pelo benefício mostrado por dois estudos: ARCHES e ENZAMET. No estudo ENZAMET a associação da enzalutamida à terapia de privação androgênia em 1.125 pacientes com CaP sensível à castração, demonstrando ganho em sobrevida global, com redução do risco de óbito de 34%. Neste estudo associado de quimioterapia à enzalutamida e ao bloqueio androgênico central não acrescentou benefício²¹. No estudo ARCHES, a enzalutamida associada a ADT em pacientes com CP sensível à castração também demonstrou aumento do risco de progressão radiográfica comparado ao ADT isolado²².

1.5.3 – TRATAMENTO CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO – FASE RESISTENTE À CASTRAÇÃO (CPRCm)

Em determinada fase da doença, as células neoplásicas são estimuladas por níveis mínimos de androgênio no sangue, produzidos pelas glândulas suprarrenais e até mesmo pode haver o crescimento independentemente da estimulação androgênica. Esta fase de resistência à castração e é caracterizada pelo aumento progressivo no nível de PSA, mesmo com testosterona sérica em níveis de castração ($< 50\text{ng/dL}$)⁷.

O tratamento padrão para mCRPC era docetaxel mais prednisona, com base no ganho em sobrevida geral em comparação com mitoxantrona mais prednisona no estudo TAX-327. Por quase uma década, o docetaxel permaneceu como único tratamento padrão de primeira linha com ganho de sobrevida, até que vieram estudos com novos anti-androgênicos de nova geração (Enzalutamida e Abiraterona)²³.

Dois tipos de quimioterapia (docetaxel, cabazitaxel), duas terapias hormonais de segunda geração (Enzalutamida, Abiraterona) e um radiofármaco (radium 223) provaram ser eficazes como tratamentos nesta fase da doença. Nos Estados Unidos (EUA), há também disponibilidade da vacina Sipuleucel-T como terapia nesta fase da doença¹³. O docetaxel e abiraterona foram aprovados para pacientes da rede pública no Brasil. Os estudos

demonstraram um benefício de sobrevida global nos pacientes que receberam docetaxel além da terapia de privação androgênica, na fase resistente à castração, comparado à quimioterapia com Mitoxantrona. O docetaxel foi a primeira droga modificadora de sobrevida global no câncer de próstata metastático resistente à castração²³. A abiraterona foi incorporada pelo Ministério da Saúde através da portaria MS-SCTIE nº38/19, para o CPRCm de pacientes com uso prévio de quimioterapia.

O Cabazitaxel, também um quimioterápico da classe dos taxanos, semissintético, foi aprovado após dados de estudo Fase III (estudo TROPIC) em pacientes com progressão de doença após docetaxel, que demonstrou uma redução de 30% no risco de morte com maior sobrevida de 12,7 para 15,1 meses para o cabazitaxel, em comparação à mitoxantrona²⁴. No entanto, esta droga ainda não foi aprovada para uso no Sistema Único de Saúde no Brasil. O cabazitaxel é aprovado após progressão de doença, posterior ao uso de docetaxel. O estudo que comparou cabazitaxel *versus* docetaxel em primeira linha de terapia da doença metastática não mostrou cabazitaxel ser superior²⁵.

Além de quimioterapia com docetaxel, seguido de cabazitaxel em segunda linha, anti-androgênicos de nova geração, como Abiraterona e Enzalutamida proporcionam a uma sobrevida substancialmente prolongada e com aumento de taxas de resposta, confirmados por estudos fase III randomizado, controlada por placebo, em pacientes com mCRPC pré-tratado com docetaxel (COU-AA-301 *trial* e AFFIRM *trial*) e em pacientes com mCRPC virgem de quimioterapia (COU-AA-302 *trial* e PREVAIL *trial*), e essas drogas desde então opções de tratamento pré ou pós docetaxel²⁵.

O Acetato de Abiraterona age inibindo a biossíntese androgênica de maneira seletiva, bloqueando o citocromo P450 C17 (CYP17) e, conseqüentemente, promove inibição da conversão do colesterol em testosterona e dihidrotestosterona nas células tumorais, nas adrenais e nos testículos²⁵. Após ter evidenciado atividade antitumoral e declínio do PSA sérico em estudos de fase I e II, o acetato de Abiraterona foi avaliado num estudo de fase III (COU-AA-301) em pacientes com câncer de próstata resistente à castração e com progressão da doença após quimioterapia com Docetaxel. Os resultados foram favoráveis ao grupo tratado com Abiraterona combinado com prednisona em sobrevida global, melhoria da dor e prevenção de eventos ósseos. Os efeitos adversos descritos consistiram principalmente em sintomas relacionados com o excesso de mineralocorticóides (hipertensão, hipocalemia e edema), que podem ser controlados usando corticóides em doses baixas ou um antagonista da aldosterona, e elevação de parâmetros séricos de função hepática²⁴.

A Apalutamida é um antagonista oral estruturalmente relacionado à Enzalutamida, que recentemente ganhou aprovação para CaP não-metastático resistente à castração, conferindo 24 meses de ganho de sobrevida em comparação ao placebo, também benefício atual em CaP sensível à castração metastático. A Darolutamida é um antagonista oral competitivo de segunda geração com uma nova estrutura química. Droga também aprovada com benefício em pacientes com CaP não-metastático resistente à castração¹⁸.

O Acetato de Abiraterona é outro que foi avaliado em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, assintomáticos ou minimamente sintomáticos, sem tratamento prévio com quimioterapia, em um estudo de fase III (COU-AA-302). Os resultados mostraram melhora para Abiraterona em termos de sobrevida global, e adiando necessidade de quimioterapia²⁶. Outro hormônio de nova geração, Enzalutamida, pertencente a classe de antagonista de receptor androgênico, também foi aprovada na doença metastática resistente à castração tanto no cenário pós progressão ao docetaxel quanto pré docetaxel. A Enzalutamida é muito mais potente que os anti-androgênicos periféricos de primeira geração, por inibir não apenas a ligação do andrógeno ao seu receptor, mas também inibir a migração do receptor de andrógeno (AR) do núcleo para a membrana e a transcrição do gene do AR. O estudo fase III (AFFIRM *trial*), demonstrou aumento na sobrevida global nos pacientes tratados com Enzalutamida após progressão com docetaxel comparado com placebo²⁷ e o estudo PREVAIL mostrou benefício nos pacientes antes do uso do docetaxel²⁸.

O cloreto de rádioio-223 é um agente terapêutico emissor de partículas Alfa de alta energia, resultando em um efeito antitumoral localizado nas metástases ósseas, levando à toxicidade mínima à medula óssea normal, devido ao pequeno diâmetro de atuação do raio. Essa classe de medicamento é indicada para o câncer de próstata metastático exclusivamente para ossos, resistente à castração, sintomático, pré ou pós uso de docetaxel. O estudo ALSYMPCA fase III demonstrou ganho de sobrevida global do radiofármaco comparado com placebo (14 *versus* 11,2 meses)²⁹.

O Sipuleucel-T é uma imunoterapia celular autóloga fabricada a partir de células apresentadoras de antígenos preparadas para reconhecer a fosfatase ácida prostática. Foi aprovado pelo FDA, nos EUA, para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração assintomáticos ou minimamente sintomáticos, depois de ter comprovado benefício em sobrevida em estudo fase III. No entanto, pela metodologia complexa, não é aprovada em outros países³⁰. Imunoterapia com inibidores de *checkpoints* tem evidência para uso em câncer de próstata metastático em linhas posteriores, como o Pembrolizumabe, um anti-PD1 que pode ser usado quando o tumor apresenta instabilidade de microsatélites alta (MSI-H),

ou deficiência de proteínas de reparo avaliada por imunohistoquímica do tumor. Entretanto, no Brasil essa indicação não é aprovada em bula³¹.

Recentemente, tivemos no Brasil a aprovação da terapia com Olaparibe, um inibidor da enzima PARP (*Poly ADP-ribosepolymerase*), para câncer de próstata metastático resistente à castração que apresenta mutação somática ou germinativa nos genes *BRCA1*, *BRCA2* ou *ATM*. Novamente essa terapia não está disponível na rede pública²⁴.

As opções terapêuticas são limitadas para, aproximadamente, 75% da população brasileira que não tem saúde suplementar e depende exclusivamente do SUS para tratamento.

