



INSTITUTO DE SAÚDE
COLETIVA DA UFF

Instituto de Saúde Coletiva (ISC)
Depto. Epidemiologia e Bioestatística

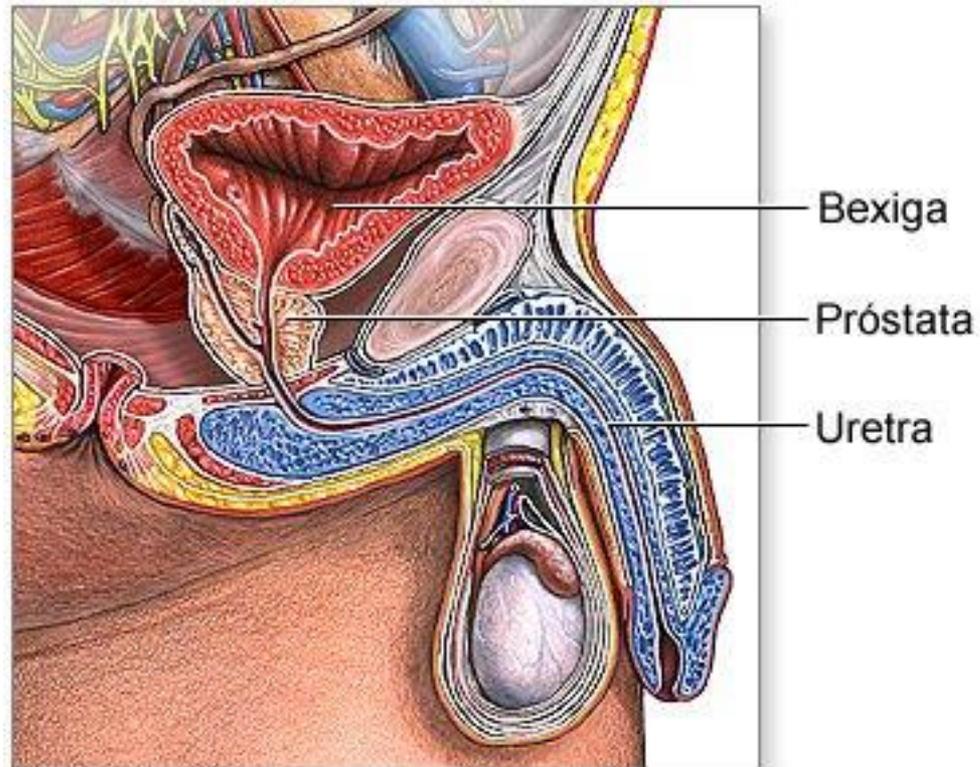
Disciplina: Epidemiologia IV



Vigilância em saúde
Vigilância das Doenças Crônicas não Transmissíveis
Aula 3

Cancer de prostata

A próstata: localização anatomica

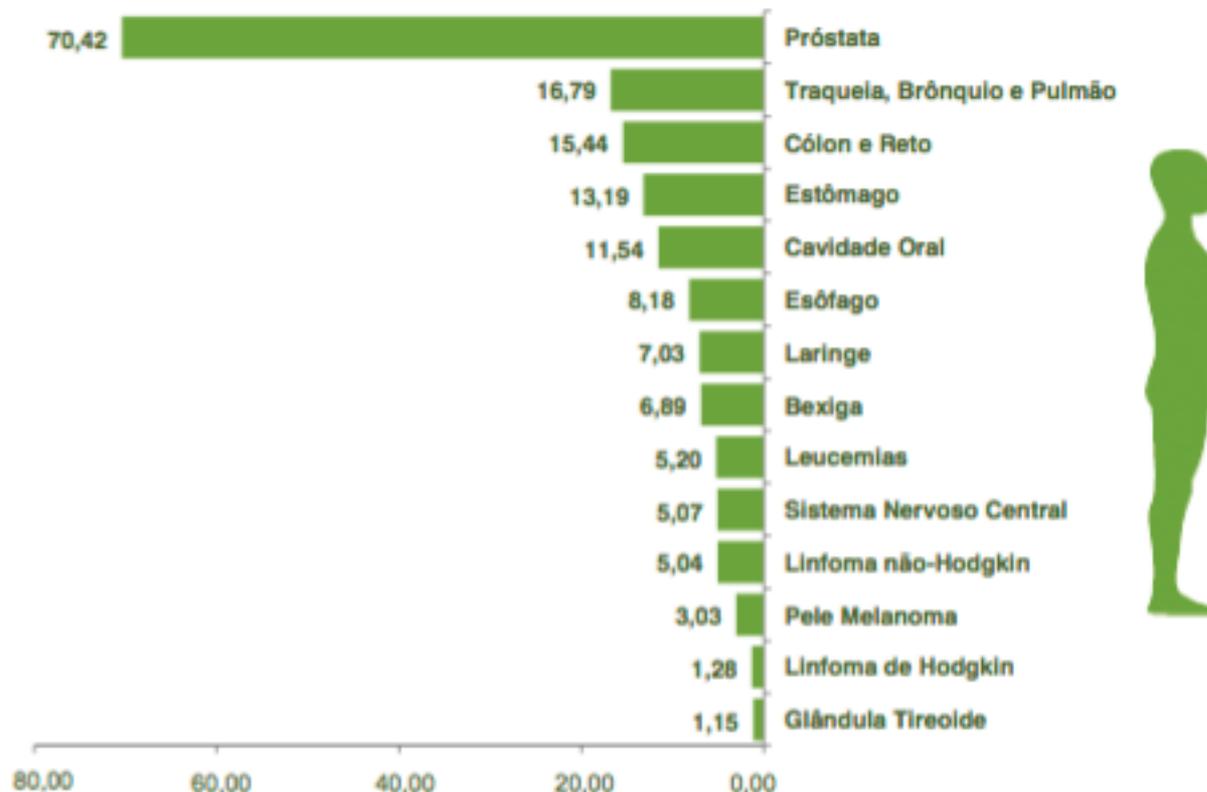


adam.com

Câncer de próstata: incidência BRASIL

- 2º mais comum em homens (atrás apenas do câncer de pele não-melanoma) nas 5 regiões do país .
- É o 4º tipo mais comum na população em geral.
- Letalidade estimada no Brasil pelo INCA: 25%
- Incidência muito maior em idosos

