



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Urologia em Oncologia**

PAULO SILVEIRA CAMPOS SOARES

**ANÁLISE DE SOBREVIDA LIVRE DE TRATAMENTO RADICAL EM PACIENTES
EM VIGILÂNCIA ATIVA PARA CÂNCER DE PRÓSTATA DE BAIXO RISCO NO
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**

Rio de Janeiro

2023

PAULO SILVEIRA CAMPOS SOARES

**ANÁLISE DE SOBREVIDA LIVRE DE TRATAMENTO RADICAL EM PACIENTES
EM VIGILÂNCIA ATIVA PARA CÂNCER DE PRÓSTATA DE BAIXO RISCO NO
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Curso de Aperfeiçoamento
nos Moldes Fellow em Urologia em
Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Alexander Edwin
Teixeira Dias

Revisão: Prof. Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2023

S676a Soares, Paulo Silveira Campos.

Análise de sobrevida livre de tratamento radical em pacientes em vigilância ativa para câncer de próstata de baixo risco no Instituto Nacional do Câncer. / Paulo Silveira Campos Soares – Rio de Janeiro, 2023.

25f.il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Especialização nos Moldes de Fellow em Urologia Oncológica) – Instituto Nacional de Câncer, 2023.

Orientador: Prof. Dr. Alexander Edwin Teixeira Dias.

1. Neoplasias da Próstata. 2. Neoplasias da Próstata/cirurgia.3. Conduta Expectante.

4. Análise de Sobrevida. I. Dias, Alexander Edwin Teixeira (Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer. III. Título.

Catálogo na fonte
Núcleo de Sistema Integrado de Bibliotecas / INCA
Kátia Simões CRB7/5952

PAULO SILVEIRA CAMPOS SOARES

Análise de Sobrevida Livre de Tratamento Radical em Pacientes em Vigilância Ativa para Câncer de Próstata de Baixo Risco no Instituto Nacional de Câncer

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Urologia em Oncologia

Aprovado em: 16 de fevereiro de 2023.

Banca examinadora:



Dr. Alexander Edwin Teixeira Dias



Dr. Felipe Monnerat Lott



FRANZ CAMPOS
Chefe Serviço Urologia
Instituto Nacional de Câncer
CNPJ: 52.344.14-0

Dr. Franz Santos de Campos

Rio de Janeiro

2023

RESUMO

SOARES, Paulo Silveira Campos. **Análise de Sobrevida Livre de Tratamento Radical em Pacientes em Vigilância Ativa no Instituto Nacional de Câncer.** Trabalho de Conclusão de Curso (Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Urologia em Oncologia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2023.

INTRODUÇÃO: A vigilância ativa é uma estratégia conservadora que se tornou o tratamento padrão para pacientes com adenocarcinoma de próstata de baixo risco. Consiste no seguimento cuidadoso com PSA, exames de imagem e biópsia de próstata periódicos, com intenção de proporcionar tratamento definitivo assim que for evidenciada progressão da doença, e evitar o sobretratamento e os efeitos colaterais associados. **MATERIAIS E METODOS:** foram levantados dados de prontuários de 236 pacientes que estavam em vigilância ativa para câncer de próstata de baixo risco ou intermediário favorável entre março de 2014 e maio de 2022. O objetivo principal foi calcular a taxa de sobrevida livre de tratamento radical em 5 anos de seguimento em um hospital terciário de alto volume. **RESULTADOS:** entre os 236 pacientes estudados, a idade média foi 63.9 anos com o tempo de seguimento médio de 14 meses. 51 (21.6%) pacientes foram indicados para terapia radical, sendo que 36 (70,5%) foram encaminhados para cirurgia radical. Destes, 33 (91,6%) apresentaram progressão histológica na patologia final. Não houve nenhum óbito relacionado ao câncer de próstata. **CONCLUSÃO:** a vigilância ativa é uma estratégia segura para o tratamento de pacientes com câncer de próstata de baixo risco.

Palavras-chave: neoplasias da próstata; cirurgia da próstata; conduta expectante; vigilância ativa; análise de sobrevida;

ABSTRACT

SOARES, Paulo Silveira Campos. **Radical Treatment Free Survival in Patients on Active Surveillance at the Brazilian National Cancer Institute.** Final paper (Fellowship in Uro-Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2023.