Um estudo realizado nos EUA analisou dados do SEER (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results*), que fornece uma amostra de base populacional, representando cerca de 26% da população dos EUA. Foram avaliados pacientes diagnosticados com câncer de próstata, ovário, pâncreas, pulmão, colorretal e mama, de 2007 a 2010, quanto à mortalidade câncer-específica e cobertura de seguro de saúde. O estudo demonstrou que a ausência de seguro de saúde foi associada com maior mortalidade câncer-específica em todos os tipos de tumores ($p < 0.01$), porém, a magnitude de diferença de mortalidade entre cobertura de seguro de saúde ou não varia de acordo com tipo de tumor. E quando a mortalidade é ajustada para estado clínico e tratamento realizado, o benefício do seguro de saúde é menor, reforçando a hipótese de que pacientes com cobertura de seguro de saúde têm mortalidade câncer-específica menor porque apresentam mais tumores diagnosticados em estágios precoces, onde é maior a chance de cura³². Diante disso, fica evidente a necessidade de se utilizar estratégias para analisar o impacto do acesso a terapias na sobrevida global de pacientes do sistema suplementar em comparação aos pacientes provenientes do sistema público de saúde. O sistema de saúde brasileiro é formado pelo sistema público e suplementar. O público, com serviços financiados e prestados pelo Estado, incluindo-se os serviços próprios das forças armadas. Suplementar, financiado por sistemas de reembolso, que podem ser recursos públicos e privados. Seguros privados que são custeados pelos consumidores ou empregador³³.

O SUS foi criado em 1988 pela Constituição Federal Brasileira, que determinou que é dever do Estado garantir saúde a toda a população brasileira. Em 1990, o Congresso Nacional aprovou a Lei Orgânica da Saúde, partir deste momento, a população brasileira passou a ter direito à saúde universal e gratuita. Foi estabelecido a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS - Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde responsável por tomar as decisões do âmbito da saúde pública e suplementar. Esse processo contempla as tecnologias de saúde definidas como a processos de avaliação, incorporação,

disseminação, uso e exclusão de tecnologias no sistema de saúde, envolve o processo de aprovação regulatória de medicamentos e incorporação de tecnologias no SUS. No Brasil a gestão das tecnologias em saúde é realizada pela Agência Nacional de vigilância sanitária (Anvisa), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia em Saúde (Conitec) e Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). A CONITEC é responsável por assessorar o ministério da saúde nas incorporações de novos medicamentos, realiza a recomendações ao ministério da saúde através de dados científicos devem ser obtidos por revisões sistemáticas ou outros meios de conhecimento científico metodologias de síntese, e de acordo com diretrizes para avaliações econômicas de saúde e a análise orçamentária³⁴.

No sistema suplementar a ANS (Agência Nacional de saúde) e uma autarquia vinculada ao Ministério da Saúde, que possui autonomia política, administrativa e financeira; autonomia para decisões em Diretoria Colegiada, cujos membros têm mandatos definidos em lei e não coincidentes; sendo responsável por incorporar as novas tecnologias para o sistema privado (convênios, operadores de saúde)³⁵.

Cerca de 75% da população brasileira é atendida exclusivamente pelo SUS, e apenas 25% pela saúde suplementar, com números decrescentes nos últimos dois anos³⁶. Na última década, tivemos o desenvolvimento e aprovação de novas terapias para o câncer de próstata metastático, o que contribuiu para melhora na sobrevida dos pacientes, no entanto, a incorporação dessas terapia na rede pública ainda não ocorreu.

Devido à heterogeneidade do ingresso à saúde no Brasil, o acesso às novas drogas ainda é limitado. Desde a aprovação do docetaxel como quimioterapia de primeira linha para pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm) em 2004, vários novos tratamentos sistêmicos foram introduzidos na prática clínica de saúde suplementar, tanto para CPRCm, quanto no cenário de pacientes metastáticos com doença sensível à castração, mas não há cobertura no SUS. A abiraterona foi incorporada pelo Ministério da Saúde em 24 de julho de 2019, por meio da portaria MS-SCTIE nº38/19, para o câncer de próstata metastático resistente à castração de pacientes com uso prévio de quimioterapia. Outros medicamentos como enzalutamida, cabazitaxel mesmo registrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ainda não estão incorporados pelo SUS.

Em 2017 ocorreu o II Consenso Brasileiro sobre o tratamento de câncer de próstata avançado organizado da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e Sociedade Brasileira de Urologia (SBU). Nas tabelas 3 e 4 são descritas as principais recomendações do painel médico que não considera o tipo de cobertura de saúde.

Tabela 3- Câncer de próstata metastático sensível à castração – (CPSC)

Câncer de Próstata Metastático Sensível à Castração - CPSC
Primeira Linha de Tratamento
Terapia de privação androgênica (TPA) é estratégia de tratamento inicial recomendada com agonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH), antagonistas do LHRH ou orquiectomia subcapsular bilateral.
Se uso de agonistas do LHRH, usar um antiandrogênico previamente ou concomitantemente à aplicação do análogo do LHRH por ao menos 7 dias em pacientes sob risco de complicações decorrentes do fenômeno de elevação temporária da testosterona (“flare”).
O uso de antiandrogênicos de primeira geração (como bicalutamida, por exemplo) não deve ser indicado como padrão, podendo ser em monoterapia em pacientes selecionados:
Pacientes Metastáticos ao diagnóstico
Docetaxel, em combinação à supressão androgênica, em pacientes com alto volume da doença; Abiraterona em doença com alto risco, Apalutamida ou Enzalutamida

Tabela 4- Câncer de próstata metastático resistente à castração – (CPRCm)

Câncer de PRÓSTATA Metastático Resistente a Castração – CPRCm
Primeira Linha de Tratamento
Abiraterona ou enzalutamida para pacientes com CPRCm assintomáticos ou levemente sintomáticos em adição à supressão androgênica Docetaxel pode ser opção de terapia nessa fase, principalmente em pacientes sintomáticos

Segunda Linha de Tratamento
Docetaxel se não tiver sido usada na primeira linha
Abiraterona ou Enzalutamida se a primeira linha foi Docetaxel
Radium 223 (se doença óssea exclusiva)
Terceira Linha Tratamento
Cabazitaxel
Abiraterona ou Enzalutamida
Olaparibe (se mutação <i>BRCA1/BRCA2</i> ou <i>ATM</i>)

É importante ressaltar que na literatura são raros os estudos que avaliam o sequenciamento de terapias no câncer de próstata metastático, sendo assim, a tomada de decisão quanto às melhores opções de tratamento depende fundamentalmente do acesso ao tratamento, da avaliação da performance clínica do paciente, dos sítios de metástases e comorbidades associados.

Para pacientes com metástases ósseas com risco de complicações (fratura, compressão medular), associados ao *flare* da testosterona no início do agonista LHRH, a terapia antiandrogênica periférica deve preceder ou ser co-administrada com agonista LHRH por pelo menos sete (7) dias para diminuir a ligação do ligante ao receptor de andrógeno.³⁷ Os antagonistas de LHRH inibem rápida e diretamente a liberação de andrógenos, ao contrário dos agonistas de LHRH que estimulam inicialmente os receptores de LHRH antes do hipogonadismo.

As opções de tratamento na doença metastática englobam as terapias descritas na Tabela 5.

Tabela 5- Terapias para Câncer de Próstata Metastático

CASTRAÇÃO RESISTENTE	CASTRAÇÃO SENSÍVEL
Abiraterona	ADT com um dos seguintes:
Cabazitaxel	Regimes preferidos:
Docetaxel	Apalutamida
Enzalutamida	Abiraterona

Utilizado em certas circunstâncias	Enzalutamida
Olaparibe para quando alterações vias de reparo do DNA (no Brasil, se mutação <i>BRCA1/BRCA2</i> ou <i>ATM</i>)	Docetaxel 75mg / ml por 6 ciclos
Pembrolizumabe para tumores com instabilidade de microssatélites (MMR-High)	
Mitoxantrona para pacientes paliativos sintomáticos que não podem tolerar outras terapias	
Radium 223 quando doença óssea sintomática	
Rucaparibe quando mutação BRCA (não disponível no Brasil)	

Fonte: ³⁷

2. JUSTIFICATIVA

O câncer de próstata é muito incidente na população masculina e mesmo com aprovação de novas terapias oncológicas nos últimos anos para câncer de próstata metastáticos, o acesso a essas terapias para a população tratada no sistema público de saúde (Sistema Único de Saúde-SUS) ainda é limitado, o que pode impactar de sobremaneira na sobrevida global dos pacientes. Assim, torna-se importante entender a real diferença em sobrevida quando comparamos pacientes tratados pela rede de saúde pública e pela saúde suplementar numa mesma instituição.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a sobrevida global dos pacientes com câncer de próstata metastático tratados no sistema público e dos pacientes tratados com cobertura pela saúde suplementar.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a frequência de tumores metastáticos ao diagnóstico nas duas populações.

4. ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A.C Camargo Cancer Center, nº 2719/19. Antes de se coletarem os dados foi solicitada e aprovada a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), pois trata-se de um trabalho retrospectivo, baseado na revisão de exames de imagens e prontuários médicos. As informações coletadas foram utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão e somente foram divulgadas de forma anônima, sendo preservada a privacidade dos sujeitos de pesquisa cujos dados foram coletados.

