



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

PARECER CFM Nº 50/2016

INTERESSADO:	Poder Judiciário do Estado do Paraná
ASSUNTO:	HIFU no tratamento do câncer de próstata
RELATOR:	Cons. Lúcio Flávio Gonzaga Silva

EMENTA: A terapia focal (HIFU e crioterapia) para o tratamento de câncer de próstata é procedimento experimental, só podendo ser realizada em protocolos clínicos de acordo com as normas do sistema CEP/CONEP.

DA CONSULTA

Solicita providências no sentido de esclarecer os quesitos abaixo:

- 1. O ultrassom focalizado de alta intensidade (High Intensity Focused Ultrasound – HIFU) encontra-se autorizado para uso terapêutico no Brasil? Em que condições? Qual o órgão competente para a autorização do uso dessa técnica terapêutica, e quais as exigências necessárias para a concessão dessa autorização?*
- 2. Considerando a resposta anterior, é possível informar quais instituições/estabelecimentos possuem autorização para a realização da técnica HIFU no Brasil, e qual a estimativa de custo desse tratamento?*
- 3. Sob o aspecto técnico-científico, existem estudos de pesquisa clínica conclusivos que atestem a segurança e eficácia do HIFU no tratamento do câncer de próstata? Que estudos são esses, em que fases de pesquisa se encontram, e o que dizem especificamente? Tecer considerações a respeito.*
- 4. De acordo com as diretrizes legais e técnicas aplicáveis à área da medicina, quais as etapas que devem ser observadas para que uma nova terapêutica, como o HIFU, possa ser utilizada em larga escala, como modalidade terapêutica consagrada?*
- 5. O que se entende por tratamento experimental/off-label? O não cumprimento de todas as etapas científicas pode configurar o uso “experimental” ou “off-label” de determinado tratamento?*



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

6. O HIFU pode ser considerado um tratamento experimental/off-label? Justificar. Quais são os critérios de indicação desse tratamento? Ele pode ser utilizado em qualquer modalidade de câncer de próstata? Tecer considerações a respeito.
7. Existem outras modalidades de tratamento para o câncer de próstata? Quais as técnicas de radioterapia atualmente existentes para esse tratamento? Essas técnicas são seguras e possuem eficácia comprovada?

DOS FUNDAMENTOS CIENTÍFICOS

O advento dos programas de rastreamento do câncer de próstata a partir da utilização clínica da dosagem do antígeno prostático específico sérico (*prostate-specific antigen* – PSA) tem gerado uma migração de diagnósticos de tumores avançados para os de tumores localizados e menos agressivos. Isso tem suscitado um dilema para os pacientes e seus médicos assistentes: decidir entre tratamentos radicais ou vigilância?^(1,2)

A questão tem fomentado o interesse pelas terapias focais, incluindo a crioterapia e o HIFU, consideradas estratégias a meio caminho entre a vigilância e o tratamento radical, o que pode ser uma promessa futura para tratar o câncer de próstata localizado.⁽³⁾

Evidências de ensaios clínicos controlados e randomizados, embora de curto curso, apontam para apenas uma pequena ou nenhuma diferença na sobrevida global e câncer-específica entre as duas opções terapêuticas (as focais e as radicais), somada aos benefícios da minimização dos eventos adversos retais e geniturinários das últimas.⁽⁴⁾

O (HIFU), ultrassom de alta intensidade e de alta carga energética, quando focado em determinada área, resulta em destruição tecidual por meio de rupturas celulares e necrose coagulativa imediata e irreversível, com limites bem precisos.⁽⁵⁾ O tratamento pode ser minuciosamente focado para uma porção da glândula prostática. Diferentemente da radioterapia, não há um limite de dose, e o método pode ser repetido, caso necessário. Ademais, terapias adicionais podem ser realizadas (cirurgia radical, radioterapia), sem dificuldades técnicas. As primeiras publicações sobre o método são encorajadoras.⁽⁶⁾

A crioterapia, usada na prática clínica desde o século XIX, é o termo utilizado para o tratamento de enfermidades por via do efeito destrutivo do congelamento controlado de tecidos biológicos. O primeiro relato de tratamento de doença prostática remonta a 1966. A técnica corrente utiliza o princípio Joule-Thomson, que descreve a alteração na temperatura