INTRODUCTION: Active surveillance is a conservative strategy that has become the standard treatment for patients with low-risk prostate adenocarcinoma. It consists of careful follow-up with PSA, periodic prostate imaging and biopsy, with the intention of providing definitive treatment as soon as disease progression is evidenced and avoiding overtreatment and associated side effects. **MATERIALS AND METHODS:** Data were collected from the medical records of 236 patients who were on active surveillance for low-risk or favorable intermediate prostate cancer between March 2014 and May 2022. The main objective was to calculate the radical treatment-free survival rate in 5-year follow-up in a high-volume tertiary hospital. **RESULTS:** among the 236 patients studied, the mean age was 63.9 years with a mean follow-up time of 14 months. 51 (21.6%) patients were referred for radical therapy, and 36 (70.5%) were referred for radical surgery. Of these, 33 (91.6%) showed histological progression in the final pathology. There were no deaths related to prostate cancer. **CONCLUSION:** Active surveillance is a safe strategy for treating patients with low-risk prostate cancer.

Keywords: prostatic neoplasms; prostatectomy; active surveillance; watchful waiting; survival analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Curva de Sobrevida Livre de Tratamento	11
Figura 2 — Curva de Risco de Tratamento Radical	12

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Características demográficas do grupo estudado	6
Tabela 2 — Características dos pacientes submetidos a intervenção	7
Tabela 3 — Motivos para intervenção	7
Tabela 4 — Resultados histopatológicos	8
Tabela 5 — Desfechos oncológicos	8
Tabela 6 — Resultados da VA por instituição	12

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	3
3	RESULTADOS.....	6
4	DISCUSSÃO	9
5	CONCLUSÃO.....	13
	REFERÊNCIAS	14

1 INTRODUÇÃO

Primeiramente descrita em 2002, a vigilância ativa (VA) se tornou o tratamento padrão para os pacientes diagnosticados com câncer de próstata (ACP) de risco favorável. É uma estratégia conservadora de tratamento que envolve o seguimento cuidadoso com PSA, imagem e biópsias de próstata periódicos, com a intenção de proporcionar tratamento definitivo assim que for evidenciada progressão da doença, e evitar o sobretratamento e os efeitos colaterais associados, garantindo melhor qualidade de vida (KLOTZ, 2019).

Ensaio clínicos randomizados comparando tratamento conservador e o radical com cirurgia ou radiação falharam em demonstrar benefícios a longo prazo do tratamento imediato de pacientes de baixo risco. Dada a natureza indolente do câncer de próstata e a falta de evidências que autorizem o tratamento imediato dos pacientes de baixo risco, a VA se tornou o tratamento recomendado pelos “guidelines” para a condução de pacientes de baixo risco e de risco intermediário com características favoráveis (WALKER, 2021). Diante da grande aceitação desse modo de tratamento e dos bons resultados reportados, foram publicados inúmeros protocolos com diferentes características de inclusão para VA. Atualmente, a Suécia é o país com as maiores taxas de paciente em VA, chegando a cerca de 90% dos pacientes diagnosticados com VA de muito baixo risco (KLOTZ, 2017)

Até o momento, poucos estudos publicaram resultados a longo prazo de pacientes conduzidos em vigilância ativa. Apenas 3 estudos contendo mais de 900 pacientes reportaram resultados de um seguimento de 10 e 15 anos (CARLSSON, 2020). No Brasil, desconhecemos publicações que reportem resultados de médio e longo prazo de paciente conduzidos em vigilância ativa, portanto faltam dados disponíveis sobre segurança e aplicabilidade desta conduta em populações latino-americanas.

Essa estratégia tem sido empregada no Brasil, apesar de questões importantes sobre sua aplicabilidade na população brasileira permanecerem sem resposta. Muitas vezes pacientes recebem investigação excessiva, como mais de uma biópsia transretal no mesmo ano ou exames de imagens repetidos em intervalo de tempo muito curto. Em contrapartida, alguns pacientes recebem investigações em intervalo de tempo mais prolongados do que o descrito na literatura, potencialmente comprometendo o resultado oncológico. O presente estudo tem por objetivo,

descrever os resultados oncológicos de médio prazo nos pacientes já em acompanhamento e nos novos pacientes admitidos na instituição com diagnóstico de câncer de próstata localizado de baixo risco. Os resultados desse estudo auxiliarão na construção da base para uma política nacional de emprego estratégia de VA.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, foram levantados dados de prontuários de forma retrospectiva dos pacientes em Vigilância Ativa no Instituto Nacional de Câncer (INCA). Entre março de 2014 e maio de 2022, foram identificados 236 pacientes diagnosticados com câncer de próstata de baixo risco ou de risco intermediário favorável que estavam em Vigilância Ativa.