Câncer de próstata: incidência

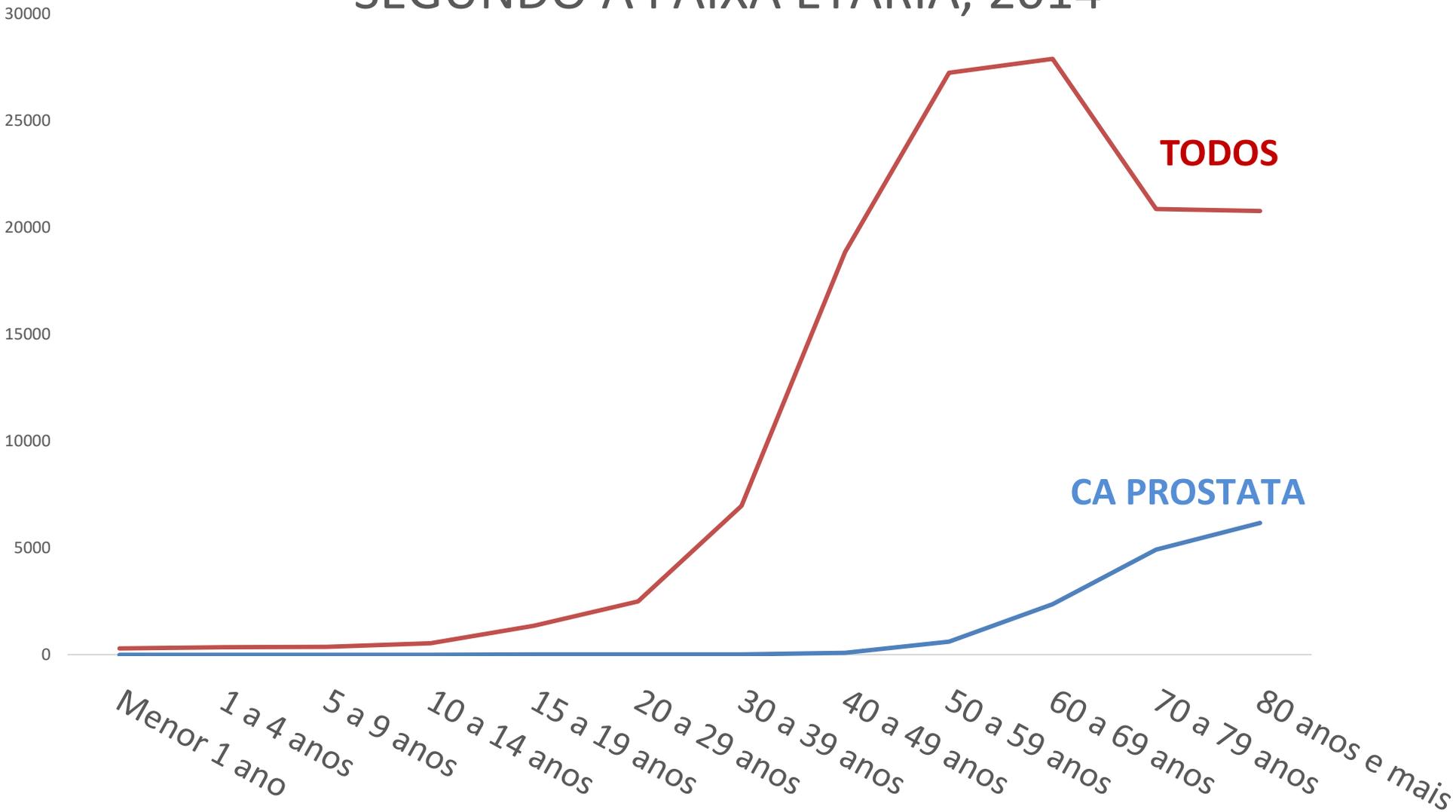


* Exceto pele não melanoma

Câncer de próstata: mortalidade proporcional por região

	C34 Neopl malig dos bronquios e dos pulmoes	C61 Neopl malig da prostata
1 Região Norte	13,15	15,02
2 Região Nordeste	11,72	17,41
3 Região Sudeste	13,48	11,57
4 Região Sul	17,72	11,64
5 Região Centro-Oeste	14,79	15,05
Brasil	14,03	13,20

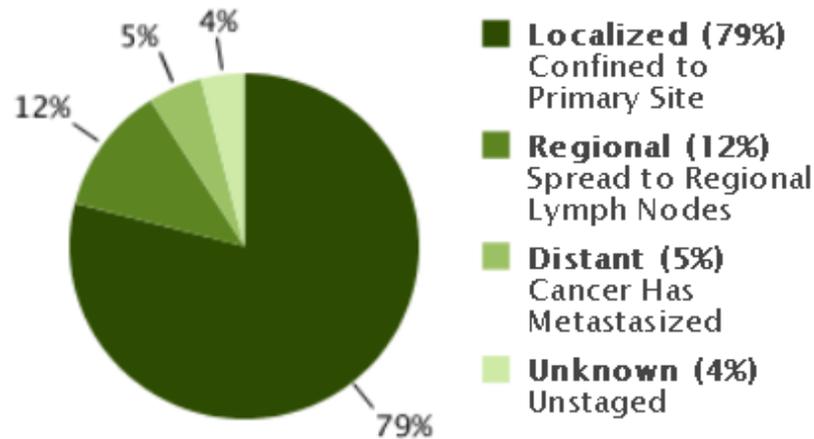
NÚMERO DE ÓBITOS POR CANCER NO BRASIL, SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA, 2014



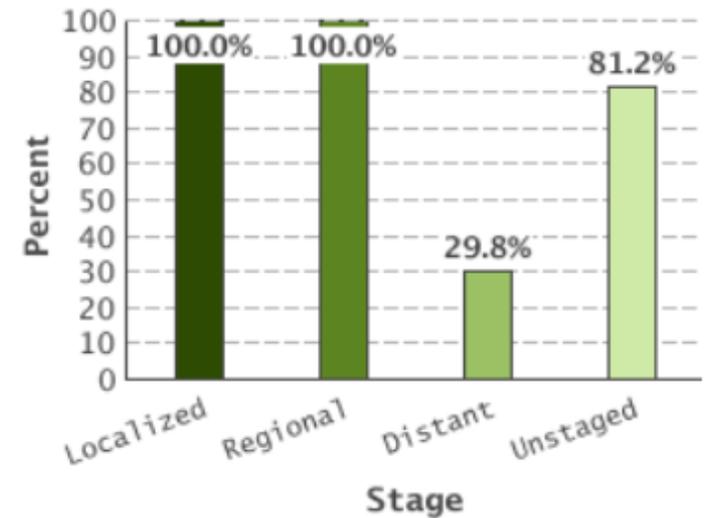
Nos Estados Unidos...

Percent of Cases & 5-Year Relative Survival by Stage at Diagnosis: Prostate Cancer