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

que acompanha a expansão de um gás sem troca de calor com o meio ambiente. Utiliza dois gases: argônio (congelamento) e hélio (descongelamento). Há inicialmente formação de um cristal de gelo no compartimento extracelular, que origina gradientes de concentração, conduzindo a dano enzimático e desnaturação proteica e, em consequência, lesão da membrana celular. Os cristais de gelo adentram o interior das células, causando rupturas das organelas e das mitocôndrias. Quando a célula descongela, há a ruptura da membrana celular e morte.⁽⁷⁾

A terapia focal para o câncer de próstata é uma técnica adaptada do tratamento de outros tumores sólidos, incluindo o renal, tireoideano, mamário, hepático e o pancreático.

Ainda há pouca aceitação hoje, devido à multifocalidade do tumor prostático (80%), um fator limitante, embora recentes evidências têm demonstrado que, nessa enfermidade, as lesões maiores e mais agressivas (lesão-índice) são as determinantes de sua evolução, ademais a doença é unilateral em 1/3 dos casos. O aprimoramento das técnicas de imagem, permitindo a localização dessas lesões-índices, pode, no futuro, possibilitar o direcionamento da técnica para esses alvos, poupando o resto da glândula, sem comprometer o controle oncológico.^(3,8,9)

Os autores com experiência no método de terapia focal para o câncer de próstata enfatizam alguns aspectos a serem considerados, quando decidem por adotar essa estratégia terapêutica:

1. Ela deve ser indicada para pacientes prováveis de serem beneficiados com terapia, e não, obviamente, para aqueles que podem ser monitorizados com vigilância ativa (acompanhamento com PSA e biópsias eventuais). Especificamente, o paciente com doença clinicamente significativa localizada em apenas uma área da próstata deve ser considerado candidato ótimo para terapia focal.⁽³⁾
2. A localização precisa da doença é essencial. A prática médica corrente tem recomendado a biópsia transperineal (*transperineal template-guided mapping biopsy – TTMB*) como padrão-ouro para o propósito de terapia focal (falso negativo 5%). A ressonância magnética multiparamétrica (*multiparametric magnetic resonance imaging – mpMRI*) tem resultados promissores.^(3,10-12)
3. A monitorização do paciente deve ser feita com estratégia similar à da vigilância ativa.⁽³⁾

Evidências de 43 estudos usando terapia focal – incluindo HIFU e crioterapia – (1.109 pacientes [56%] de baixo risco; 704 pacientes [36%] de risco intermediário; 164 [8%] de alto



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

risco; e 13 pacientes não classificados), com qualidade de evidência baixa (evidência $\leq 2b$), e seguimento médio de (0 – 10,6 anos), apresentaram os seguintes eventos adversos: retenção urinária (0-17%), infecção do trato urinário (0-17%), incontinência urinária (0-5%), disfunção erétil (0-46%), fístula retal (0-1%).⁽³⁾

Embora não haja dados sobre o controle oncológico, a sobrevida câncer-específica foi alta após terapia focal. Sobre isso, uma observação deve ser feita: a baixa mortalidade entre os pacientes tratados era esperada devido ao pequeno seguimento e, sobretudo, pela inclusão de muitos pacientes com doença de baixo risco.⁽³⁾ Ademais, não há estudos prospectivos focados no controle oncológico dos pacientes tratados por essa técnica.