2.1 Desfechos

2.1.1 Desfecho Primário

Incidência cumulativa de tratamento radical (Prostatectomia ou Radioterapia).

2.1.2 Desfechos Secundários

- Sobrevida global (SG)
- Sobrevida câncer específica (SCE)
- Sobrevida livre de progressão (SLP; progressão definida como morte por ACP ou metástase).
- desfechos oncológicos do subgrupo submetido a tratamento radical (SG, SCE', SLP e Sobrevida livre de recorrência bioquímica)

2.2 Critérios de inclusão e seguimento

2.2.1 Critérios de Inclusão

- Homens entre 45 e 75 anos com expectativa de vida >10 anos
- Diagnóstico histológico de Adenocarcinoma da próstata, obtido por biopsia transretal com no mínimo 12 fragmentos, com laudo histopatológico originado ou revisado no INCA
- Ausência de qualquer tratamento prévio para ACP
- PSA inicial ≤ 10 ng/ml
- Estádio clínico $\leq T2a$
- Gleason score = 6 (3+3), ISUP1
- Densidade do PSA $<0,15$ ng-ml
- Pacientes potencialmente aptos clinicamente para tratamento radical, PS 0 ou 1.

2.2.2 Rotina de acompanhamento

- 1º. Ano: PSA total e livre e exame digital da próstata a cada 3 meses. Ressonância nuclear magnética multiparamétrica (RNM-mp) da próstata deverá ser realizada, se não feita no diagnóstico inicial, em até 6 meses
- 2º. Ano: PSA total e livre e exame digital da próstata a cada 4 meses. Rebiópsia com 12 meses do diagnóstico inicial.
- 3º e anos subsequentes: PSA total e livre e exame digital da próstata a cada 6 meses. RNM-mp no mês 30 e após isso bianual. Rebiópsia no mês 48. Após isso, rebiópsia apenas se clinicamente indicada.

2.2.3 Critérios para interrupção da vigilância ativa

- Desejo do paciente
- Mudança de grau histológico, com surgimento de padrão de Gleason primário ou secundário 4 (ISUP \geq 2)
- Surgimento de lesão em RNM-mp classificada como PIRADS 4 ou 5

2.2.4 Critérios para rebiópsia

- Nas datas previstas em protocolo
- Progressão bioquímica – velocidade de elevação do PSA \geq 1.0 ng/ml/ano. A velocidade do PSA poderá ser calculada por média aritmética ou regressão linear
- Surgimento de lesão palpável ao toque retal
- Surgimento de lesão PIRADS 3 à RNM-mp

2.2.5 Análise Estatística

Foram obtidas as de taxa de sobrevida geral, câncer específica e livre de progressão para todos os pacientes. Foram também obtidos os dados demográficos da população estudada. O tempo de seguimento foi calculado entre a data inicial do primeiro atendimento no ambulatório de Vigilância Ativa e o último atendimento até maio de 2022 ou até a data de indicação da terapia definitiva.

Falha bioquímica foi definida como PSA acima de 0,2 ng/dl após a prostatectomia radical ou PSA *nadir* + 2 ng/dl após radioterapia de acordo com os critérios de Phoenix.

Os fatores associados aos desfechos clínicos esperados foram analisados por meio do teste exato de Fisher, com o valor $p < .05$. Para esse cálculo foi utilizado o *software* disponível em <http://vassarstats.net>.

3 RESULTADOS

Entre março de 2014 e maio de 2022, estavam em seguimento no ambulatório de Vigilância Ativa, no Instituto Nacional de Câncer, 236 pacientes. A idade média dos pacientes recrutados foi de 64.9 anos apresentando o seguimento médio de 14 meses. A tabela 1 mostra os principais dados demograficos do grupo estudado.

Tabela 1 – Características demográficas do grupo estudado

VARIAVEIS	N
N	236
Idade (média)	64.9
PSA inicial (médio)	6,3
PSAd (médio)	0,1
GS 6	233
GS 7	3
Fragmentos + (1)	130
Fragmentos + (>1)	106
Tempo de seguimento (médio)	14 meses
Branco	105
Pardos	70
Negros	61

O PSA inicial e densidade médios foram de 6,5 e 0,1 respectivamente. 233 (98.7%) pacientes apresentaram adenocarcinoma de próstata Gleason 6 na biópsia inicial e 3 pacientes apresentaram adenocarcinoma de próstata Gleason 7 (3+4). Destes pacientes, o PSA inicial médio foi de 5,09.