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1. DESENHO DO ESTUDO

Estudo descritivo, de corte retrospectivo, quantitativo, qualitativo e unicêntrico, no qual foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de câncer de próstata metastático, tratados no ambulatório de Oncologia Clínica do A. C. Camargo Cancer Center, que receberam tratamento oncológico através do SUS e no sistema suplementar, no período de Janeiro/2014 a Dezembro de 2018. Os pacientes foram identificados através do sistema RECRUIT, empregando-se os termos: adenocarcinoma de próstata metastático, CID 61.9 e Estádio Clínico IV. Os dados referentes aos pacientes foram obtidos dos através dos prontuários eletrônicos disponíveis no Sistema H2TC, e as informações foram exportadas para o banco de dados Recruit do A. C. Camargo Cancer Center.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico histologicamente confirmado de adenocarcinoma de próstata metastáticos (metastáticos ao diagnóstico ou que se tornaram metastáticos posteriormente), maiores que 18 anos de idade.

5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Outros estádios clínicos de câncer de próstata: I, II e III
- Histologias não adenocarcinoma de câncer próstata;
- Prontuários sem informações sobre todas as linhas de tratamento, e,

- Pacientes com recidiva bioquímica (elevação dos níveis de PSA, sem metástase macroscópica).

5.4. INFORMAÇÕES COLETADAS

As informações coletadas dos prontuários dos pacientes foram inseridas no sistema REDCaP, sendo realizada uma avaliação dos dados conforme a Tabela 6:

Tabela 6 - Ficha de coleta de dados

COLETA DE DADOS – PRÓSTATA
RGH
Data de Nascimento
Performance status (ECOG)
Comorbidades
Atendimento SUS e SUPLEMENTAR
Data do primeiro diagnostico
Idade ao diagnostico
Data do diagnostico da doença metastática
Estádio Clínico ao Diagnostico
Sítios de Metástases
Gleason
Data em que se tornou Castração Resistente – TT (Testosterona total) <50 ng/dL
PSA ao diagnostico
PSA ao diagnóstico de metástases
Tratamento de 1º linha
Bloqueio androgênico central (goserrelina, leuprolida)
Bloqueio androgênico central + periférico
Castração Cirúrgica
Bloqueio Central + Abiraterona
Bloqueio Central + Docetaxel
Data início 1a linha, 2º linha ,3º linha e 4 º linha

Data da progressão na 1ª linha, 2º linha ,3º linha e 4 º linha
Progressão na 1ª Linha, 2º linha ,3º linha e 4 º linha
Tratamento de 2º linha ,3º linha e 4 º linha
Bloqueio androgênico central + periférico
Bloqueio periférico
Bloqueio androgênico central
Dietilestilbestrol
Docetaxel
Abiraterona
Enzalutamida
Cabazitaxel
Radium 223
Paclitaxel
Ciclofosfamida oral
Outras linhas
Data do óbito ou do último Follow-up
status no ultimo follow up

A performance *status* dos pacientes foi avaliada pela escala de ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), conforme a Figura 4:

Figura 4 - Escala de Performance: ECOG

- 0** - Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição (Karnofsky 90-100 %)
- 1**-Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária (Karnofsky 70-80%)
- 2**-Capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado. (Karnofsky 50-60%).
- 3**-Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado (Karnofsky 30-40%)
- 4** - Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira (Karnofsky < 30%)

Fonte: ³⁴.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações coletadas a partir dos prontuários estão sendo exportadas para um banco de dados REDCap. Para o processamento dos dados é utilizado o software *Statistical Package for Social Science* (SPSS) na versão 20. São utilizados os parâmetros da estatística descritiva adotando-se as medidas usuais de tendência central (Média, Mediana e Moda) e cálculos de frequências simples e relativas. São utilizados os parâmetros da estatística descritiva adotando-se as medidas usuais de tendência central (Média, Mediana e Moda) e cálculos de frequências simples e relativas. Se necessário, são utilizados testes estatísticos para associação entre as variáveis, conforme indicação: para a correlação entre as variáveis são utilizados os testes Qui-Quadrado e Teste Exato de Fisher para as frequências das variáveis categóricas; teste T de Student, para as variáveis contínuas com distribuição normal; e Mann-Whitney, para as variáveis contínuas sem distribuição normal.

O método de Kaplan–Meier para calcular as curvas de sobrevida. O impacto diversas variáveis clínicas, demográficas e patológicas relevantes na sobrevida global e sobrevida livre de progressão dos pacientes foram avaliados através do teste de log-rank. Os fatores prognósticos independentes foram avaliados através do método de regressão de Cox. Serão

coletados todos os pacientes que preenchem os critérios de elegibilidade do estudo localizados pelo sistema RECRUIT. Considerando que a instituição tem maior número de atendimento do sistema suplementar, foi calculado necessidade de ocorrência de 54 eventos para obter nível de significância de 5%, com poder de 95% e nível de confiança 95% para tamanho da amostra.

7. RESULTADOS

Foram avaliados neste estudo 213 pacientes com câncer de próstata metastáticos tratados na instituição, incluindo aqueles ainda no cenário castração sensível e no cenário resistentes a castração. Mesmo os pacientes que chegaram ao hospital já tendo iniciado tratamento para doença metastática, consideramos as linhas de tratamento e a data de início do tratamento da doença metastática de acordo com dados de prontuário médico disponível na instituição.

Os resultados apresentados correspondem à coleta de dados de pacientes tratados no período de Janeiro/2014 a Dezembro de 2018

Do total de pacientes identificados pelo RECRUIT, 213 pacientes foram elegíveis (sendo 66 pacientes do Sistema Único de Saúde e 147 pacientes tratados pelo sistema de saúde suplementar). Foram excluídos 199 pacientes que não preencheram os critérios de inclusão do estudo, sendo 71 excluídos do SUS (14 não tinham doença metastática, seis por apresentarem outros tumores, 51 pacientes por falta de dados de tratamento no prontuário), e 128 pacientes excluídos do sistema de saúde suplementar (Figura 4). Todos os dados de prontuários foram coletados através do sistema REDCaP, disponibilizado pelo A.C. Camargo Cancer Center.

Dos 213 pacientes elegíveis para o estudo, 147 pacientes (69%) foram tratados pelo sistema de saúde suplementar, enquanto 66 pacientes (30%) receberam tratamento por meio do Sistema Único de Saúde. As características clínicas dos pacientes de acordo com o tipo de cobertura de saúde e os tratamentos recebidos estão descritas na Tabela 7.

Entre os dois grupos, foi observada diferença na idade mediana de diagnóstico, sendo 67,27 anos para pacientes do SUS e 63,4 anos para pacientes do sistema de saúde suplementar ($p=0,027$). Não houve diferenças quanto à performance *status* -ECOG 0-1 versus ECOG 2-4 ($p=0,695$).

A mediana do valor de PSA ao diagnóstico foi 93,25ng/mL para os pacientes do sistema público e de 18,60 ng/mL para o sistema suplementar ($p = 0.08$). Em relação à mediana do valor do PSA no momento do diagnóstico das metástases foi de 100 ng/mL para os pacientes do SUS e de 21,62 ng/mL para os pacientes do sistema suplementar. ($p = 0.074$)

Não foram observadas diferenças significativas em relação à apresentação de metástases ósseas exclusivas, o que ocorreu em 37.9% dos pacientes do SUS e em 42.9% dos pacientes do sistema suplementar ($p = 0.595$). Referente ao acometimento linfonodal, 42.2% dos indivíduos do sistema suplementar apresentaram sítio metastático linfonodal *versus* 48.5% do sistema público ($p = 0.479$). Em relação à presença de metástase visceral, esta foi observada em 13,7% dos pacientes do sistema suplementar *versus* 22,7% dos pacientes sistema público ($p = 0.556$).

Quanto ao número de comorbidades, não houve diferença entre os dois grupos ($p = 0.556$), nem em relação ao Gleason ($p = 0.633$).

Relacionado ao número de linhas de tratamento recebidas pelos pacientes, 67,3% dos pacientes de saúde suplementar receberam três ou mais linhas de tratamento, enquanto os pacientes do SUS, apenas 50% conseguiram receber três ou mais linhas de terapia, havendo uma diferença estatística entre dos dois grupos ($p = 0.024$).

Com relação aos dados de estágio clínico ao diagnóstico, 49% dos pacientes do sistema suplementar e 18,5 % dos pacientes do SUS apresentaram doença localizada ao diagnóstico (estádio clínico de I a III). Em relação ao estágio clínico IV já ao diagnóstico, este foi observado em 51% dos pacientes do sistema suplementar e em 81.5% os pacientes tratados no Sistema público ($p < 0.001$).