Na verdade, os dados que se tem hoje sobre terapia focal como alternativa para o tratamento do câncer prostático resultam de publicações de um número pequeno de grandes centros especializados. Antes da disseminação da técnica, o treinamento e o controle de qualidade devem envolver questões enfocando os resultados funcionais, a margem de tecido normal requerida, o controle oncológico de longo curso, a qualidade de vida (continência urinária, função sexual), os custos e as terapias sistêmicas adicionais eventualmente utilizadas. Não há também consenso sobre os critérios de seguimento para os pacientes tratados.⁽³⁾

Embora já haja três aparelhos de HIFU aprovados para o tratamento do câncer de próstata localizado – Sonablate™, Ablatherm™ e FocalOne™ – e os primeiros resultados sejam promissores com aparentes resultados oncológicos satisfatórios, ainda há a necessidade de um maior tempo de seguimento para validar sua prática.⁽¹³⁾

Em conclusão, há escassez de evidências na literatura científica especializada sobre o uso das terapias focais para o tratamento do câncer de próstata, o que inibe o seu largo reconhecimento hoje, embora um número de casos publicados sugerirem que trata-se de uma terapêutica alternativa, especialmente para o paciente mais idoso⁽⁷⁾. Há necessidade de estudos de alta qualidade, comparando a terapia focal ao tratamento padrão, para que se possa considerar a mudança da prática.

O tratamento focal para o câncer de próstata está ainda em estágio inicial e não pode ser recomendado como alternativa terapêutica fora do contexto da pesquisa clínica, como está expresso no “*Guidelines 2015*” da Associação Europeia de Urologia.



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

DA RESPOSTA AO CONSULENTE

O tratamento de terapia focal (crioterapia e HIFU) não é recomendado para o câncer de próstata pelas sociedades especializadas. Não há atualmente estudos robustos, com níveis adequados de evidência, que permitam seu reconhecimento definitivo e a adoção do método na prática clínica.

1. O ultrassom focalizado de alta intensidade (*High Intensity Focused Ultrasound – HIFU*) encontra-se autorizado para uso terapêutico no Brasil? Em que condições? Qual o órgão competente para a autorização do uso dessa técnica terapêutica, e quais as exigências necessárias para a concessão dessa autorização?

Resposta: Não. De acordo com a Lei nº 12.842, de 10 de julho de 2013, compreende-se entre as competências do Conselho Federal de Medicina (CFM) editar normas para definir o caráter experimental de procedimentos médicos, autorizando ou vedando sua prática. Assim, da inteligência deste dispositivo, cabe ao CFM a definição do caráter experimental ou terapêutico de novos procedimentos médicos.

2. Considerando a resposta anterior, é possível informar quais instituições/estabelecimentos possuem autorização para a realização da técnica HIFU no Brasil, e qual a estimativa de custo desse tratamento?

Resposta: Ver resposta do quesito 1.

3. Sob o aspecto técnico-científico, existem estudos de pesquisa clínica conclusivos que atestem a segurança e eficácia do HIFU no tratamento do câncer de próstata? Que estudos são esses, em que fases de pesquisa se encontram, e o que dizem especificamente? Tecer considerações a respeito.

Resposta: Há sim, um número significativo de estudos já publicados na literatura especializada (conferir no corpo do parecer), porém com qualidade de evidência baixa (evidência $\leq 2b$), e seguimento médio não adequado para o câncer de próstata (0 – 10,6 anos). Há necessidade de estudos de alta qualidade, comparando a terapia com HIFU ao tratamento padrão, principalmente quanto ao controle oncológico, para que se possa considerar a mudança da prática.



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

4. De acordo com as diretrizes legais e técnicas aplicáveis à área da medicina, quais as etapas que devem ser observadas para que uma nova terapêutica, como o HIFU, possa ser utilizada em larga escala, como modalidade terapêutica consagrada?

Resposta: Há necessidade de estudos robustos prospectivos, randomizados, controlados com alto grau de evidência, focados na segurança, eficácia, custo-efetividade e, no caso do tratamento de neoplasias malignas, no controle oncológico dos pacientes.

O tratamento focal para o câncer de próstata (HIFU e crioterapia) está ainda em estágio inicial e não pode ser recomendado como alternativa terapêutica fora do contexto da pesquisa clínica, como está expresso no “*Guidelines 2015*” da Associação Europeia de Urologia.

5. O que se entende por tratamento experimental/*off-label*? O não cumprimento de todas as etapas científicas pode configurar o uso “experimental” ou “*off-label*” de determinado tratamento?

Resposta: O termo tratamento *off-label* refere-se à prescrição de medicamento pelo médico para uma indicação clínica diferente da aprovada pela agência reguladora – no caso do Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Não se aplica a técnicas operatórias, como no caso em questão.

