



EPIDEMIOLOGIA DE CÂNCER

PSP-5106

FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA - USP



RASTREAMENTO EM CÂNCER

RASTREAMENTO (*SCREENING*)

- Identificação presuntiva de doença em indivíduos assintomáticos, por teste/exame clínico de aplicação rápida (quase sempre)
- Objetivo: reduzir a morbidade/mortalidade da doença
- Classifica indivíduos: provavelmente “têm” ou não a doença
- Não é diagnóstico → necessidade de outros exames

RASTREAMENTO - SENSO COMUM

Doença menos avançada - melhor prognóstico

Senso Comum

Detecção precoce → tratamento → melhor prognóstico

Não benefício: frequente → “*Screening* faz bem à saúde?”

Eluf-Neto & Wünsch-Filho. Rev Ass Med Bras 2000; 46: 310-1.

Prejuízo: possível → “Screening could seriously damage your health”

Stewart-Brown & Farmer (editorial). BMJ 1997; 314: 533-4.

CÂNCER - EXAMES DE RASTREAMENTO

- Quase sempre para um câncer específico
- Indivíduos assintomáticos → pequena probabilidade de um câncer específico
- Na grande maioria dos indivíduos → não benefício

Eluf Neto J. Rastreamento In: Martins et al. Clínica Médica 2^a. ed. São Paulo: Manole, 2015, v. 1, p. 366-70.

RASTREAMENTO - CRITÉRIOS DOENÇA

- Gravidade (consequências sérias)
- Duração da fase pré-clínica (detectável)
- Tratamento de indivíduos assintomáticos → efetividade

RASTREAMENTO - CRITÉRIOS TESTE/EXAME

- Aceitação
- Risco do teste
- Sensibilidade e especificidade

HIGH-RISK HPV TESTING IN PRIMARY SCREENING FOR CERVICAL CANCER IN THE PUBLIC HEALTH SYSTEM, SÃO PAULO, BRAZIL

José Eduardo Levi (1), Toni Ricardo Martins (1,2), Adhemar Longatto-Filho (2,3,4,5) Diane Dede Cohen (6), Luiz Mario Santos Fuza (1,6), Lise Cury (6), Luisa Lina Villa (2,7), José Eluf Neto (2,6).

Every year there are approximately 16,000 new cases of cervical cancer (CC) in Brazil. Novel screening technologies may reduce this number by expanding the population coverage but also by improving the detection rate of precursor lesions. We aimed to evaluate HPV-DNA testing in the context of routine CC screening in the public health system of the city of São Paulo, Brazil. Women participating in the primary screening program were invited to enroll. Liquid-based cytology samples were collected and cytology and Hr-HPV DNA testing were performed in parallel. Cytologists were blind to HPV results. Women older than 24 years with a positive high-risk HPV test and/or cytology class \geq ASC-US were referred to colposcopy. From Dec. 2014 to Dec. 2016, 16,102 women joined the study. Hr-HPV DNA prevalence was 14.9% while cytological abnormalities were found in 7.2% of the women. Per protocol, 1,592 Hr-HPV+ women, in addition to 72 patients with cytological classification $>$ LSIL were referred. 80 CIN2+ cases were diagnosed, 79 were Hr-HPV DNA+ and 18 had normal cytology. Hr-HPV DNA detected a significant number of patients with premalignant lesions missed by cytology and all 16 CIN 3+ cases were Hr-HPV DNA+. HPV genotyping may be useful in the management of hrHPV positive women, reducing the burden of colposcopic referral for those harboring genotypes with a weaker association to CIN3+. Use of HPV-DNA testing was shown to be feasible and advantageous over current cytological screening in the public health system.

Cancer Prev Res 2019; 12: 539-46.

Resultados

■ NIC3+

- Citologia

Sensibilidade 87,5%

Especificidade 92,9%

- HPV DNA

Sensibilidade 100%

Especificidade 85,2%

RASTREAMENTO

SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE

Câncer de mama

Mamografia	Presente	Ausente	Total
Positiva	132	985	1.117
Negativa	47	62.295	62.342
Total	179	63.280	63.459

Greenberg et al. Epidemiologia Clínica, 2005 (3a. ed.)