Tabela 7- Características Clínicas dos Pacientes

Características	Suplementar	Público	p
	N= 147 pacientes	N= 66 pacientes	
Média de Idade (mediana)	64 anos (63.4 anos)	66 anos (67.27 anos)	0.027
ECOG (%)			
0-1	115 (80.4)	50 (76.9)	0.695
2-4	28 (19.6)	15 (23.1)	0.695
PSA ao Diagnóstico (Mediana)	93.25 ng/mL	18.60 ng/mL	0.083
PSA Diagnóstico	21.62 ng/mL	100ng/mL	0.074

Metástase (Mediana)			
Sítios de Metástases (%)			
Com Metástase Óssea	63 (42.9)	25 (37.9)	0.595
Sem Metástase Óssea	84 (57.1)	41 (62.1)	0.595
Linfonodos	62 (42.2)	32 (48.5)	0.479
Com Metástase Visceral	20 (13.6)	15 (22.7)	0.144
Sem Metástase Visceral	127(86.4)	51 (77.3)	0.144
Comorbidades (%)	63 (75.9)	29 (82.9)	0.556
1-2			
3 ou mais	20 (24.1)	6 (17.1)	0.556
Gleason até 6	17 (12.9)	5 (8.2)	0.633
Gleason 7	28 (21.2)	14 (23)	
Gleason 8 ou mais	87 (65.9)	42(68.9)	
Número de linhas 0-2	48 (37.7)	33 (50)	0.024
Número de linhas 3-4	99 (67.3)	33(50)	
Estádio Clínico ao Diagnostico I-III	70 (49)	12 (18.5)	p < 0.001
Estádio Clínico IV	73 (51)	53 (81.5)	p < 0.001

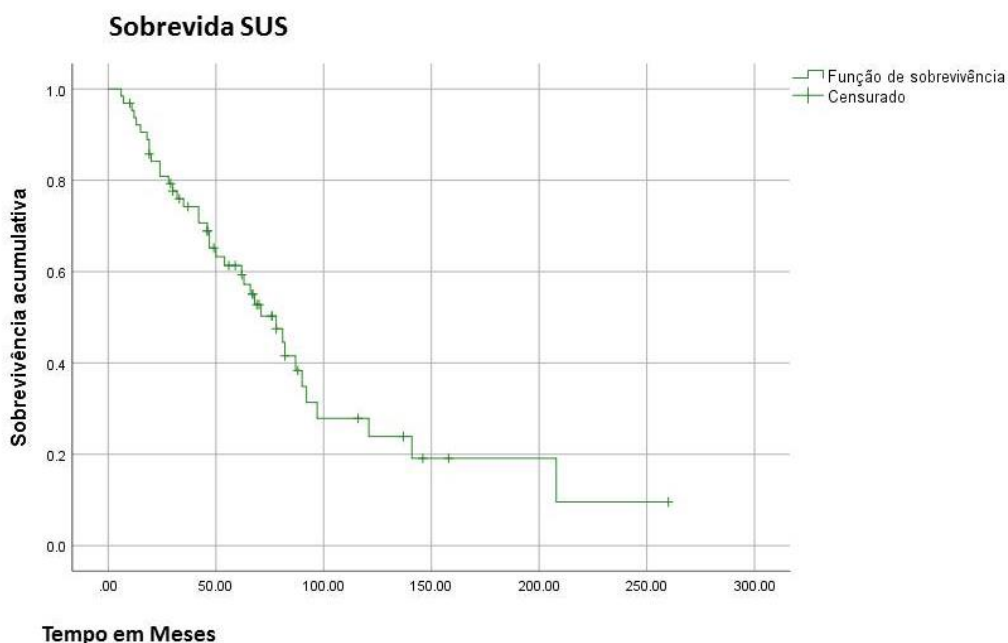
O método *Kaplan–Meier* foi utilizado para calcular as curvas de sobrevida dos pacientes do sistema suplementar e do SUS considerando alguns fatores prognósticos clínicos: ECOG, comorbidades, número de linhas de tratamento, PSA ao diagnóstico da doença metastática, estágio clínico ao diagnóstico, presença de metástase visceral.

Os pacientes do SUS apresentaram sobrevida mediana de 78 meses conforme figura abaixo. Foi calculada também a probabilidade de os pacientes estarem vivos em 1, 3 e 5 anos após diagnóstico da doença metastática, conforme a tabela 8.

Tabela 8- Probabilidade de Sobrevida – Pacientes SUS

Tempo desde o diagnóstico da doença metastática (anos)	Probabilidade de sobrevida
1 ano	93%
3 anos	61%
5 anos	19%

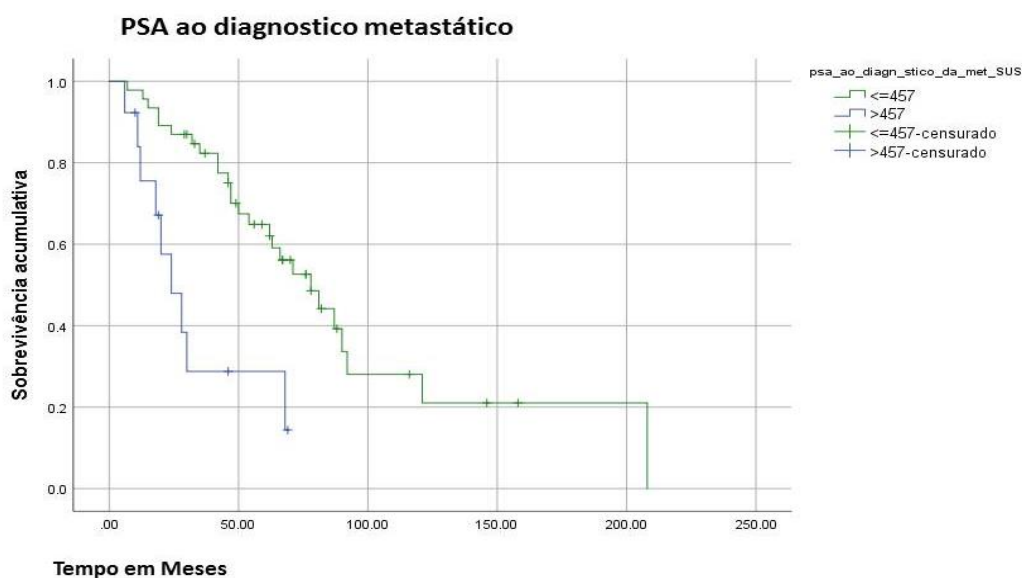
Figura 5 – Sobrevida Global - SUS



Entre os pacientes tratados no SUS, apenas o PSA ao diagnóstico e o PSA ao diagnóstico da doença metastática foram fatores significativos para a sobrevida mediana. Pacientes com PSA ao diagnóstico menor ou igual a 457 ng/mL apresentaram sobrevida mediana de 81 meses *versus* 28 meses para pacientes com PSA > 457 ng/mL, $p=0.002$. Quanto ao PSA no momento do diagnóstico da doença metastática, a sobrevida mediana foi de 78 meses para pacientes com PSA menor ou igual a 457 ng/mL e de 24 meses para pacientes com PSA >457 ng/mL, $p=0.001$). A presença de metástase visceral não foi um fator com significância para sobrevida mediana nesta população (78 meses para ausência de metástase visceral *versus* 28 meses, $p=0.10$). Em relação ao Gleason, a sobrevida mediana foi 121 meses para Gleason 6, 68 meses para pacientes com Gleason 7 e 66 meses para Gleason 8 ou mais, $p=0.68$. Quanto ao estágio clínico ao diagnóstico, nos pacientes do SUS, não foi

observado também significância estatística quanto ao estágio clínico ao diagnóstico: sobrevida mediana de 97 meses para estágios clínicos I a III e 68 meses para estágio IV ($p=0.15$). O número de comorbidades apresentadas também não apresentou impacto na sobrevida mediana desses pacientes (pacientes com uma comorbidade, apresentando sobrevida mediana 71 meses, pacientes com três comorbidades, sobrevida mediana de 46 meses e quatro ou mais comorbidades, sobrevida mediana de 12 meses ($p=0.94$)).

Figura 6 – PSA ao diagnóstico da doença metastática - SUS



Os pacientes do sistema de saúde suplementar apresentaram sobrevida mediana de 115 meses conforme figura abaixo. Foi calculada a também a probabilidade de sobrevida em 1, 3 e 5 anos após diagnóstico da doença metastática, conforme tabela 9.