Dos pacientes estudados, 51 tiveram o seguimento interrompido, sendo encaminhados para terapia radical até dezembro de 2022. Sendo 36 encaminhados para prostatectomia radical e 15 para radioterapia. Os pacientes submetidos a algum tipo de intervenção apresentavam idade média de 64 anos e PSA inicial médio de 7. 14 (2,36%) pacientes perderam o seguimento durante o período estudado. A tabela 2 evidencia as principais características dos pacientes submetido a intervenção.

Tabela 2 – Características dos pacientes submetidos a intervenção

VARIAVEIS	N
N	36
Id	64
PSA (médio)	7
GS 6	51

Os motivos para indicação de interrupção do protocolo e indicação da terapia radical (Tabela 3) foram, na maioria dos pacientes, a piora do padrão histológico na re-biópsia e o aumento do PSA. Os motivos para indicação de intervenção, na análise do estudo, se sobrepuseram em grande parte dos casos. Provavelmente, isso ocorreu porque a maior parte dos pacientes foram submetidos a uma nova biópsia prévia a intervenção, mesmo apresentando alterações no PSA e no exame de imagem que já possibilitariam a interrupção da VA.

Tabela 3 – Motivos para intervenção

VARIAVEIS	N
GS	24
Número de fragmentos +	2
Aumento do PSA	19
Aumento Pirads	17

Dos 36 pacientes submetidos à prostatectomia radical, 24 (66%) apresentaram progressão do escore de Gleason no exame histopatológico final. 17 (47%) pacientes apresentaram ISUP 2, 5 (13.8%) pacientes apresentaram ISUP 3 e 2 (5%) pacientes ISUP 5. 6 (16%) pacientes apresentaram estágio tumoral acima de pT3a no laudo histopatológico final.

Dos 36 pacientes submetidos a prostatectomia radical, 33 (91.6%) apresentaram progressão do escore de Gleason no exame histopatológico final. 23 (63.8%) pacientes apresentaram ISUP 2, 8 (22.2%) pacientes apresentaram ISUP 3 e 2 (5%) pacientes ISUP 5. 6 (16%) pacientes apresentaram estágio tumoral acima de pT3a no laudo histopatológico final.

Após análise estatística, foram observados os seguintes fatores preditores com relevância ($p < .05$) associados a indicação de terapia radical: idade (>70 , $p 0.03$), PSA inicial (Entre 5 e 10 ng/dl, $p.03$), número de fragmentos positivos na biópsia inicial (≥ 3 , $p.01$) e densidade do PSA (≥ 0.1 ng/ml, $p 0.012$). O escore de Gleason inicial ($p.06$) não alcançou significância estatística.

Tabela 4 – Resultado histopatológico

VARIAVEIS	N
ISUP 1	3
ISUP 2	23
ISUP 3	8
ISUP 4	0
ISUP 5	2
\geq T3a	6

Apenas 2 (5%) pacientes que foram submetidos a algum tipo de intervenção, apresentaram recidiva bioquímica aos 35 e 5 meses após a intervenção. Este último foi submetido a cirurgia radical, apresentando achado adverso na patologia final (ISUP 5 e pT3b).

Tabela 5 – Desfechos oncológicos

VARIAVEIS	N
SG	99%
SCE	100%
SLP	100%
SRBQ	94%

Neste estudo, houve apenas um óbito que não estava relacionado ao ACP. Este paciente faleceu devido a complicações de Leucemia Mieloide Aguda. Não foram registrados óbitos relacionados ao ACP e nenhum paciente desenvolveu metástases durante o tempo de seguimento.

4 DISCUSSÃO

O câncer de próstata é uma doença heterogênea com características que ainda não foram totalmente esclarecidas (TOSOIAN, 2015). Algumas evidências sugerem que o diagnóstico e o tratamento precoces são associados a redução da mortalidade de homens com ACP de risco desfavorável. Porém, o número suficiente de homens que precisam ser tratados para se evitar a morte decorrente por ACP é muito grande. Portanto, o sobretratamento e os seus efeitos colaterais em homens com ACP de baixo risco são comuns. A VA se apresenta como uma alternativa segura de tratamento para homens com doença de baixo risco com intuito de se evitar os problemas associados ao excesso de tratamento.