Sensibilidade = $132/179 = 73,7\%$

Especificidade = $62.295/63.280 = 98,4\%$

RASTREAMENTO - VALOR PREDITIVO POSITIVO

Câncer de mama

Mamografia	Presente	Ausente	Total
Positiva	132	985	1.117
Negativa	47	62.295	62.342
Total	179	63.280	63.459

Greenberg et al. Epidemiologia Clínica, 2005 (3a. ed.)

$$\text{VPP} = 132/1.117 = 11,8\%$$

Prevalência = $179/63.459 = 0,3\%$ Prevalência baixa \rightarrow VPP baixo

Benefício: somente possível em 132 (0,2%) das 63.459 mulheres rastreadas

RASTREAMENTO DE DOENÇA - CRITÉRIOS

- Avaliação dos indivíduos positivos
 - disponibilidade/rapidez
 - risco
 - custo → **não avaliado nesta aula**
- Tratamento precoce
 - disponibilidade/rapidez

RASTREAMENTO - BENEFÍCIOS

- Melhor prognóstico (cura, sobrevida, qualidade de vida)
- Tratamento menos radical
- Segurança dos negativos

RASTREAMENTO - DESVANTAGENS

- Efeitos colaterais do teste
- Falsos positivos
 - ansiedade
 - investigação (com possíveis efeitos colaterais) desnecessária
- “Segurança” nos falsos negativos
- Morbidade nos casos cujo prognóstico não se altera