Figura 7 – Sobrevida Global - SUPLEMENTAR



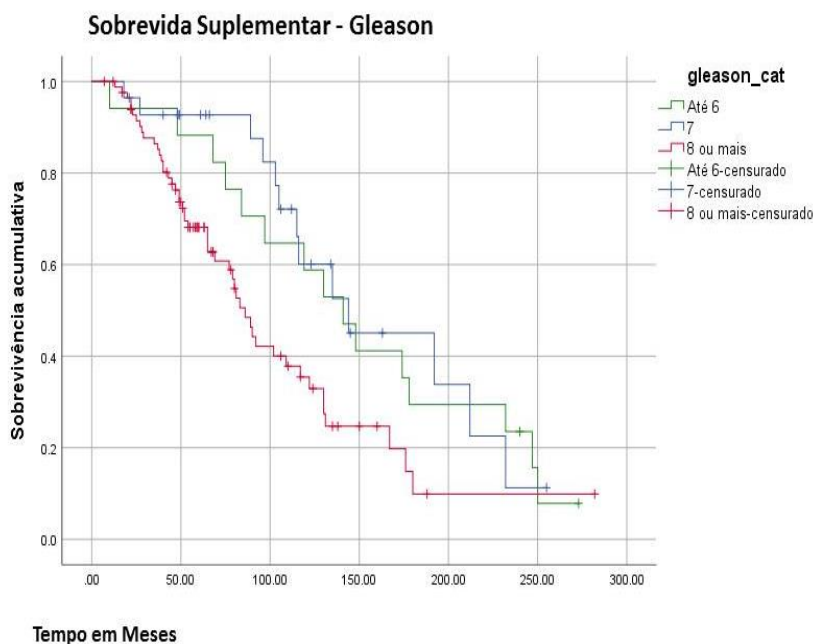
Tabela 9- Probabilidade de Sobrevida em anos –Saúde Suplementar

Tempo desde o diagnóstico da doença metastática (anos)	Probabilidade de sobrevida
1 ano	95%
3 anos	81%
5 anos	75%

Dentro do grupo de pacientes tratados pela saúde suplementar, os fatores com significância estatística para sobrevida mediana foram Gleason, estágio clínico ao diagnóstico e PSA ao diagnóstico da doença metastática. A sobrevida mediana foi 141 meses para pacientes com Gleason 6, 144 meses para pacientes com Gleason 7 e 86 meses para pacientes com Gleason 8 ou mais, $p=0.012$. Pacientes com estágio clínico ao diagnóstico I a III apresentaram sobrevida mediana de 130 meses versus 81 meses para pacientes com estágio IV, $p=0.006$). Quanto o PSA ao diagnóstico no momento da doença metastática, a sobrevida mediana foi de 122 meses para pacientes com PSA menor ou igual a 4.4 ng/mL e 92 meses para pacientes com PSA >4.4 ng/mL, $p=0.02$). A presença de metástase visceral não foi um fator com significância para sobrevida mediana (116 meses para ausência de metástase visceral versus 92 meses para pacientes com metastases viscerais, $p=0.42$).

O número de comorbidades apresentadas pelos pacientes também impactou na sobrevida desses pacientes: pacientes com uma comorbidade apresentando sobrevida mediana 130 meses, três comorbidades com sobrevida mediana de 109 meses e pacientes com 4 ou mais comorbidades, sobrevida mediana de 105 meses, $p= 0.86$.

Figura 8 –Sobrevida em meses pacientes da Saúde Suplementar de acordo com Gleason



Quanto ao cálculo das curvas de sobrevida dos pacientes do sistema suplementar e do SUS, a sobrevida foi calculada a partir da data de diagnóstico da doença metástase até a data do óbito ou último *follow up*. Foram avaliados os 213 pacientes, com total de 124 de eventos observados. A média de sobrevida dos pacientes foi de 94 meses e mediana de 78 meses para os pacientes do SUS e mediana de 127 meses para os pacientes do sistema suplementar e mediana 115 meses ($p=0,009$).

Figura 9 - Curva de Sobrevida Global por tipo de cobertura de saúde (suplementar *versus* público)

Os pacientes do sistema público e suplementar foram analisados de acordo com as linhas de tratamento recebidas em primeira, segunda, terceira e quarta linha de tratamento. Foi realizada análise descritiva das frequências e tipos de medicamentos administrados em cada linha de tratamento.

Na primeira linha de tratamento 69,7% dos pacientes do SUS e 63,27% dos pacientes do suplementar receberam bloqueio androgênico central (goserrelina, leuprolida), 12,12% dos pacientes do SUS e 15,65% do sistema suplementar receberam bloqueio androgênico central e periférico, combinados em 1ª linha de terapia. Apenas 1,52% dos pacientes SUS e 3,40% dos pacientes da saúde suplementar foram submetidos à castração cirúrgica (orquiectomia bilateral). Em relação à Abiraterona, nenhum paciente do SUS teve acesso a essa linha em primeira linha de terapia, enquanto no sistema suplementar, 4,76% utilizaram Abiraterona em 1ª linha associada ao bloqueio androgênico central. Em relação ao bloqueio central associado à quimioterapia com Docetaxel, este foi utilizado por 16,67% dos pacientes do sistema público e 11,56% dos pacientes de saúde suplementar. ($p=0.33$)

Tabela 10 - Medicamentos 1ª Linha

Medicamentos 1ª Linha		SUS	Suplementar	Total
Bloqueio androgênico central (goserrelina, leuprolida)	Número de pacientes	46	93	139
	% em Atendimento	69,70%	63,27%	65,26%
Bloqueio androgênico central + periférico	Número de pacientes	8	23	31

	% em Atendimento	12,12%	15,65%	0,14554
Castração Cirúrgica	Número de pacientes	1	5	6
	% em Atendimento	1,52%	3,40%	2,82%
Bloqueio Central + Abiraterona	Número de pacientes	0	7	7
	% em Atendimento	0	4,76%	0,032864
Bloqueio Central + Docetaxel	Número de pacientes	11	17	28
	% em Atendimento	16,67%	11,56%	13,15%

Na segunda linha de tratamento cerca de 25,76% dos pacientes do SUS e cerca de 18,37% dos pacientes suplementar receberam bloqueio androgênico central. Apenas um paciente do sistema suplementar recebeu Dietilestilbestol. Cerca de 24,2% dos pacientes do SUS e 15,65 % do Sistema suplementar foram submetidos à terapia com Docetaxel .

Em relação a Abiraterona nenhum paciente do SUS teve acesso a essa droga em segunda linha versus 20,41% do sistema suplementar. Na terapia com enzalutamida apenas os indivíduos do sistema suplementar tiveram acesso em torno de 15,64%. Em torno de 2,04% dos pacientes do sistema suplementar receberam cabazitaxel e apenas 0,68% receberam Paclitaxel. A ciclofosfamida oral foi utilizada em 2ª linha em 4,55% dos pacientes tratados no sistema público receberam e apenas 0,7% dos pacientes da saúde suplementar.

Tabela 11 - Medicamentos 2ª Linha

Medicamentos 2ª Linha		SUS	Suplementar	Total
Bloqueio androgenico central + periferico				
	Número de pacientes	17	27	44
	% em Atendimento	25,76%	18,37%	20,66%
Dietilestilbestol	Número de pacientes	0	1	1
	% em Atendimento	0,00%	0,68%	0,47%
Docetaxel	Número de pacientes	16	23	39
	% em Atendimento	24,24%	15,65%	18,31%
Abiraterona	Número de pacientes	0	30	30
	% em Atendimento	0,00%	20,41%	14,08%
Enzalutamida	Numero de pacientes	0	23	23
	% em Atendimento	0	15,64%	10
Cabazitaxel	Número de pacientes	0	3	3
	% em Atendimento	0,00%	2,04%	1,41%
Paclitaxel	Número de pacientes	0	1	1
	% em Atendimento	0,00%	0,68%	0,47%
Ciclofosfamida oral	Número de pacientes	3	1	4

	% em Atendimento	4,55%	0,7%	1,88%
Bloqueio periferico	Número de pacientes	1	1	2
	% em Atendimento	1,52%	0,7%	0,94%
Bloqueio androgênico central	Número de pacientes	0	7	7
	% em Atendimento	0,00%	4,76%	3,29%

Na terceira linha de tratamento 0,7% dos pacientes do sistema suplementar receberam Dietilestilbestol. Cerca de 21,21% do sistema público utilizaram Docetaxel, enquanto 21,77% do Sistema suplementar. Quanto ao uso de Abiraterona em terceira linha, 4,55% dos pacientes do SUS receberam versus 18,37% dos pacientes do sistema suplementar. A Enzalutamida foi usada em 3,03% dos indivíduos do SUS em comparação a 4,08% dos pacientes da saúde suplementar. Somente os pacientes do sistema suplementar tiveram acesso ao cabazitaxel em terceira linha (6,12%). O quimioterápico Paclitaxel foi utilizado por 3,03% dos pacientes do sistema público, enquanto a ciclofosfamida oral em 6,06% dos pacientes do SUS.