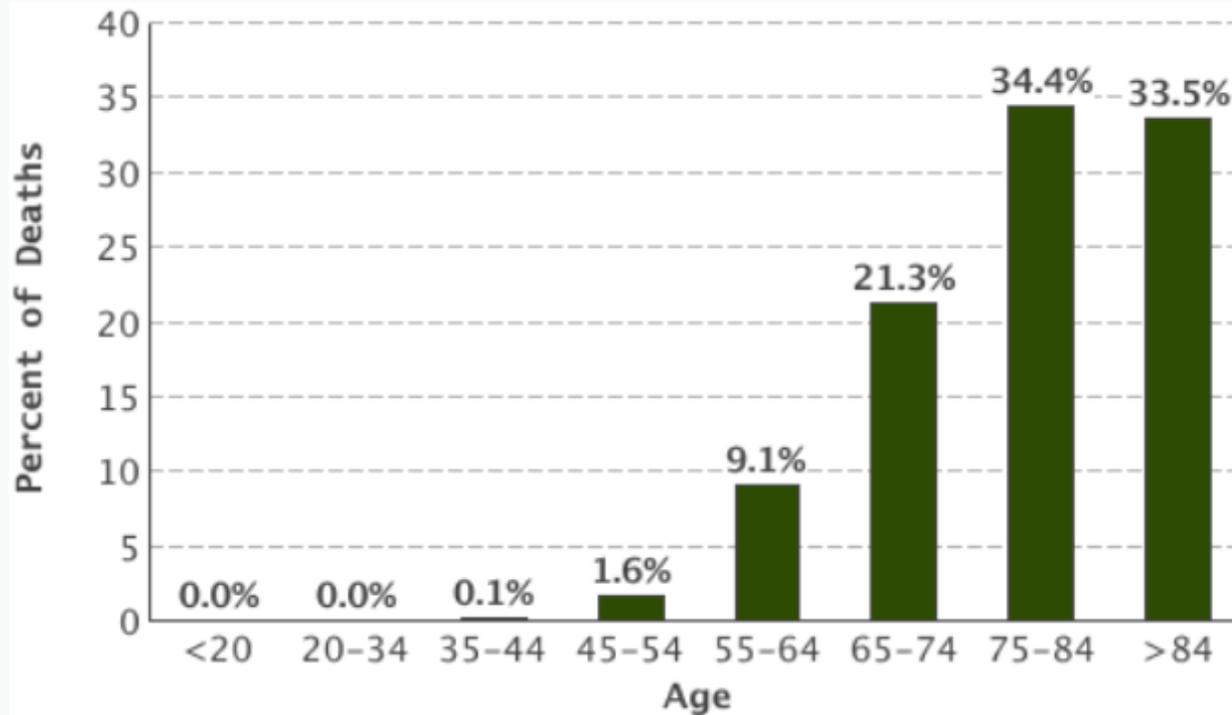
Percent of Cases by Stage



5-Year Relative Survival



Percent of Deaths by Age Group: Prostate Cancer

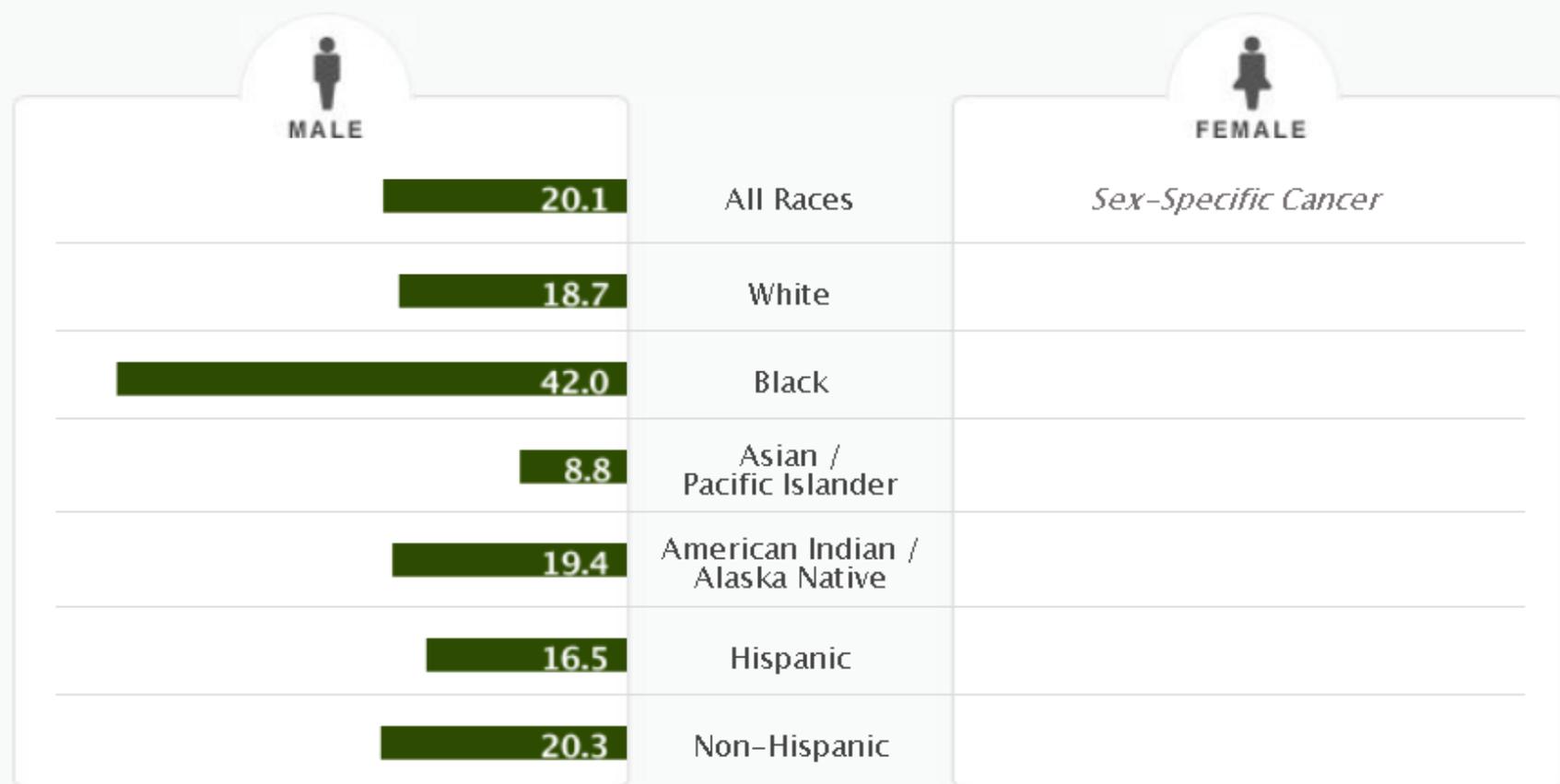


The percent of prostate cancer deaths is highest among men aged 75-84.

**Median Age
At Death**

80

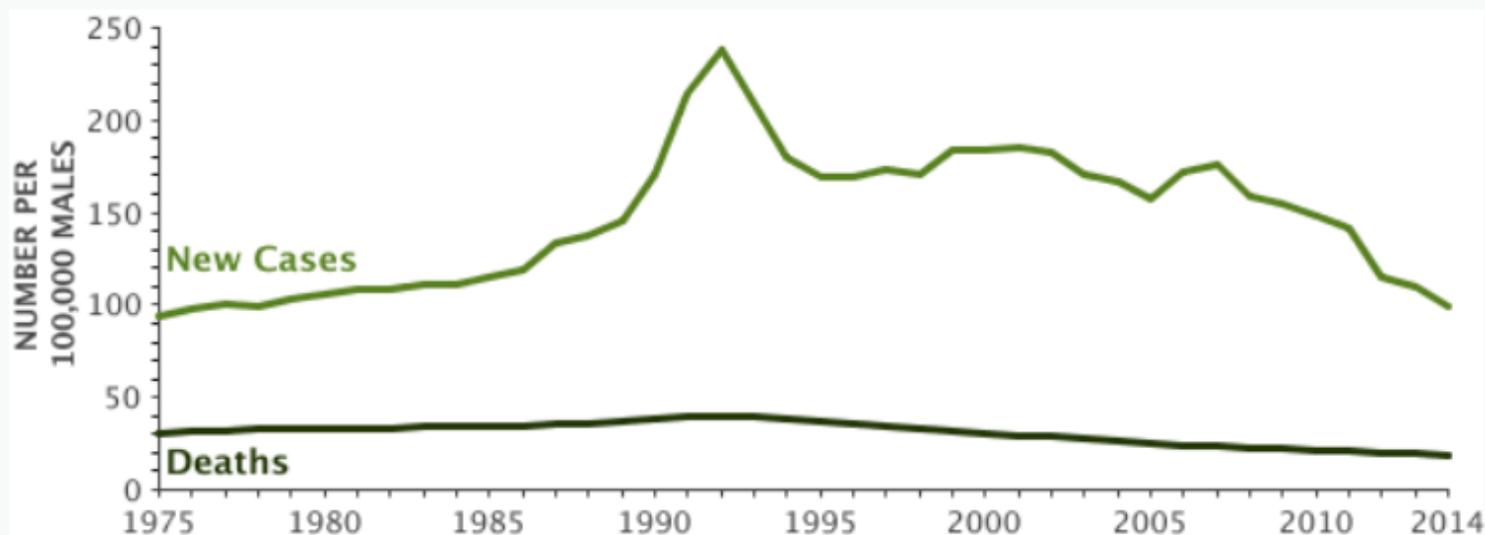
Number of Deaths per 100,000 Persons by Race/Ethnicity: Prostate Cancer



U.S. 2010-2014, Age-Adjusted

New Cases, Deaths and 5-Year Relative Survival

[View Data Table](#)



Year	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005	2009
5-Year Relative Survival	66.0%	70.2%	75.0%	88.5%	95.7%	98.8%	99.1%	99.3%

Queda na incidência: 5,8% por ano
Queda da mortalidade: 3,4% (2005-2014)

Risco de desenvolver/morrer de câncer de próstata na vida

EUA

- **O risco** de um homem desenvolver ca de próstata **durante a vida é de 12%** (SEER 2012-2014),
- **O risco** de um homem morrer ca de próstata **durante a vida é 20.1 per 100,000 homens por ano** ¹
- **Sobrevida em 5 anos: 98,6%**

No entanto...