6. O HIFU pode ser considerado um tratamento experimental/*off-label*? Justificar. Quais são os critérios de indicação desse tratamento? Ele pode ser utilizado em qualquer modalidade de câncer de próstata? Tecer considerações a respeito.

Resposta: O procedimento HIFU não pode ser considerado um tratamento *off-label*. É sim, no atual estado de sua evolução, considerado um tratamento experimental, pois não possui ainda estudos com alto grau de evidência que o validem terapêuticamente, ademais ainda não ter reconhecimento consagrado da ciência e das sociedades especializadas. A sua indicação seria, excepcionalmente, de forma alternativa, para pacientes muitos idosos portadores de câncer de próstata localizado, que não suportariam o tratamento radical, e talvez para recidivas locais de tratamentos radioterápicos.



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

7. Existem outras modalidades de tratamento para o câncer de próstata? Quais as técnicas de radioterapia atualmente existentes para esse tratamento? Essas técnicas são seguras e possuem eficácia comprovada?

Resposta: Sim. Para o câncer de próstata localizado, as modalidades de tratamento correntes são a prostatectomia radical e a radioterapia. As técnicas de radioterapia consagradas pela ciência e pelas sociedades especializadas, com eficácia comprovada e segurança aceitável, são: a braquiterapia, a radioterapia conformacional, e a radioterapia de feixes modulados, todas com uso corrente no Brasil.

Este é o parecer, S.M.J.

Brasília-DF, 18 de novembro de 2016.

LÚCIO FLÁVIO GONZAGA SILVA

Conselheiro-relator



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(3):203-13.
2. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Eng J Med.* 2013;368(5):436-45.
3. Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, Lawrentschuk N, Lazzeri M, Montironi R, et al. The role of focal therapy in the management of localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2014;66(4):732-51.
4. Lindner U, Trachtenberg J, Lawrentschuk N. Focal therapy in prostate cancer: modalities, findings and future considerations. *Nat Rev Urol.* 2010;7(10):562-71.
5. Beerlage HP, Leenders GJ, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijter ET, Kaa CA, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) followed after one to two weeks by radical retropubic prostatectomy: results of a prospective study. *Prostate.* 1999;39(1):41-6.
6. Crouzet S, Rouviere O, Martin X, Gelet A. High-intensity focused ultrasound as focal therapy of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2014;24(3):225-30.
7. Mohammed A, Miller S, Miller M, Douglas-Moore J. Cryotherapy and its applications in the management of urologic malignancies: a review of its use in prostate and renal cancers. *Urol Oncol.* 2014;32(1):39e19-27.
8. Humphrey PA. Complete histologic serial sectioning of a prostate gland with adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1993;17(5):468-72.
9. Karavitakis M, Ahmed HU, Abel PD, Hazell S, Winkler MH. Anatomically versus biologically unifocal prostate cancer: a pathological evaluation in the context of focal therapy. *Ther Adv Urol.* 2012;4(4):155-60.
10. Losa A, Gadda GM, Lazzeri M, Lughezzani G, Cardone G, Freschi M, et al. Complications and quality of life after template-assisted transperineal prostate biopsy in patients eligible for focal therapy. *Urology.* 2013;81(6):1291-6.
11. Crawford ED, Rove KO, Barqawi AB, Maroni PD, Werahera PN, Baer CA, et al. Clinical-pathologic correlation between transperineal mapping biopsies of the prostate and three-dimensional reconstruction of prostatectomy specimens. *Prostate.* 2013;73(7):778-87.
12. Chopra R, Colquhoun A, Burtnyk M, N'djin WA, Kobelevskiy I, Boyes A, et al. MR imaging-controlled transurethral ultrasound therapy for conformal treatment of prostate tissue: initial feasibility in humans. *Radiology.* 2012;265(1):303-13.
13. Kuru TH, Essen J, Pfister D, Porres D. Role of focal therapy with high-intensity focused ultrasound in the management of clinically localized prostate cancer. *Oncol Res Treat.* 2015;38(12):634-8.