Tabela 12 - Medicamentos 3ª Linha

Medicamentos 3ª Linha		SUS	Suplementar	Total
Diethylstilbestrol	Numero de pacientes	0	1	1
	% em Atendimento	0,00%	0,7%	0,47%
Docetaxel	Contagem	14	32	46
	% em Atendimento	21,21%	21,77%	21,59%
Abiraterona	Numero de pacientes	3	27	30
	% em Atendimento	4,55%	18,37%	14,08%
Enzalutamida	Numero de pacientes	2	6	8
	% em Atendimento	3,03%	4,08%	3,76%
Cabazitaxel	Numero de pacientes	0	9	9
	% em Atendimento	0,00%	6,12%	4,23%
Radium 223	Numero de pacientes	0	5	5
	% em Atendimento	0,00%	3,40%	2,35%
Paclitaxel	Numero de pacientes	2	0	2
	% em Atendimento	3,03%	0,00%	0,94%
Ciclofosfamida oral	Numero de pacientes	4	2	6
	% em Atendimento	6,06%	1,36%	2,82%

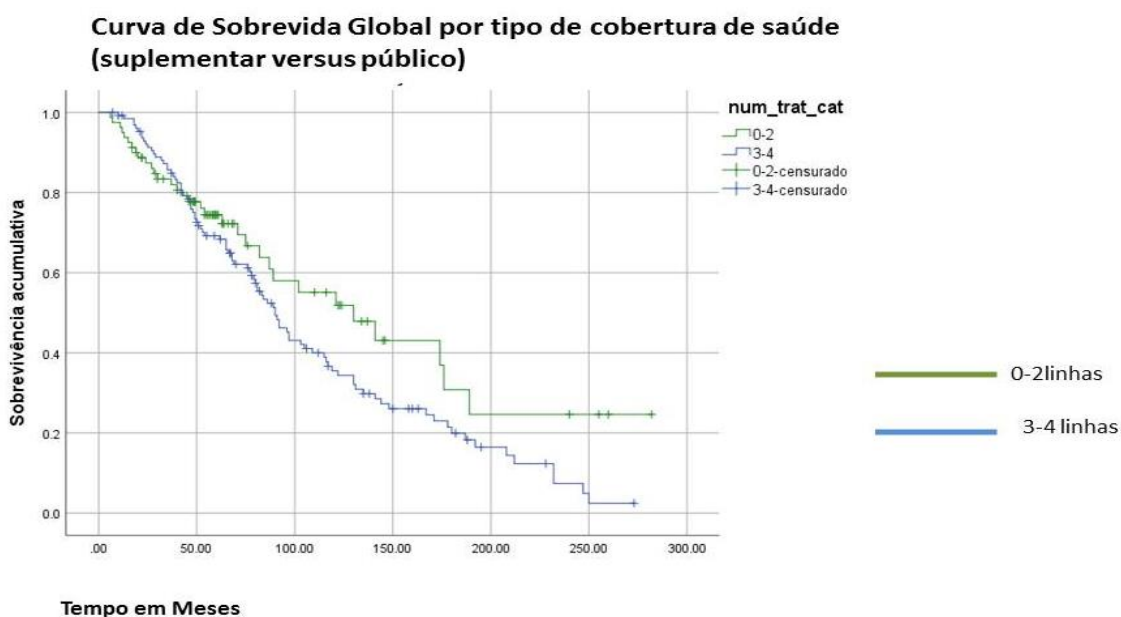
Na quarta linha de tratamento os pacientes do sistema suplementar receberam Cabazitaxel (10,88%), Docetaxel (8,16 %), Enzalutamida (8,84%) Abiraterona (6,8%) e radium-223 (1,36%). Em quarta linha, os pacientes do SUS receberam docetaxel (4,55%), cabazitaxel (1,52%), paclitaxel (1,52%), ciclofosfamida oral (4,55%).

Tabela 13 - Medicamentos 4ª Linha

Medicamentos 4ª Linha		SUS	Suplementar	Total
Docetaxel	Numero de pacientes	3	12	15
	% em Atendimento	4,55%	8,16%	7,04%
Abiraterona	Numero de pacientes	0	10	10
	% em Atendimento	0,00%	6,80%	0,046948
Enzalutamida	Numero de pacientes	0	13	13
	% em Atendimento	0,00%	8,84%	6,10%
Cabazitaxel	Numero de pacientes	1	16	17
	% em Atendimento	1,52%	10,88%	7,98%
Radium 223	Numero de pacientes	0	2	2
	% em Atendimento	0,00%	1,36%	0,94%
Paclitaxel	Numero de pacientes	1	0	1
	% em Atendimento	1,52%	0,00%	0,47%
Ciclofosfamida oral	Numero de pacientes	3	2	5
	% em Atendimento	4,55%	1,36%	2,35%

Os pacientes que receberam até 2 linhas de tratamentos apresentaram sobrevida mediana de 130 meses, enquanto os pacientes que receberam 3 ou 4 linhas obtiveram sobrevida mediana de 90 meses ($p=0.06$).

Figura 10 - Sobrevida Global de acordo com número de linhas de tratamento



A análise multivariada para a sobrevida global foi realizada, com o objetivo de ajustar o tipo de cobertura de saúde para outros fatores prognósticos clínicos conhecidos. Os dados estão apresentados na Tabela 13. Os fatores prognósticos analisados foram tipo de atendimento SUS *versus* saúde suplementar, demonstrando que pacientes do SUS tem o *hazard ratio* de 66% de maior chance de óbito do que os pacientes do sistema suplementar. O *hazard ratio* também foi calculado considerando o estágio clínico dos pacientes no momento ao diagnóstico (I, II, III e IV). Pacientes com estágio IV apresentaram 91% de risco de óbito em relação aos estádios I-III. Os pacientes com metástase visceral apresentaram 71% risco de óbito em relação os pacientes que não apresentaram metástase visceral.

Tabela 14 - Análise univariada e multivariada para sobrevida global

Variável	Análise Univariada (IC 95%)	HR	p
Tipo de Atendimento SUS versus Suplementar	1.129 -2.455	1.665	0.010
Estádio ao diagnostico (I, II, III <i>versus</i> IV)	1.372-2920	2.000	0.000
Número de linhas de tratamento	0.969-2175	1.451	0.071
Presença de metástase visceral	0.965-2.267	1.479	0.073

8. DISCUSSÃO

O objetivo primário desse trabalho foi avaliar se há diferença entre a sobrevida de pacientes com CaP metastático tratados no sistema de saúde suplementar em relação aos pacientes tratados no SUS numa mesma instituição, com mesma equipe médica, onde diminuiria o viés da decisão médica e acesso a exames. Mesmo sabendo que o acesso a terapias é menor no SUS, uma vez que a incorporação de novas terapias ocorre muito lentamente e o diagnóstico das neoplasias é mais tardio por maior dificuldade de realizar

exames e biópsias, faltam dados na população brasileira que mostre essa diferença de forma objetiva e clara. Até o momento desconhecemos dados na literatura a comparar diretamente os resultados de sobrevida em pacientes brasileiros com CaP metastático que são tratados através do sistema público e suplementar.

Dados recentes mostram aumento de mortalidade por câncer de próstata nos países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, nos últimos anos, refletindo muito mais a falta de acesso a rastreamento, diagnóstico em estágio clínico avançado e menor acesso a tratamentos sistêmicos do que diferenças na biologia do tumor. No Brasil, isso provavelmente reflete dados da nossa população tratada no SUS³⁸.

Em estudo realizado em New Jersey com 63.429 mil pacientes, de 18 a 64 anos, com câncer de mama, cólon, pulmão, próstata e bexiga, foi demonstrado que os pacientes sem seguro de saúde privado tinham um risco significativamente maior de morte dentro de cinco (5) anos do diagnóstico da neoplasia (41% –97%) do que aqueles com seguro de saúde, assim como maior mortalidade em 5 anos³⁹.

Nossos dados revelaram que os pacientes do sistema suplementar apresentaram tempo de sobrevida global superior aos pacientes do sistema público, uma sobrevida mediana de 115 meses para os pacientes do sistema suplementar e 78 meses para os pacientes do SUS ($p=0.009$). A probabilidade de sobrevida foi calculada também no período de 1, 3 e 5 para os dois grupos de pacientes, demonstrando a maior chance de óbito para os pacientes do sistema público.

Um estudo americano realizado com dados coletados de 1,149.891 pacientes diagnosticados com câncer de mama, próstata, colorretal ou de pulmão, ou melanoma, no Registro de Câncer da Califórnia, demonstrou que pacientes com seguro público ou sem seguro, a sobrevida permaneceu praticamente inalterada ou diminuiu. Em relação a pacientes com seguro privado de saúde, a mortalidade específica por câncer foi maior em pacientes sem seguro para todos os tipos de tumores. O estudo também demonstrou que os que não possuíam seguro de saúde têm maior probabilidade de apresentar doença em estágio avançado, menor probabilidade de receber cirurgia direcionada ao câncer e/ou radioterapia, resultando em menor sobrevida do que pacientes com seguro de saúde privado⁴⁰.

Nosso estudo demonstrou também, numa população única com CaP metastático, que o diagnóstico da doença em estágio clínico IV é mais frequente nos pacientes do SUS (81.5% *versus* 51% dos pacientes do sistema suplementar; $p<0.001$). Isso pode refletir que os pacientes do SUS são diagnosticados com doença mais avançada por atraso nos exames ou no acesso a atendimento e tratamento oncológico, assim como dificuldade de acesso ao

rastreamento de câncer de próstata. Estudos europeus demonstraram essa divergência em mortalidade de acordo com nível socioeconômico dos pacientes com câncer de próstata. Um estudo suíço com 2.738 pacientes diagnosticados com CaP, no período de 1995 a 2005, mostrou que baixo nível socioeconômico foi associado a mortalidade duas vezes maior, mesmo num país europeu com sistema de saúde bem equipado, atribuindo-se isso a um atraso de diagnóstico, exames de estadiamento incompletos e menor chance de tratamento invasivos⁴¹.