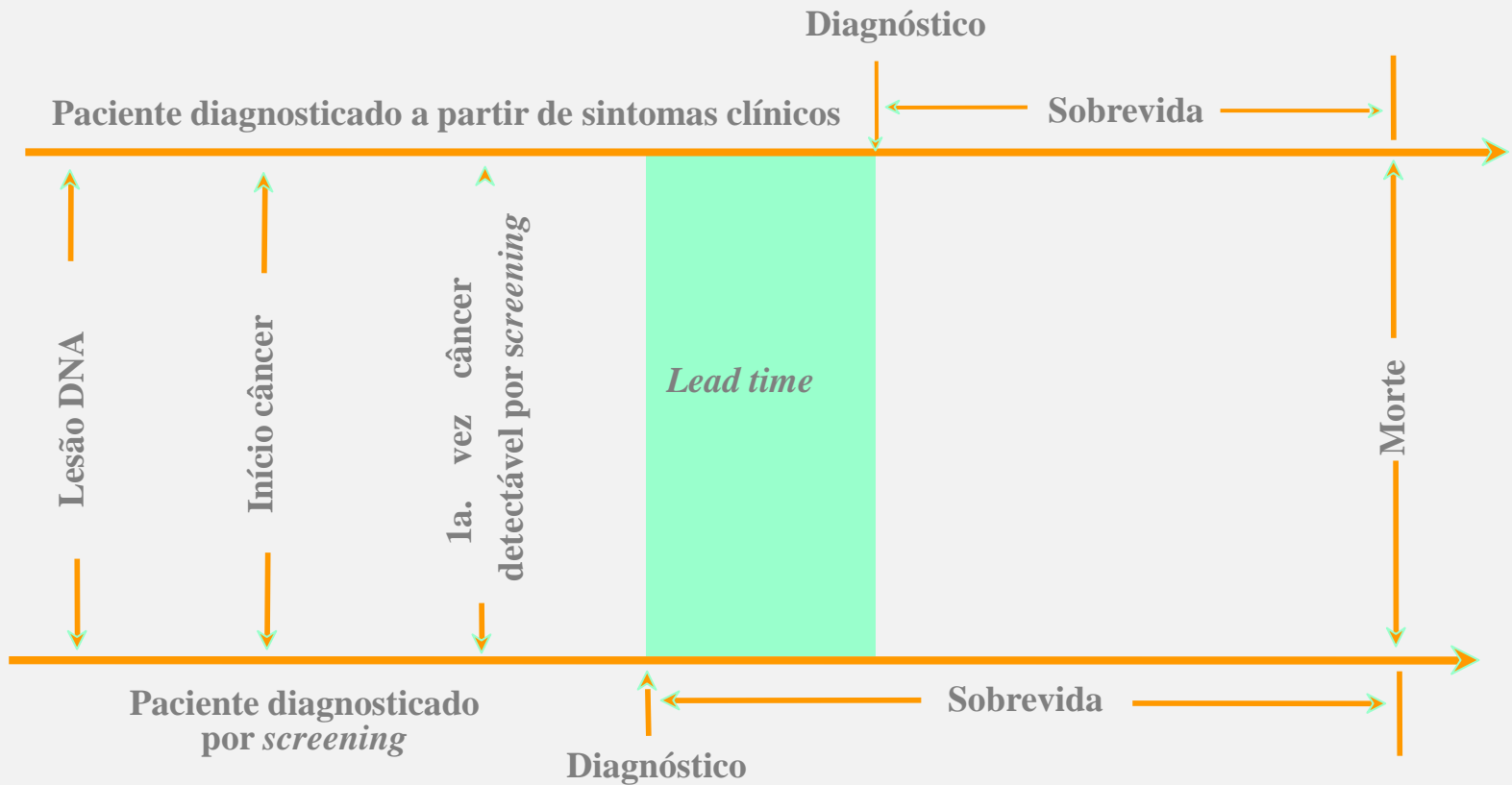
RASTREAMENTO - AVALIAÇÃO

Estudos observacionais - Vieses

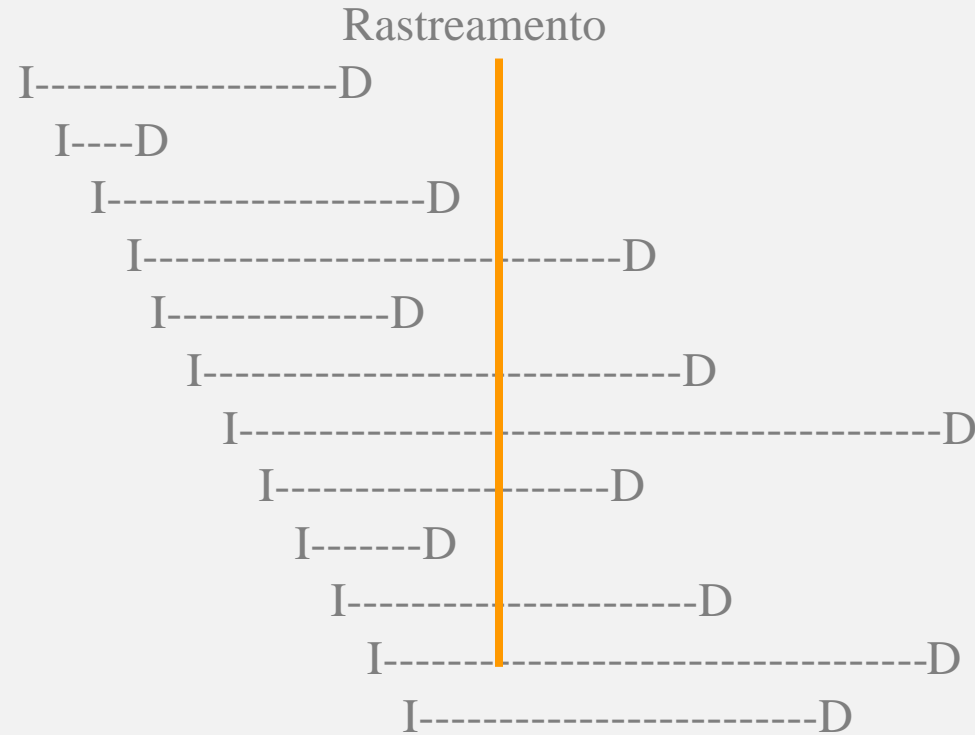
- Viés de tempo ganho (*lead time bias*)
- Viés de tempo de duração (*length time bias*)
- Autosseleção (confundimento)
- Os três **superestimam** o benefício do rastreamento

Eluf Neto J. Rastreamento In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG. Clínica Médica. 2ª. ed. São Paulo: Manole, 2015, v.1, p. 366-370.

VIÉS DE TEMPO GANHO (LEAD TIME BIAS)



VIÉS DE TEMPO DE DURAÇÃO (*LENGTH TIME BIAS*)



Casos que progridem lentamente para sintomas e diagnóstico (D) - maior probabilidade de detecção por exame de rastreamento

Fletcher et al. Clinical Epidemiology: the essentials, 2014 (5th ed.)