Risco de desenvolver/morrer de câncer de próstata na vida

EUA

- É detectado em autópsias de $\pm 30\%$ dos homens - 55 anos e $\pm 60\%$ dos homens - 80 anos.¹

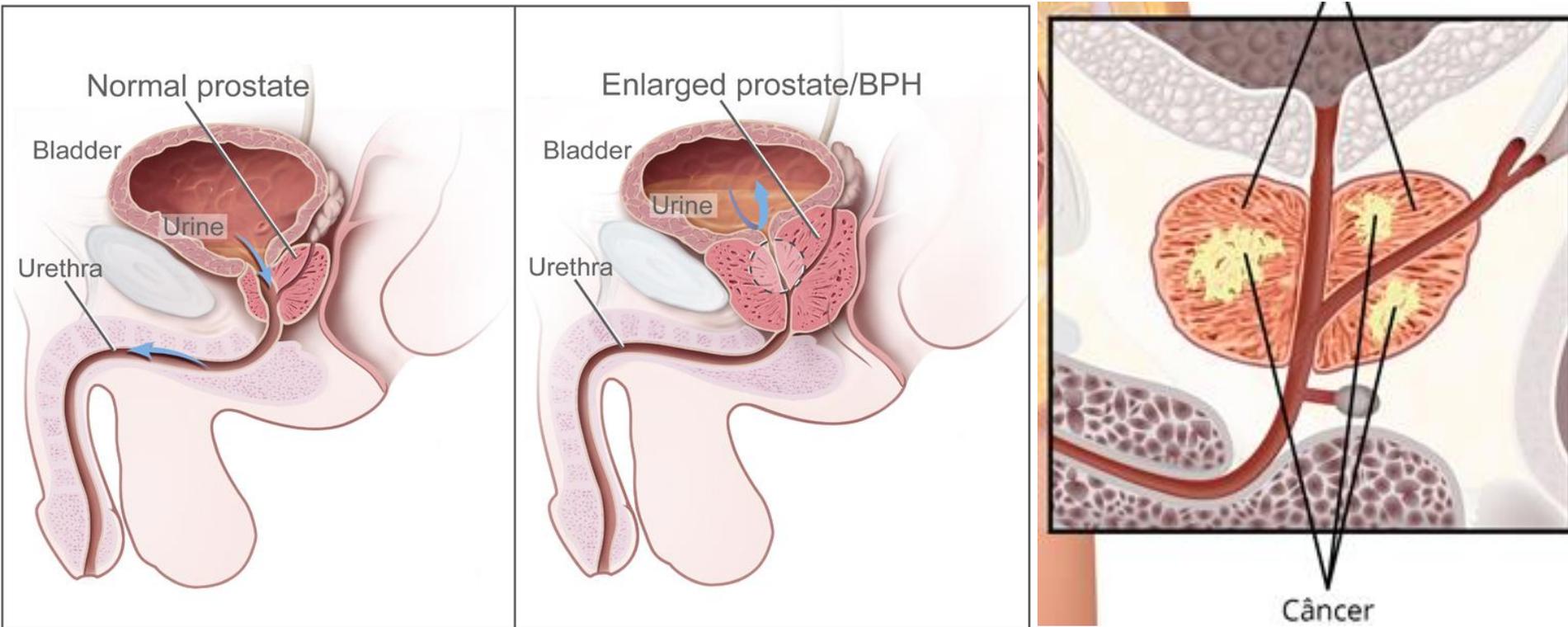


Frequentemente cresce tão lentamente que a maioria dos homens que o desenvolveram morre de outras causas antes que a doença se torne clinicamente avançada.²

Câncer de próstata: principais fatores de risco

- Idade – homens mais velhos
- Cor da pele – preta
- Região geográfica - + comum na América do Norte, no noroeste da Europa, na Austrália e nas ilhas do Caribe. É menos comum na Ásia, África, América Central e América do Sul.
- Antecedentes familiares - em homens com menos de 60 anos
- Genética – gens *BRCA1* ou ***BRCA2*** Presença

Prostata normal, com doença hiperplásica e com câncer



Rastreamento para câncer de próstata

Identificar o câncer de próstata localizado de alto risco que possa ser tratado com sucesso, prevenindo assim a morbidade e mortalidade associada ao câncer de próstata avançado ou metastático.

Câncer de próstata: o rastreamento "ideal"

- Capaz de **identificar assintomáticos** com tumores localizados ou agressivos,
- Substancial redução na morbidade - obstrução urinária e metástases dolorosas e **na mortalidade**,
- Identificando, igualmente, aqueles sem tumores.

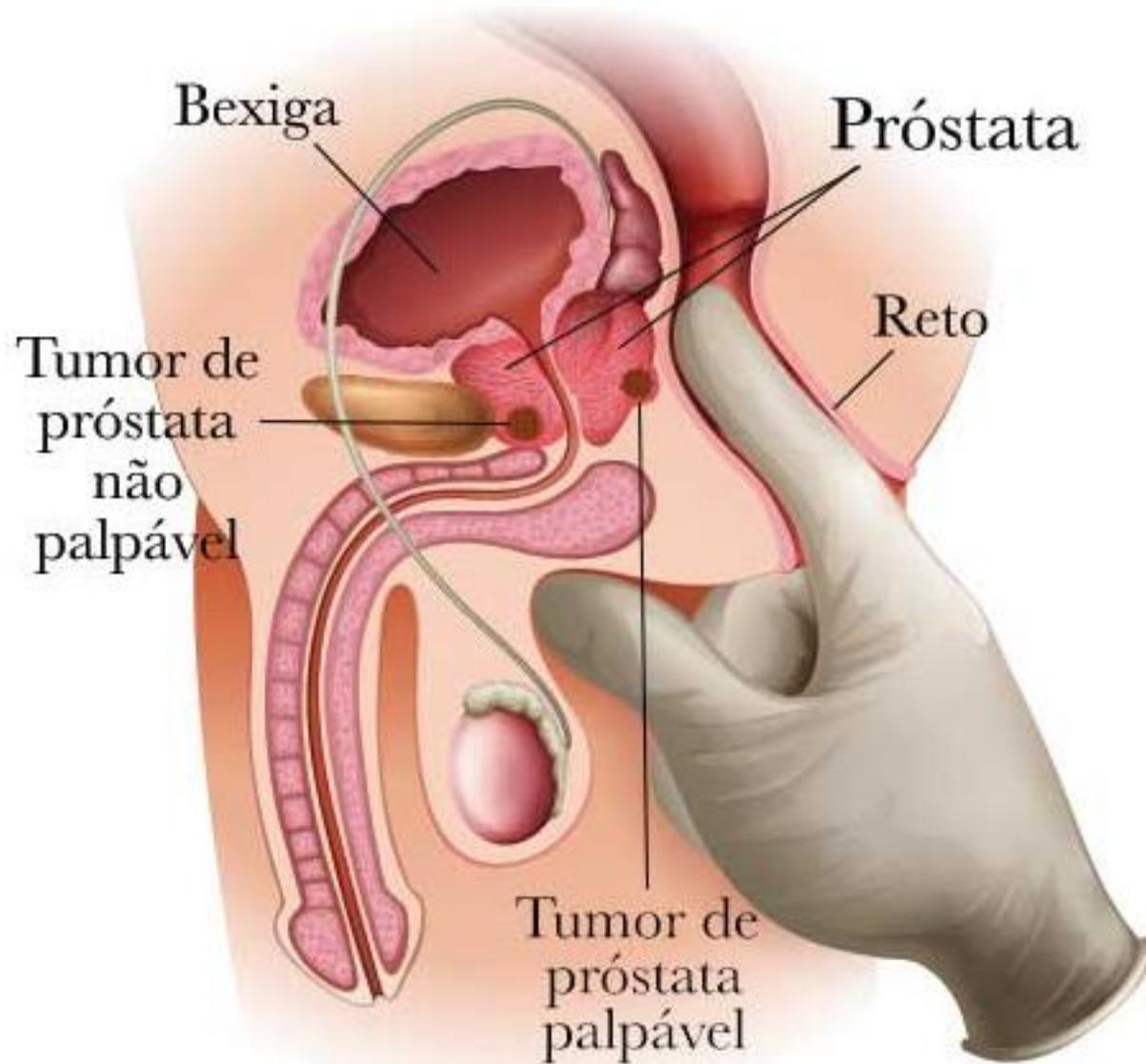
Esse programa ideal não existe!

CASO (HOMEM DE 50 A 70 ANOS)

F.O.M, 62 anos, branco, ensino superior completo, procurou o ambulatório de Urologia interessado em um "remedinho azul" para impotência sexual. Hipertenso controlado. Nega outras comorbidades. Sem história familiar de câncer. Ao ser questionado sobre rastreamento para CA de próstata, afirmou nunca ter realizado. Quanto ao rastreamento do ca de prostata: conduta?