Na nossa população, há escassez de estudos que avaliam as disparidades em tratamento público e saúde suplementar apenas para CaP metastático, portanto, nossa pesquisa teve o intuito de contribuir nesse sentido. Muitos estudos brasileiros avaliam o impacto socioepidemiológico de uma forma global no câncer de próstata. Por exemplo, um estudo brasileiro liderado pela SBU (Sociedade Brasileira de Urologia), a partir de *web-based survey*, com médicos urologistas, avaliou dados epidemiológicos e clínico-patológicos de 1.915 pacientes tratados em instituições públicas e privadas no estado de São Paulo, sendo 53% (1.026 pacientes) provenientes do sistema público. Os dados analisados mostraram que os pacientes atendidos no sistema público eram mais idosos, em maior número da raça negra, com mais alto nível de PSA ao diagnóstico, mais frequentemente metastáticos ao diagnóstico e consequentemente, com menor probabilidade de serem submetidos à terapia curativa local com prostatectomia, quando comparados aos pacientes tratados em instituições privadas ($p < 0.001$)⁴².

Nossos dados também mostram um PSA ao diagnóstico mais alto para pacientes tratados no SUS, embora não tenha alcançado significância estatística (93,25ng/mL comparado com 18,60 ng/mL para pacientes do sistema suplementar, $p = 0.08$).

Isso reforça a questão de que condições socioeconômicas menos favoráveis são associadas a diagnóstico mais tardio, utilização de terapias menos agressivas e, consequentemente, maior mortalidade. Para câncer renal metastático, há um estudo na população brasileira que analisou dados de 3.990 pacientes tratados tanto no sistema público como sistema de saúde suplementar, entre 2013 e 2016, mostrando divergência no acesso às terapias, com tendência a menor uso de linhas de terapias nos pacientes do sistema público, ressaltando as barreiras sociais e econômicas que afetam o tratamento dos pacientes com câncer renal metastático⁴³.

Existe uma disparidade entre os medicamentos disponíveis para o tratamento do câncer de próstata metastático no sistema público em comparação ao sistema suplementar. As incorporações no SUS dependem da avaliação da CONITEC para serem implementadas pelo

Ministério da Saúde, esse processo apresenta morosidade principalmente pelo impacto orçamentário que pode se elevar com a incorporação dessas novas terapias pelo SUS. Já os pacientes do sistema suplementar são regulados pela ANS, sendo regulado pela portaria (MP 1.067/2021) que altera a lei dos planos de saúde (Lei 9.656, de 1998) o prazo de 120 dias para análise de novas drogas e procedimentos.

No Brasil, no SUS, temos disponível apenas docetaxel para tratamento no cenário castração resistente como droga com ganho de sobrevida. Alguns pacientes acabam por receber 2 ou 3 linhas por terem tido acesso a drogas em estudos clínicos (como acesso expandido de Enzalutamida, por exemplo) ou receberem quimioterapias posteriores com drogas antigas que não mostram benefício em sobrevida, mas ajudam no controle de sintomas, como ciclofosfamida oral ou mitoxantrona. A abiraterona foi incorporada pelo Ministério da Saúde através da portaria MS-SCTIE nº38/19, para pacientes com CPRCm com uso prévio de quimioterapia, porém vale reforçar que mesmo com essa aprovação nem todos os serviços conseguem disponibilizar essa terapia para os pacientes do SUS por questões orçamentárias.

Os hormônios de nova geração como Enzalutamida e Apalutamida, e o quimioterápico Cabazitaxel, mesmo registrados pela ANVISA, ainda não estão incorporados pelo SUS.

O presente estudo avaliou 213 pacientes tratados no Ac Camargo Cancer Center durante o período do estudo de janeiro de 2014 a dezembro 2018, sendo diagnosticados no período de 2014-2018, um total de 1.374 casos de câncer de próstata na Instituição sendo 87 pacientes câncer de próstata metastático ao diagnóstico.

Os pacientes que receberam de 0 até 2 tratamentos apresentaram sobrevida mediana de 130 meses em comparação os pacientes que receberam de 3 a 4 linhas tiveram sobrevida mediana de 80 meses ($p=0.06$). A sobrevida mediana para quem recebeu 3-4 linhas de terapia foi menor que 1-2 linhas de terapias, contudo, temos que lembrar que a duração de resposta em cada linha de terapia não foi objeto desse estudo e muitos pacientes do SUS que receberam 3 ou mais linhas, provavelmente receberam terapias paliativas de curta duração de resposta, justificando maior número de linhas com menor sobrevida mediana. Ainda assim temos que ressaltar que para os pacientes de saúde suplementar, há indicação de uso de quimioterapia com docetaxel e de novas terapias como Apalutamida, Abiraterona e Enzalutamida já no cenário castração sensível.

Os pacientes do sistema de saúde suplementar tiveram mais acesso a linhas de tratamento com média de 3,04 linhas *versus* 2,59 linhas no sistema público ($p=0.024$). Essa diferença de acesso reflete o atraso na incorporação de novas terapias inovadoras no sistema único de saúde. Os pacientes com seguro de saúde suplementar possuem um acesso maior a

terapias mais inovadoras como enzalutamida, cabazitaxel, apalutamida, abiraterona, além do radiofármaco Radium 223. No SUS temos disponível o docetaxel para tratamento no cenário castração resistente, recentemente a abiraterona foi incluída nas terapias disponibilizadas pelo SUS.

O acesso a medicamentos contra o câncer e as despesas crescentes associadas a novas terapias são um desafio em todo o mundo, mas são especialmente difíceis de superar em países de baixa e média renda, onde existe atrasos nas aprovações regulatórias, atraso na incorporação pelo sistema público e, assim, na falta de acesso a drogas mais inovadoras que conferem aumento significativo em sobrevida.

O tipo de atendimento (público *versus* suplementar) foi associado à maior mortalidade com pacientes do sistema público, tendo 66% maior risco de óbito do que os indivíduos do sistema suplementar. Pacientes com estágio IV ao diagnóstico também apresentaram, como esperado, 91% maior risco de óbito que CaP localizado ao diagnóstico (estádios I-III). Nossos dados revelam maior sobrevida para os pacientes do sistema suplementar, com mediana de 115 meses e 78 meses para os pacientes do SUS ($p=0.009$). Nas análises uni e multivariada, os pacientes que apresentaram o diagnóstico da doença em estágio clínico IV demonstram risco de duas vezes maior do desfecho de óbito em comparação aos estádios I-III.

As principais limitações deste artigo são sua natureza retrospectiva e o pequeno tamanho da amostra. Outra limitação é que alguns pacientes já chegaram ao A.C. Camargo após iniciar tratamento para doença metastática e muitos podem ter tido atraso nas avaliações de resposta e indicação de linha posterior de quimioterapia/hormonioterapia, o que pode implicar em diminuição da sobrevida. Outra limitação do nosso estudo é o fato de incluir também pacientes numa época em que não tínhamos aprovadas ainda terapias como os novos anti-androgênicos (Abiraterona, Enzalutamida ou Apalutamida), nem docetaxel para cenário castração sensível, e pelo tamanho pequeno da amostra não foi possível analisar CaP metastático sensível à castração e CaP metastático resistente à castração nos dois grupos, pacientes tratados no SUS e por sistema de saúde suplementar. Quanto aos cenários castração sensível e resistente à castração, mesmo nos casos de pacientes que chegaram na instituição como castração resistentes, consideramos o histórico de tratamento anterior relatado no prontuário médico, com datas e terapias realizadas no momento castração sensível para minimizar o viés de confundimento.

Os pacientes da Saúde Suplementar tendem a receber mais linhas de terapia de uma forma geral e muitos pacientes do SUS tem atraso em iniciar tratamento até chegar nos centros de referência oncológica. Por último, nos últimos anos, muitos pacientes receberam

terapia combinada (goserrelina + abiraterona ou docetaxel) no cenário castração sensível, o que sabemos que aumenta a sobrevida.

Por fim, ressaltamos os pontos fortes desse estudo, por analisar de dados da vida real, mostrando como possíveis fragilidades na atenção primária, envolvendo diagnóstico e referenciamento para tratamento do câncer de próstata, e acesso a medicamentos oncológicos que prolongam a vida, podendo afetar a sobrevida geral de pacientes com carcinoma de próstata metastático, mesmo em um centro especializado em câncer.

9. CONCLUSÃO

Nosso estudo mostrou que pacientes com CaP metastático tratados no Sistema Único de Saúde tiveram sobrevida global significativamente menor que pacientes tratados no Sistema suplementar.