Este estudo relatou os resultados de médio prazo dos pacientes em VA para adenocarcinoma de próstata de baixo risco acompanhados em um ambulatório especializado em um centro de alto volume. Os resultados apresentados são compatíveis com a literatura mundial (Tabela 6).

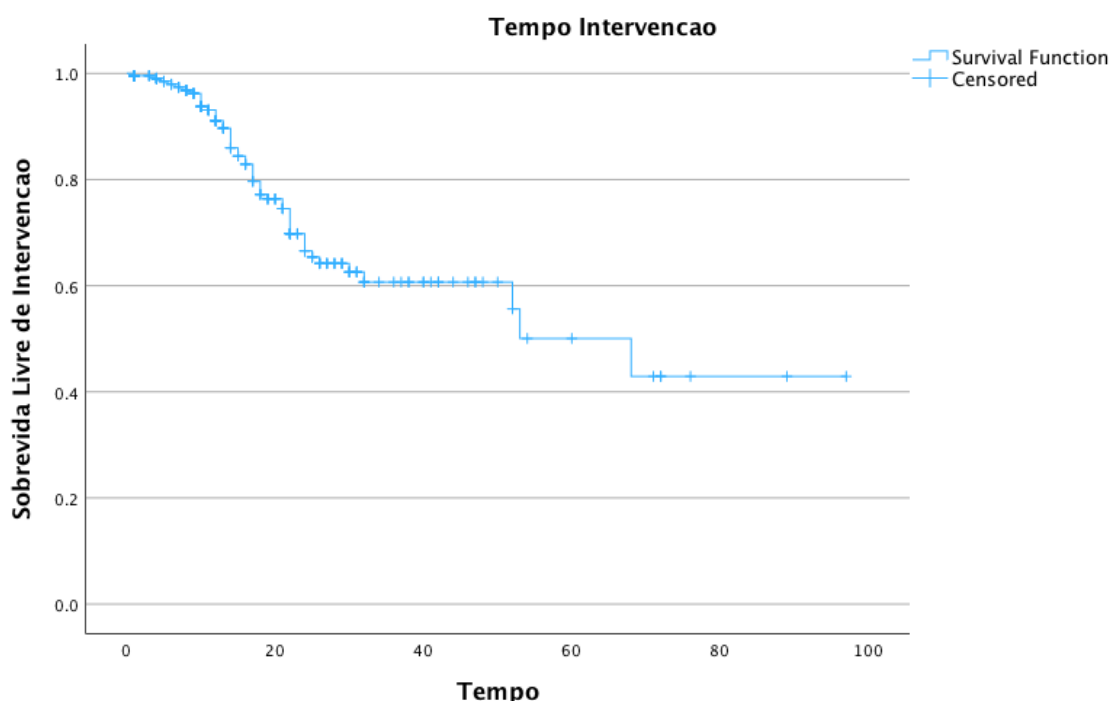
Apesar dos estudos em VA apresentarem critérios de elegibilidade, seguimento e motivos para interrupção diferentes, eles são similares em seus objetivos e desfechos clínicos esperados. Apesar das diferenças de metodologia, todos eles suportam a VA como uma estratégia segura e mostram que em 5 anos de acompanhamento a maior parte dos pacientes estão livres de tratamento.

Em nosso estudo 51 (21.6 %) pacientes foram submetidos a algum tipo de tratamento, 2 destes apresentaram falha bioquímica no seguimento após o tratamento radical e nenhum óbito relacionado ao ACP foi registrado. Apesar dos nossos critérios iniciais para inclusão no protocolo de VA ficarem restritos aos pacientes com doença de baixo risco (GS 6, PSA < 10, PSAd < 0,15), alguns pacientes de risco intermediário favorável (GS 3+4 e PSA < 10) e com PSAd > 0,15 foram incluídos. Nenhum dos pacientes com ACP de risco intermediário favorável foram excluídos do protocolo até o término da coleta de dados. Diante dos resultados encontrados, podemos concluir que a VA para pacientes de risco intermediário selecionados é também uma alternativa de tratamento segura.