Rastreamento do CA de próstata: toque retal e PSA

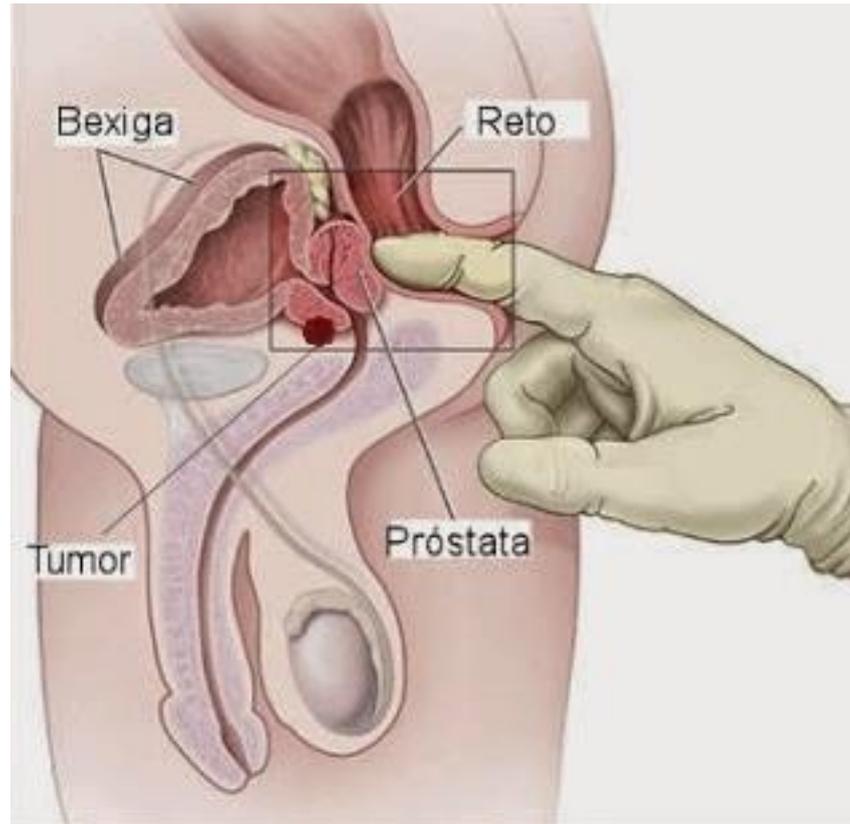
TOQUE RETAL



123RF

www.mdsaude.com

Toque retal



Rastreamento do CA de próstata: PSA (Prostate specific antigen)

- É uma glicoproteína produzida por células epiteliais da próstata
-  Ca de prostata e em doenças benignas da próstata=> as barreiras de tecido entre o lúmen da glândula da próstata e o capilar são interrompidas, liberando mais PSA para o soro.
- Elevações de PSA podem preceder doença clínica de 5 a 10 anos ou mesmo mais. ^{1,2,3}

Rastreamento do CA de próstata: PSA (Prostate specific antigen)

- Popularizou-se como método de rastreamento no início da década de 90
- Foi implementado sem a realização de ensaios clínicos randomizados para avaliar os benefícios e danos.
- **Efeitos na incidência e mortalidade do Ca de próstata?**

Rastreamento do CA de próstata: PSA (Prostate specific antigen)

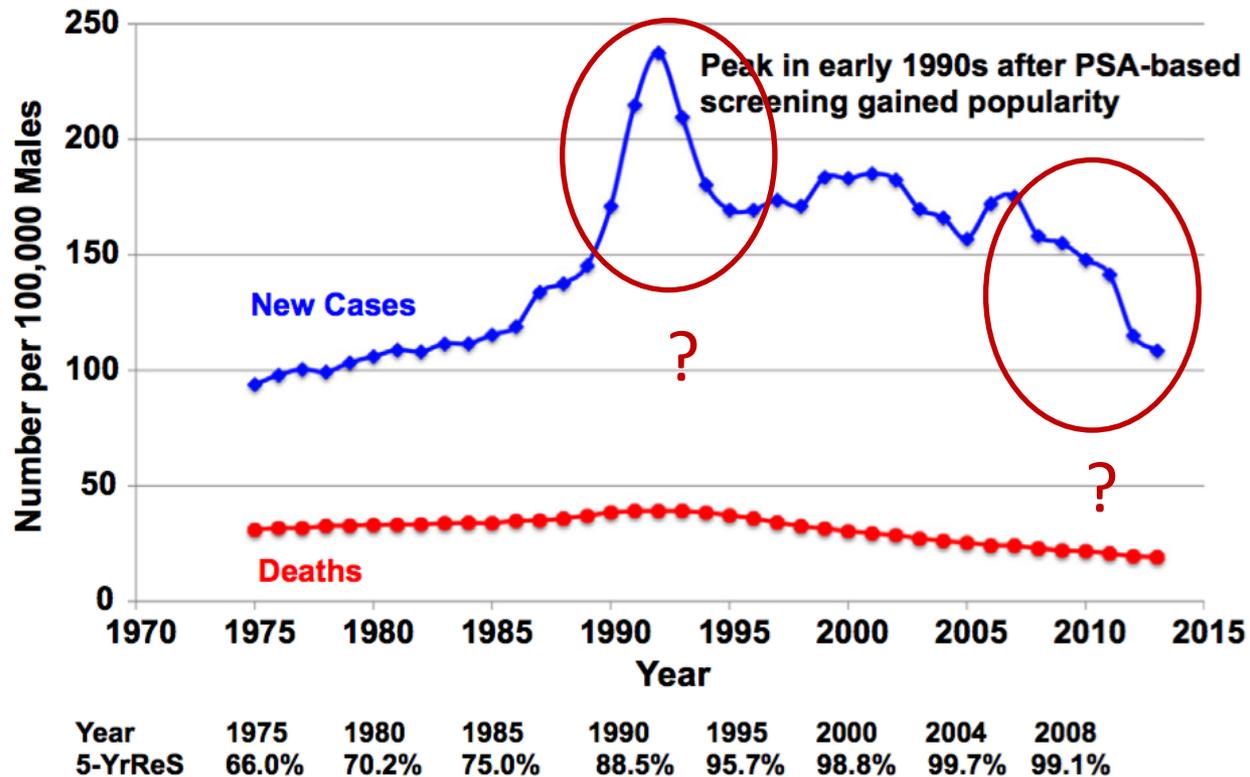
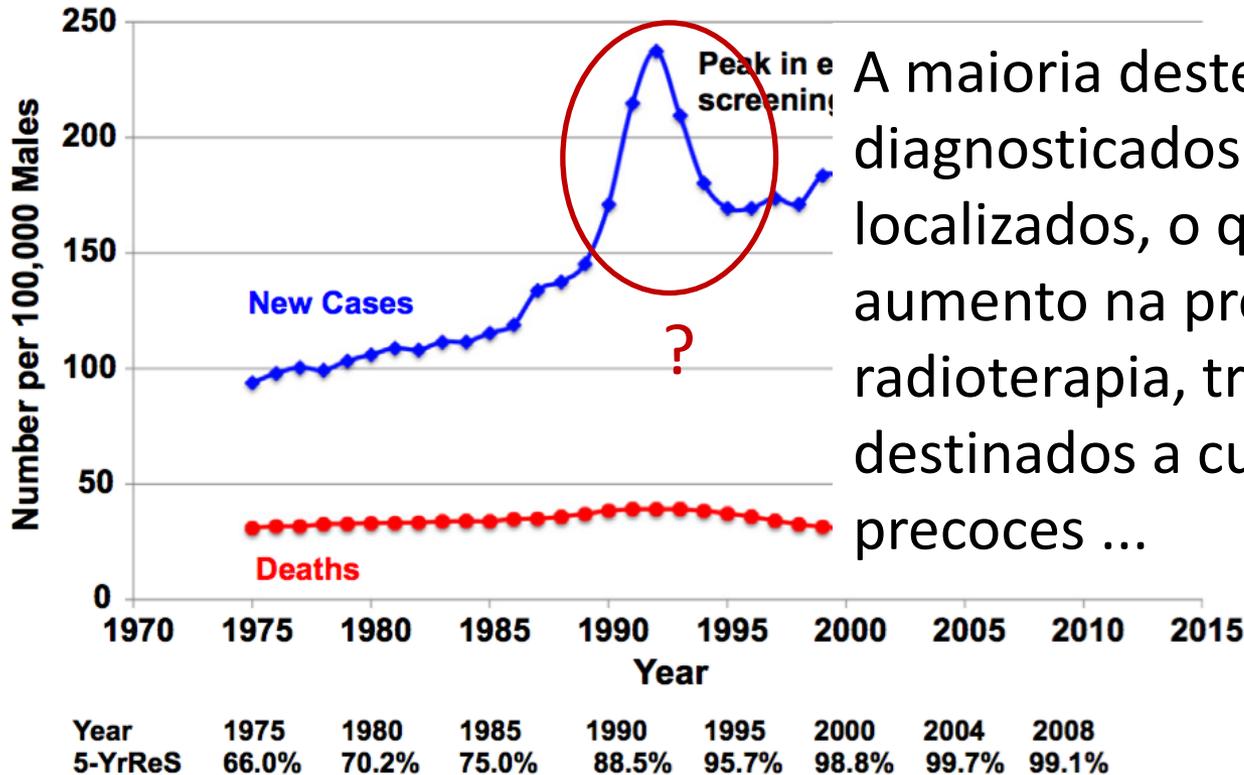


Fig. 1. Prostate cancer: new cases, deaths and 5-year relative survival. Adapted from <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.