Os pacientes do SUS tiveram maior taxa de diagnóstico em estádios clínicos avançados, PSA ao diagnóstico mais alto e acesso a menos linhas de terapia no câncer de próstata metastático

10. CRONOGRAMA

Tabela 15 - Cronograma

	Início mês 1 e término mês 3	Mês 4	Mês 6 e término Mês 9	Mês 10 e término mês 12	Mês 12 e término mês 24
Revisão da literatura e elaboração do projeto					
Submissão do projeto ao CEP					
Revisão de prontuários e coleta de dados					
Formatação do banco de dados					

Análise dos dados					
Redação do artigo					
Envio do artigo para publicação					

12. REFERÊNCIAS

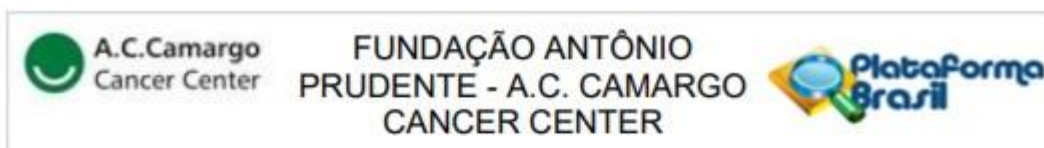
1. The Global Cancer Observatory (GCO) [homepage na internet]. Interactive web-based platform presenting global cancer statistics to inform cancer control and research [acesso em Maio/2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr>.
2. Instituto Nacional de Câncer [homepage na internet]. Incidência estimada conforme a localização primária do tumor e sexo [acesso em Maio/2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.
3. Bacelar Junior, AJ; Menezes, CS; Barbosa, CA et al. Câncer de Próstata: Métodos de Diagnóstico, Prevenção E Tratamento: prostate cancer: diagnostic methods, prevention and treatment. *Braz. J. Surg. Clin. Res.* 2015;10(3): 40-46
4. Srougi, M et al. Doenças da próstata. *Revista de Medicina*, v. 87, n. 3, p. 166- 177, 2008
5. Borley, Nigel; Feneley, Mark R. Prostate cancer: diagnosis and staging. *Asian J Androl.* 2009;11: 74-80
6. AJCC Cancer Staging Manual Eighth edition (2017) published by Springer International Publishing
7. Sasse AD, Wiermann EG, Herchenhorn D, ET AL. First Brazilian Consensus of Advanced Prostate Cancer: Recommendations for Clinical Practice. *Int Braz J Urol.* 2017;43(3):407-415.
8. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(3):245-253.
9. Pasoglou, V., Larbi, A., Collette, L., Annet, L., Jamar, F., Machiels, J. P., Michoux, N., Berg, B. C. V., Tombal, B., & Lecouvet, F. E. (2014). One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): Toward an

- upfront simplified “all-in-one” imaging approach? *Prostate*, 74(5), 469–477.
<https://doi.org/10.1002/pros.22764>
10. Lepor H, Gold S, Wysock J. Focal Ablation of Prostate Cancer. *Rev Urol*. 2018;20(4):145-157.
 11. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al; NRG Oncology RTOG. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(5):417-428.
 12. Droz JP, Chaladaj A. Management of metastatic prostate cancer: the crucial role of geriatric assessment. *BJU Int*. 2008;101 Suppl 2:23-9.
 13. Holm, H. V. et al. Modern treatment of metastatic prostate cancer. *Tidsskr Nor Legeforen*, Department of Surgery Bærum Hospital, v. 11, n. 137, p. 803-806, 2017.
 14. Rodrigues S, Dores M, Metrogos V. et al. Carcinoma da próstata metastático resistente à castração - novas abordagens terapêuticas. *Acta Urológica Portuguesa*. 2014;31(1-2):36-40
 15. Clinton TN, Woldu SL, Raj GV. Degarelix versus luteinizing hormone-releasing hormone agonists for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 ;18(8):825-832.
 16. Visapää H. Switching from an LHRH Antagonist to an LHRH Agonist: A Case Report of 10 Finnish Patients with Advanced Prostate Cancer. *Oncol Ther*. 2017; 5(1):119-123.
 17. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737-46.
 18. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(4):352-360.
 19. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017; 377:338–51.
 20. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(1):13-24.
 21. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 ;381(2):121-131.
 22. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy with Enzalutamide or Placebo in Men

- with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974-2986.
23. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(15):1502-1512.
 24. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010; 376:1147-1154.
 25. Sade JP, Báez CAV, Greco M, et al. Optimizing the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a Latin America perspective. *Med Oncol.* 2018;35(4):56.
 26. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138-148.
 27. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-1197.
 28. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424-433.
 29. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-223.
 30. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(5):411-22.
 31. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020 ;38(1):1-10.
 32. Cole AP, Lu C, Krimphove MJ, et al. Comparing the Association Between Insurance and Mortality in Ovarian, Pancreatic, Lung, Colorectal, Prostate, and Breast Cancers. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(9):1049-1058.
 33. Alves DC, Bahia L, Barroso AF. O papel da Justiça nos planos e seguros de saúde no Brasil [The role of the court system in regulating health insurance plans in Brazil]. *Cad Saude Publica.* 2009 ;25(2):279-90.
 34. Yuba TY, Novaes HMD, de Soárez PC. Challenges to decision-making processes in the national HTA agency in Brazil: operational procedures, evidence use and recommendations. *Health Res Policy Syst.* 2018 ;16(1):40.
 35. Lopes ACF, Novaes HMD, Soárez PC. Patient and public involvement in health technology decision-making processes in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2020; 54:136.

36. Leite LM, Bergerot PG, Dettino ALA, et al. Influence of treatment access on survival of metastatic renal cell carcinoma in brazilian cancer center. *Int Braz J Urol.* 2021;47(3):566-573.
37. NCCN Guidelines. Prostate Cancer. Version 2.2020.
38. Maluf FC, Gillessen S. Consensus on the Screening, Staging, Treatment, and Surveillance of Localized, Recurrent, and Metastatic Prostate Cancer: The First Global Prostate Cancer Consensus Conference for Developing Countries. *JCO Glob Oncol.* 2021;7:512-515.
39. Niu X, Roche LM, Pawlish KS, Henry KA. Cancer survival disparities by health insurance status. *Cancer Med.* 2013;2(3):403-11.
40. Ellis L, Canchola AJ, Spiegel D, et al. Trends in Cancer Survival by Health Insurance Status in California from 1997 to 2014. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):317-323.
41. Rapiti E, Fioretta G, Schaffar R, et al. Impact of socioeconomic status on prostate cancer diagnosis, treatment, and prognosis. *Cancer.* 2009;115(23):5556-65.
42. Nardi AC, Reis RB, Zequi S de C, Nardozza A Jr. Comparison of the epidemiologic features and patterns of initial care for prostate cancer between public and private institutions: a survey by the Brazilian Society of Urology. *Int Braz J Urol.* 2012;38(2):155-64.
43. Bergerot PG, Bergerot CD, Dizman N, et al. Assessment of Treatment Patterns for Metastatic Renal Cell Carcinoma in Brazil. *J Glob Oncol.* 2018; 4:1-8.

Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do impacto na sobrevida global de pacientes com câncer de próstata metastático de acordo com acesso a terapias no sistema público versus privado

Pesquisador: MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 12569219.6.0000.5432

Instituição Proponente: FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.996.416

Apresentação do Projeto:

É uma emenda que solicita a retirada de um grupo do estudo mais a mudança do título do projeto.. O projeto inicial incluía pacientes de câncer de mama e próstata. seu título original era "Avaliação do impacto na sobrevida global de pacientes com câncer de próstata metastático e de mama metastático de acordo com acesso a terapias no sistema público versus privado".

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o impacto na sobrevida global de pacientes com câncer de próstata metastático de acordo com acesso a terapias no sistema público versus privado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Riscos serão mínimos como perda de confidencialidade de dados

Benefícios: Não haverá benefícios imediatos para os pacientes

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As mesmas já citadas em relatório previamente enviado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicita dispensa.

Recomendações:

Nenhum.

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br



FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 3.996.416

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda apresentada a essa Comissão em 16/03/2019 para solicitação de mudança de Título do projeto e retirada de um dos grupos do estudo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_152755_4_E1.pdf	18/03/2020 10:15:06		Aceito
Folha de Rosto	folhaRostoEmenda.PDF	18/03/2020 10:14:15	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Outros	emenda1.doc	16/03/2020 16:23:19	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Outros	CEPalteracaotitulo.pdf	16/03/2020 16:12:26	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoProstataMArc20.doc	16/03/2020 16:06:13	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Outros	cienciamamaurolo.pdf	28/06/2019 13:06:16	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Outros	respostapendencia.pdf	28/06/2019 13:02:47	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Outros	dadoscoletados2.pdf	24/04/2019 10:46:03	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestrutura.pdf	24/04/2019 10:45:07	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Outros	cienciaoncologia.pdf	24/04/2019 10:44:42	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biol.pdf	24/04/2019 10:44:04	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcledispensa.pdf	24/04/2019 10:43:19	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Outros	lattes.pdf	24/04/2019 10:42:46	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Outros	cep.pdf	24/04/2019 10:42:10	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br



FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 3.996.416

Orçamento	orcamento.pdf	24/04/2019 10:40:41	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Outros	termocompromisso.pdf	24/04/2019 10:34:34	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	24/04/2019 10:34:18	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 29 de Abril de 2020

Assinado por:
Sandra Caires Serrano
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br