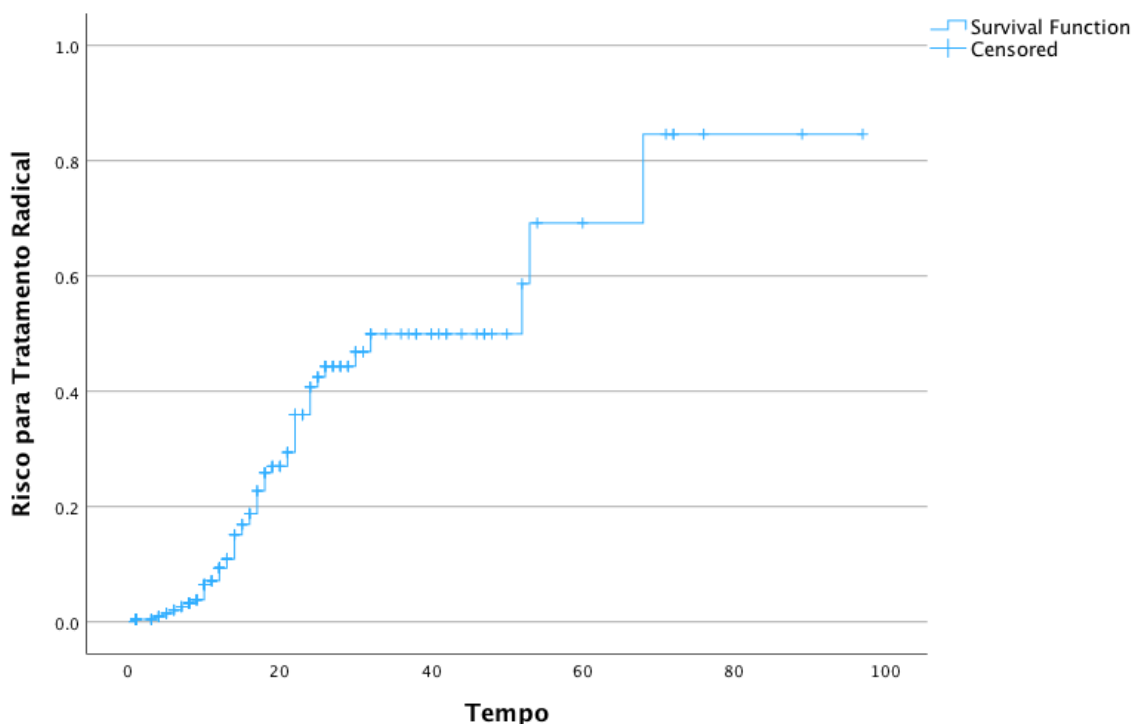
Os motivos para interrupção do protocolo e indicação para terapia radical se sobrepuseram na maioria dos casos, sendo que a progressão histológica e o aumento do PSA foram os principais motivos. Isso se deu porque grande parte dos nossos

pacientes são biopsiados antes da indicação definitiva para o tratamento mesmo apresentando características que autorizem a interrupção da VA.

Figura 1 - Curva de sobrevida livre de tratamento



A taxa de sobrevida livre de tratamento encontrada é comparável aos estudos com critérios de elegibilidade semelhantes aos deste estudo como pode ser observado nos gráficos acima (KLOTZ, 2015; SOLOWAY, 2010). A maior parte dos nossos pacientes estavam livres de tratamento radical com 5 anos de seguimento. Estudos com critérios de seguimento mais rigorosos, como por exemplo com biópsias anuais (TOSOIAN, 2015), mostram taxas de pacientes livres de tratamento menores em médio prazo de seguimento. Alguns pesquisadores questionam o risco de progressão do tumor durante o tempo de seguimento e a necessidade de se ter marcadores que auxiliem na progressão tumoral e que diminua a necessidade de biópsias repetidas. Avanços na técnica de biópsia de próstata com associação de exames de imagem, proporcionaram ao longo dos anos uma diminuição do subestadiamento. O nosso protocolo estipula rebiópsia aos 12 e 48 meses após o diagnóstico inicial, o que se mostrou seguro durante o tempo de seguimento. Apenas 6 pacientes submetidos a prostatectomia radical apresentaram achados adversos na patologia final ($> pT3a$ ou $ISUP > 3$).