Rastreamento do CA de próstata: PSA (Prostate specific antigen)



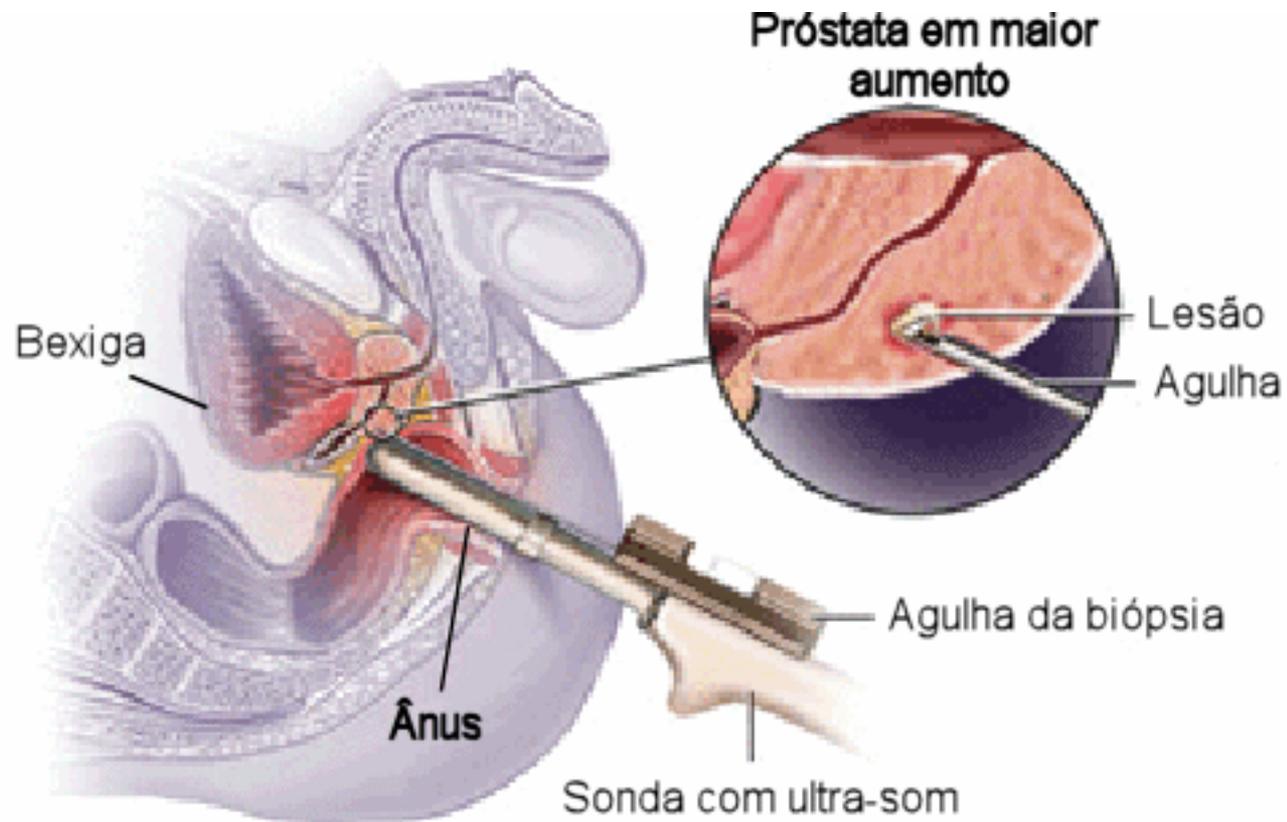
A maioria destes cânceres recém-diagnosticados foram clinicamente localizados, o que levou a um aumento na prostatectomia radical e radioterapia, tratamentos agressivos destinados a curar esses cânceres precoces ...

Fig. 1. Prostate cancer: new cases, deaths and 5-year relative survival. Adapted from <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.

Dificuldades para avaliar a acurácia do PSA

- > homens com valores de PSA normais não será submetida a biópsia, a menos que seu exame digital seja anormal => > sensibilidade e <especificidade.¹
- A biópsia transrectal não é um padrão ouro perfeito => falsos negativos 10 a 20% - com 12 amostras 12%.^{2,3}
- Mesmo para tumores com Gleason ≥ 7 e volumes $>0.5 \text{ cm}^3$ não há certeza que esses tumores levam a morte + precoce ou reduzam a qualidade de vida.⁴

Biópsia guiada por ultrassom



Câncer de próstata: rastreamento

- Questões controversas:
 1. Deve-se ou não fornecer triagem de rotina do câncer de próstata com base em antígeno prostático específico (PSA)?
 2. Em que grupos de idade e expectativa de vida?
 3. Em que intervalos?
 4. Quando parar?

Evidências

Os dois grandes ensaios clínicos

Após mais de 20 anos de uso rotineiro do PSA para rastreio de próstata, foram publicados os resultados de dois ensaios clínicos randomizados (2009):

1. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)¹
2. United States Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial²

European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)¹

- 182.160 homens de 50 a 74 anos,
- Randomizados em 2 grupos – rastreios PSA (4 em 4 anos) e grupo controle – não era oferecido rastreio,
- Pontos de corte PSA (encaminhamento para biópsia):
2,5 e 4,0 ng / mL - maioria dos centros 3,0 ng / mL
✓ +DRE, ultra-sonografia transrectal e / ou medidas de níveis livres de PSA.

European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)¹

Após **13 anos** com 162.243 homens examinados (resultados publicados em 2016) :

- **RR morte por Ca de prostata = 0,79, IC 95% 0,6 - 90.91)**
R/E= 0,43 pessoas-ano
R/NE= 0,54 pessoas-ano ²
- **RR diagnóstico de Ca de prostata = 1,54**
R/E= 9,6 pessoas-ano
R/NE= 6,2 pessoas-ano ²

European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)

Problemas! ¹

- 24% grupo rastreio não fizeram o rastreio. Provavelmente um percentual (?) do grupo controle fizeram o rastreio
- Ajustando pela contaminação e a não adesão ao rastreio: RRR%=31 (IC95% 8-49) – 10 anos (sub-análise Rotterdam)
- Pelo menos 25% dos casos no grupo rastreamento não receberam tratamento adequado

European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)

Problemas!²

- >% câncer de alto risco diagnosticada no grupo de rastreo - tratada de forma agressiva (cirurgia ou radiação) em comparação com o grupo controle...¹

European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)

Além do mais...

- O benefício (rastreamento PSA) na sobrevida – 9 anos para ser observado.
- Os danos causados por sobre-diagnóstico e sobretratamento, são imediatos e podem ter conseqüências ao longo da vida.

United States Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial¹

- 6693 homens de 55 a 74 anos,
- Randomizados em 2 grupos – PSA e DRE ou com cuidados habituais ,
- Ponto de corte: PSA acima de 4,0 ng / mL ou um DRE anormal foram indicações para biópsia.
- RR diagnóstico= 1,22 (IC95% 1,16-1,29)
- RR mortalidade = 0,96 (IC 95% 0,81-1.15).