Figura 2 - Curva de Risco de Tratamento Radical

Os fatores preditores associados a intervenção encontrados foram idade maior que 70 anos ($p.03$), número de fragmentos comprometidos na biópsia inicial (≥ 3 fragmentos, $p.01$) e PSA densidade (≥ 0.1 ng/ml, $p 0.012$). O GS inicial não alcançou significância estatística. A idade avançada, a densidade do PSA e o número de fragmentos comprometidos são fatores associados a reclassificação histológica, o que pode explicar a maior taxa de indicação de terapia (KLOTZ, 2015 E TOSOIAN, 2015).

Apenas 2,3% dos pacientes perderam o seguimento até o término deste estudo. Número considerado baixo diante da complexidade do sistema público de saúde brasileiro.

Estudos com resultados a longo-prazo de pacientes em VA para ACP de baixo risco evidenciam taxas de sobrevida geral e câncer específica altas após 10 anos de seguimento. No estudo de Klotz *et al* (2015) foi evidenciada uma taxa de sobrevida geral e câncer específica de 80% e 98%, respectivamente, em 10 anos de seguimento. Já em Touijer *et al.* (2020), a sobrevida geral e câncer específica em 10 anos foram de 94% e 100% respectivamente. Em um médio prazo, nosso estudo apresentou apenas 01 óbito, que não estava relacionado ao ACP.

Tabela 6 - Resultados de VA por instituição

Estudo	N	Seguimento médio (m)	Sobrevida livre de tratamento	Recorrência bioquímica	Mortalidade cancer específica	Sobrevida geral
RM	471	68	70% em 60m	15% em 60m	2% em 96m	91% em 96m
Sunnybrook	993	102	70% em 60m	53% em 60m	5% em 180m	68% em 120m
UCSF	321	43	67% em 60 m	<1 % em em 36m	NA	NA
PM	1122	56	27% em 56m	NA	0.02% em 56m	3,2% em 56m
MSK	2907	52	76% em 60m	<1% em 120m	0% em 120m	94% em 120m
PRIAS	2494	18	77% em 24m	NA	NA	87% em 48m
Miami	230	31.2	85.7% em 60m	NA	0% em 5 anos	NA
JH	1298	60	59% em 60m	9.4% em 24 m	0.1% em 180m	69% em 180m

Legenda: RM – Royal Marsden; UCFS – University of Californi, San Francisco; PM – Princess
Margareth; PRIAS - Prostate Cancer Research International: Active Surveillance; JH – John
Kopkins Hospital

5 CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que a vigilância ativa é uma estratégia oncológica segura para seguimento de pacientes com adenocarcinoma de próstata de baixo e de risco intermediário favorável em um hospital terciário em um médio prazo.

REFERÊNCIAS

- CARLSSON, S. *et al.* Long-term outcomes of active surveillance for prostate cancer – the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. **Journal of Urology**, v 203, n 6, p 1122-1127, 2020.
- KLOTZ, L. *et al.* Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance Cohort of Patients with Prostate Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, Toronto, Canada, v. 33, n. 3, p. 272-276, 2015.
- KLOTZ, L. Active surveillance in intermediate-risk prostate cancer. **BJUI International**, London, UK, 2019.
- KLOTZ, L. Active surveillance for low-risk prostate cancer. **Current Opinion in Urology**, 2017.
- KOMISARENKO, M. *et al.* Active surveillance review: contemporary selection criteria, follow-up, compliance, and outcomes. **Translational Andrology and Urology**, 2018.
- LIU, J.L. *et al.* Advances in the selection of patients with prostate cancer for active Surveillance. **Nature Reviews**, 2021.
- MUSURUNU, H.B. *et al.* Active Surveillance in Intermediate-Risk Patients: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience. **The Journal of Urology**, 2016.
- OTERO, J.R. *et al.* Active Surveillance for Prostate Cancer. **International Journal of Urology**, v 23, n 3, p 211- 2018, 2016.
- SELVADURAI, E. *et al.* Medium-term Outcomes of Active Surveillance for Localised Prostate Cancer. **European Urology**, London, UK, v. 64 p. 981-987, 2013.
- SOLOWAY, M.S. *et al.* Careful Selection and Close Monitoring of Low-Risk Prostate Cancer Patients on Active Surveillance Minimizes the Need for Treatment. **European Urology**, London, UK, 2010.
- TOSOIAN, J.J. *et al.* Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v33, n.30, p 3379-3383, 2015.
- WALKER, C.H. *et al.* Active surveillance for prostate cancer: selection criteria, guidelines, and outcomes. **World Journal of Urology**, 2021.