United States Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial¹

Problemas

- > 40 % de todos os incluídos - PSA dentro de três anos antes da inclusão
- Cerca de 80% dos controles – PSA durante o estudo.

Outras evidencias

A metaanálise de 2010¹ :

- O rastreio com PSA com ou sem DRE em comparação com nenhum rastreio não reduziu a morte por câncer de próstata
 - ✓ RR mortalidade por Ca de próstata=0,88 (IC 95% 0,71-1,09).
 - ✓ RR diagnóstico de Ca de próstata= 1,46 (IC95% 1,21-1,77)
- Em uma metaanálise Cochrane de 2011²
 - ✓ RR mortalidade por Ca de próstata=0,95 (IC 95% 0,85-1,07).
 - ✓ RR diagnóstico de Ca de próstata= 1,35 (IC 95% 1,06-1,72)

Dano: sobrediagnóstico

- Nos EUA, aproximadamente 90% dos homens com PSA alterado receberam tratamento precoce com cirurgia, radioterapia ou terapia hormonal (privação de androgenio)
- Com PSA de 2,5 a 4,0 ng/ml => biópsia recomendada – taxa de falsos positivos +/- 80% ¹

Dano: biópsia

- Taxas de hospitalização para complicações infecciosas - 0,0% a 4,1% => sepse e morte (raramente).^{1,2,3,4,5}
- Complicações infecciosas podem aumentar ao longo do tempo .^{1,4}

Riscos da terapia

- A radioterapia de feixe externo:
 - disfunção erétil em 20 a 45% ¹
 - incontinência urinária em 2 a 16% ²
 - disfunção intestinal em 6 a 25% ³

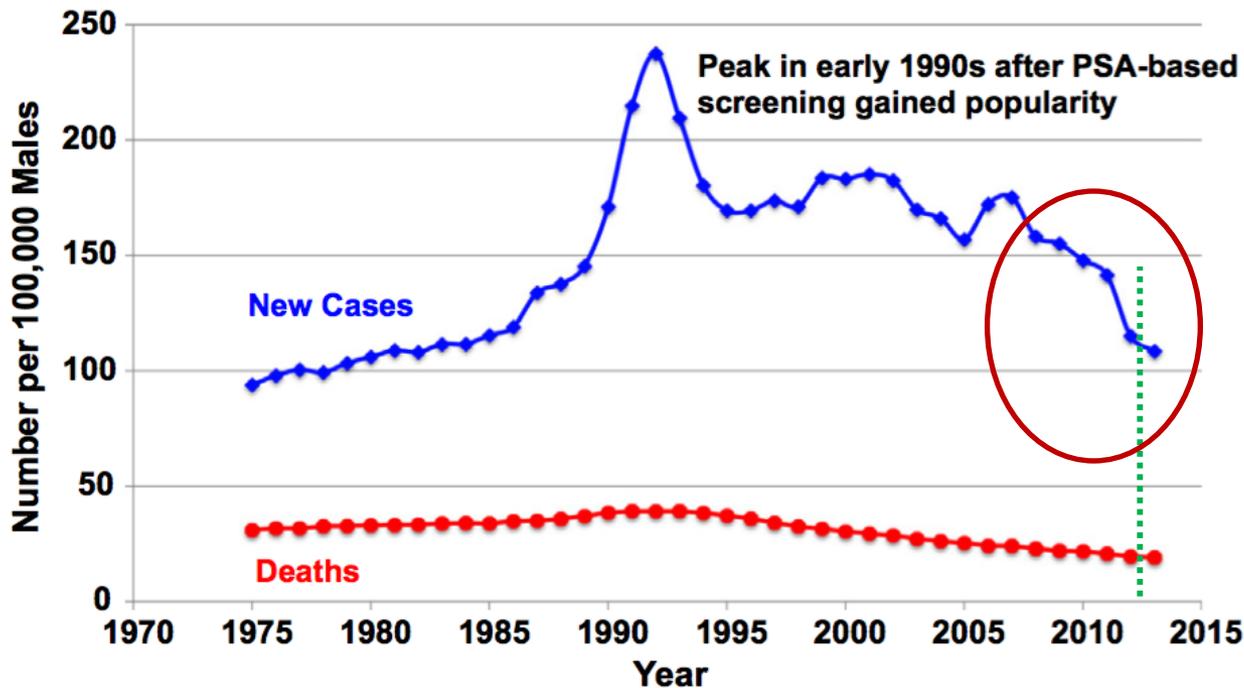
Síntese das evidências

	Estudo	No pac	Idade	Impacto mort	Impacto inc
ERSPC	Total	182160	50-74	RR=1 (ns)	-
	Parcial após 13 anos	162243	50-74	RR=0,79 (ns)	RR =1,54 (s)
	Parcial, ajuste contaminação			RRR=30% (s)	-
	Outras evidências	Diferença no tratamento entre os grupos Benefício apareceu depois de 9 anos do rastreo (danos são imediatos)			
PCLO	Total	6693	55-74	RR=0,96	RR=1,22 (s)
	Outras evidências	Houve contaminação nos dois sentidos. Não dimensionada.			
	Metanalise 1	387.286		RR=0,88 (ns)	RR=1,46 (s)
	Metanalise 2			RR=0,95 (ns)	RR=1,35 (s)

Diretrizes USPSTF (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE) - 2012

- Revisão feita a partir das informações dos estudos ERSPC E PLCO
- Publicada em 2012 (rascunho final de 2011) para homens americanos em geral (risco médio)
- Recomendação não realizar o rastreio para Ca de próstata em homens de "risco médio"
- Grau da recomendação D: moderado a alto graus de certeza que benefícios não superam os riscos..

Consequências nos EUA da recomendação da USPSTF



Controversia!!!!

Fig. 1. Prostate cancer: new cases, deaths and 5-year relative survival. Adapted from <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.

Recomendações das sociedades de especialistas – 2012 - 2017

- Sociedade Brasileira de Urologia
- U.S. Preventive Services Task Force¹
- Canadian Task Force on Preventive Health Care²
- American College of Preventive Medicine³
- American Academy of Family Physicians⁴
- American Urological Association⁵
- American College of Physicians⁶
- National Comprehensive Cancer Network⁷
- Up to Date 2017

Organização	Recomendação	Ano
U.S. Preventive Services Task Force ¹	Contra em qualquer idade	2012
U.S. Preventive Services Task Force ¹	De 50 a 69 anos decisão individualizada Acima 70 anos – contra rastreamento	2017
Canadian Task Force on Preventive Health Care ²	Contra em qualquer idade	2014
American College of Preventive Medicine ³	Contra em qualquer idade	2016
American Academy of Family Physicians ⁴	Contra em qualquer idade	2012
American Urological Association ⁵	Implementar a tomada de decisão compartilhada (55 a 69 anos) e proceder com base nos valores e preferências dos homens. Contra a triagem outras faixas etárias. Recomenda-se contra triagem para outras idades	2013
American College of Physicians ⁶	Implementar a tomada de decisão compartilhada (55 a 69 anos) e proceder com base nos valores e preferências dos homens; Contra a triagem outras faixas etárias Recomenda-se contra triagem para outras idades.	2015
National Comprehensive Cancer Network ⁷	Oferecer rastreio após uma discussão de riscos e benefícios para os homens de 45 a 75 anos de idade; O rastreamento	2016

Sociedade Brasileira de Urologia: Rastreamento do Câncer de Próstata. Nota oficial Outubro de 2016

- O rastreamento universal de toda população masculina (**sem considerar idade, raça e história familiar**) não parece ser a melhor abordagem.
- Apesar de associado ao diagnóstico precoce e diminuição da mortalidade, pode trazer malefícios a muitos homens. Individualizar a abordagem é fundamental neste sentido.
- Como esperado, as consequências da equivocada resolução da USPSTF nos EUA começam a aparecer:
 - ... aumento de 3% ao ano no diagnóstico de tumores de risco intermediário e alto risco. (3)
 - ... redução no número de diagnósticos de tumores agressivos

Sociedade Brasileira de Urologia: Rastreamento do Câncer de Próstata. Nota oficial Outubro de 2016

- A Sociedade Brasileira de Urologia mantém sua recomendação de que **homens a partir de 50 anos devem procurar um profissional especializado para avaliação individualizada.**
- **Aqueles da raça negra ou com parentes de primeiro grau com câncer de próstata devem começar aos 45 anos.**
- O rastreamento deverá ser realizado após ampla discussão de riscos e potenciais benefícios.
- Após os 75 anos, poderá ser realizado apenas para aqueles com expectativa de vida acima de dez anos.

UP to date 2017

2017-5-3

Screening for prostate cancer

UpToDate[®] Official reprint from UpToDate[®]
www.uptodate.com ©2017 UpToDate[®]



The content on the UpToDate website is not intended nor recommended as a substitute for medical advice, diagnosis, or treatment. Always seek the advice of your own physician or other qualified health care professional regarding any medical questions or conditions. The use of this website is governed by the [UpToDate Terms of Use](#) ©2017 UpToDate, Inc.

Screening for prostate cancer

Author

Richard M Hoffman, MD, MPH

Section Editors

Joann G Elmore, MD, MPH
Michael P O'Leary, MD, MPH

Deputy Editor

Judith A Melin, MA, MD, FACP

Jan 2017

Idade para o início do rastreio

- O rastreio deve ser discutido com
 - homens a partir dos 50 anos com expectativa de vida a menos de 10 anos. ^{1,2}
 - homens com alto risco de câncer de próstata começando com 40 a 45 anos ^{2,3,4}
 - (homens negros, com antecedentes familiares de câncer de próstata, particularmente em parentes menores de 65 anos, e homens com presença de, ou suscetíveis a ter o BRCA1 ou BRCA2 Mutações)

Intervalo para o rastreio

- O intervalo ideal e a combinação de testes permanecem incertos, no entanto, com base nos dados atuais, sugerimos triagem a cada **dois ou quatro anos com PSA sozinho.**

Encaminhamento para biópsia

- Exames anormais de próstata (nódulos, induração ou assimetria) devem ser encaminhados para um especialista intervencionista que possa avaliá-los para uma biópsia de próstata transrectal ultra-sonográfica.
- Homens com um nível de PSA limítrofe (entre 4 ng / mL e 7 ng / mL) devem passar por testes repetidos várias semanas depois (variabilidade considerável a curto prazo).
 - Antes de repetir o teste de PSA, os homens devem abster-se da ejaculação e andar de bicicleta pelo menos 48 horas.
 - Os homens com prostatite sintomática devem ser tratados com antibióticos antes de testar novamente o PSA
- Os homens com um nível repetido de PSA acima de 4 ng / mL devem ser encaminhados para biópsia.

Até quando rastrear

- Não é provável que o rastreamento de câncer de próstata beneficie os homens com menos de 10 anos de expectativa de vida, dado o curso geralmente indolente da doença.
- Enquanto a maioria concorda em parar o rastreamento de homens que desenvolvem comorbidades substanciais, aplicar um limite de idade superior para triagem tem menos consenso.
- Sem recomendação explícita...

Pontos de corte PSA 1

- Não há um ponto de corte claro entre os níveis normais e anormais de PSA.
- Dados muito controversos.
- Os homens com um nível repetido de PSA acima de 4 ng / mL devem ser encaminhados para biópsia.

Tomada de decisão informada

- Dado os importantes tradeoffs entre potenciais benefícios e danos envolvidos com o rastreio ou não triagem para câncer de próstata e a falta de dados definitivos sobre os resultados do rastreio, é **particularmente importante que os pacientes tomem decisões informadas sobre submeter-se a testes.**¹⁻⁴

Como orientar o paciente a tomar sua decisão (1)

- O câncer de próstata é um problema importante para a saúde – 2ª causa de mortalidade por câncer em homens no Brasil.
- O rastreio com PSA é controverso – é necessário haver sua decisão informada.
- O rastreio com PSA pode reduzir sua probabilidade de morte por essa causa. No entanto, as evidências são controversas e o benefício absoluto é pequeno. Para a maioria dos homens a probabilidade de dano com o rastreio supera os benefícios.
- A maioria dos homens que optam pelo rastreio não será diagnosticado com Ca de próstata e morrerá por outra causa. Alguns realmente morrerão por Ca de próstata.
- Para confirmar que a alteração do PSA é devido a Ca é realizada uma biópsia. No entanto, a biópsia também pode não detectar um cancer presente e embora muito raramente, pode causar infecções sérias.

Como orientar o paciente a tomar sua decisão (2)

- Atualmente não há testes melhores (mais acurados) para saber se a razão benefício/dano é favorável no seu caso.
- Uma terapia agressiva será necessária para que possa haver benefício.
- Cirurgia e radioterapias são os tratamentos mais comuns e podem levar a problemas urinários, intestinais e da função erétil.
- Uma estratégia de vigilância ativa pode ser apropriada para os homens com baixo risco para complicações do câncer de próstata (PSA <10 ng / mL e Gleason <7). Isso significa não tratar imediatamente o câncer, mas fazer testes de PSA, DRE e repetição de biópsias para determinar se o tratamento agressivo é indicado porque o câncer está progredindo.¹

Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials

Alex Tsodikov, PhD; Roman Gulati, MS; Eveline A.M. Heijnsdijk, PhD; Paul F. Pinsky, PhD; Sue M. Moss, PhD; Sheng Qiu, MS; Tiago M. de Carvalho, MS; Jonas Hugosson, MD; Christine D. Berg, MD; Anssi Auvinen, MD; Gerald L. Andriole, MD; Monique J. Roobol, PhD; E. David Crawford, MD; Vera Nelen, MD; Maciej Kwiatkowski, MD; Marco Zappa, PhD; Marcos Luján, MD; Arnaud Villers, MD; Eric J. Feuer, PhD; Harry J. de Koning, MD; Angela B. Mariotto, PhD; and Ruth Etzioni, PhD

Background: The ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) found that screening reduced prostate cancer mortality, but the PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial) found no reduction.

Objective: To evaluate whether effects of screening on prostate cancer mortality relative to no screening differed between the ERSPC and PLCO.

Design: Cox regression of prostate cancer death in each trial group, adjusted for age and trial. Extended analyses accounted for increased incidence due to screening and diagnostic work-up in each group via mean lead times (MLTs), which were estimated empirically and using analytic or microsimulation models.

Setting: Randomized controlled trials in Europe and the United States.

Participants: Men aged 55 to 69 (ERSPC) or 55 to 74 (PLCO) years at randomization.

Intervention: Prostate cancer screening.

Measurements: Prostate cancer incidence and survival from randomization; prostate cancer incidence in the United States before screening began.

Results: Estimated MLTs were similar in the ERSPC and PLCO intervention groups but were longer in the PLCO control group than the ERSPC control group. Extended analyses found no evidence that effects of screening differed between trials ($P = 0.37$ to 0.47 [range across MLT estimation approaches]) but strong evidence that benefit increased with MLT ($P = 0.0027$ to 0.0032). Screening was estimated to confer a 7% to 9% reduction in the risk for prostate cancer death per year of MLT. This translated into estimates of 25% to 31% and 27% to 32% lower risk for prostate cancer death with screening as performed in the ERSPC and PLCO intervention groups, respectively, compared with no screening.

Limitation: The MLT is a simple metric of screening and diagnostic work-up.

Conclusion: After differences in implementation and settings are accounted for, the ERSPC and PLCO provide compatible evidence that screening reduces prostate cancer mortality.

Primary Funding Source: National Cancer Institute.

Diretrizes USPSTF (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE) - 2017

- Draft recommendation

Clínicos devem informar homens de 55 a 69 anos sobre os potenciais benefícios e danos do rastreamento com o PSA. O rastreamento oferece um pequeno benefício na redução da chance de morte por ca de prostata.

Devem apresentar as evidências sobre o danos potenciais.

DECISÃO INDIVIDUALIZADA



CASO (HOMEM DE 50 A 70 ANOS)

F.O.M, 62 anos, branco, ensino superior completo, procurou o ambulatório de Urologia interessado em um "remedinho azul" para impotência sexual. Hipertenso controlado. Nega outras comorbidades. Sem história familiar de câncer. Ao ser questionado sobre rastreamento para CA de próstata, afirmou nunca ter realizado.