AUTOSSELEÇÃO (confundimento)

- Indivíduos que fazem exames de rastreamento ou *check-up*
→ em geral melhor saúde

From: **Association of Nonadherence to Cancer Screening Examinations With Mortality From Unrelated Causes: A Secondary Analysis of the PLCO Cancer Screening Trial**

JAMA Intern Med. Published online December 28, 2018. doi:10.1001/jamainternmed.2018.5982

Table 2. Cox Proportional Hazards Regression Model Results

Time Period and Adherence Status	Hazard Ratio (95% CI)	
	Model 1 ^a	Model 2 ^a
1-5 y		
Fully adherent	1 [Reference]	1 [Reference]
Nonadherent	2.00 (1.74-2.29)	1.63 (1.41-1.87)
Partially adherent	1.60 (1.29-1.98)	1.45 (1.17-1.79)
1-10 y		
Fully adherent	1 [Reference]	1 [Reference]
Nonadherent	1.73 (1.60-1.89)	1.46 (1.34-1.59)
Partially adherent	1.36 (1.19-1.54)	1.26 (1.11-1.46)
1-15 y		
Fully adherent	1 [Reference]	1 [Reference]
Nonadherent	1.59 (1.49-1.69)	1.38 (1.30-1.47)
Partially adherent	1.24 (1.13-1.37)	1.18 (1.07-1.29)

^a Model 1 adjusted for age, sex, and race/ethnicity. Model 2 additionally adjusted for smoking status, marital status, college education, body mass index, and number of comorbidities.

Table Title:

Cox Proportional Hazards Regression Model Results

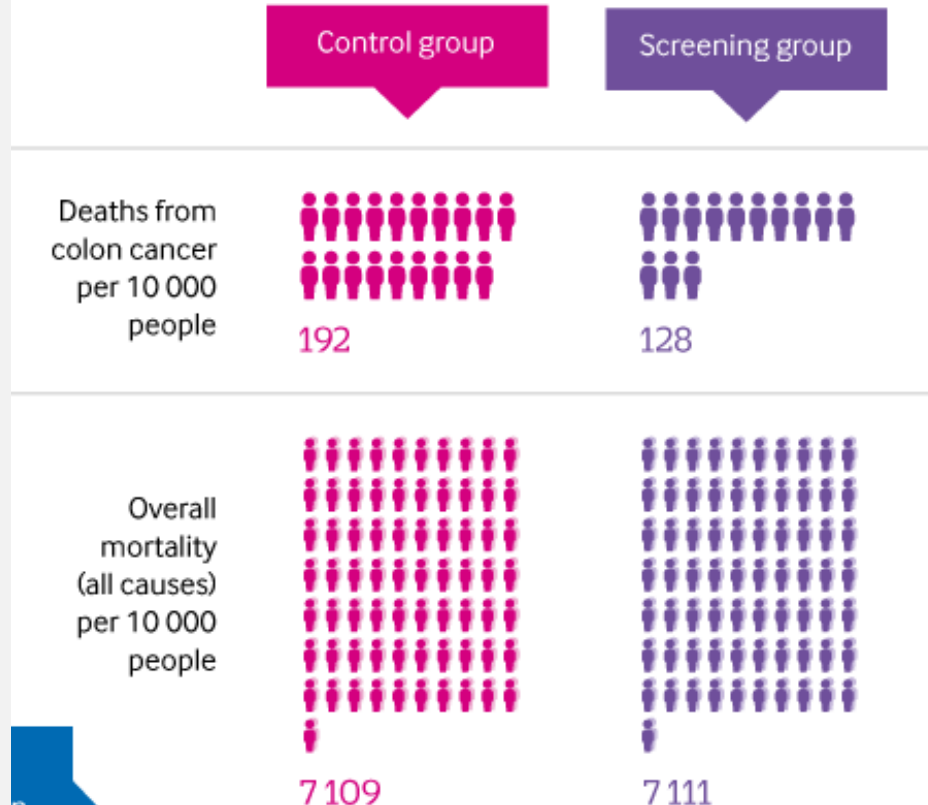
RASTREAMENTO - AVALIAÇÃO

Estudos de intervenção (experimentais)

- Mortalidade geral
- Mortalidade específica
- Morbidade: muitas vezes aumenta
- Qualidade de vida
- Eficácia x efetividade

The Minnesota Colon Cancer Control study

30-year follow-up of fecal occult blood testing in 46 551 people.

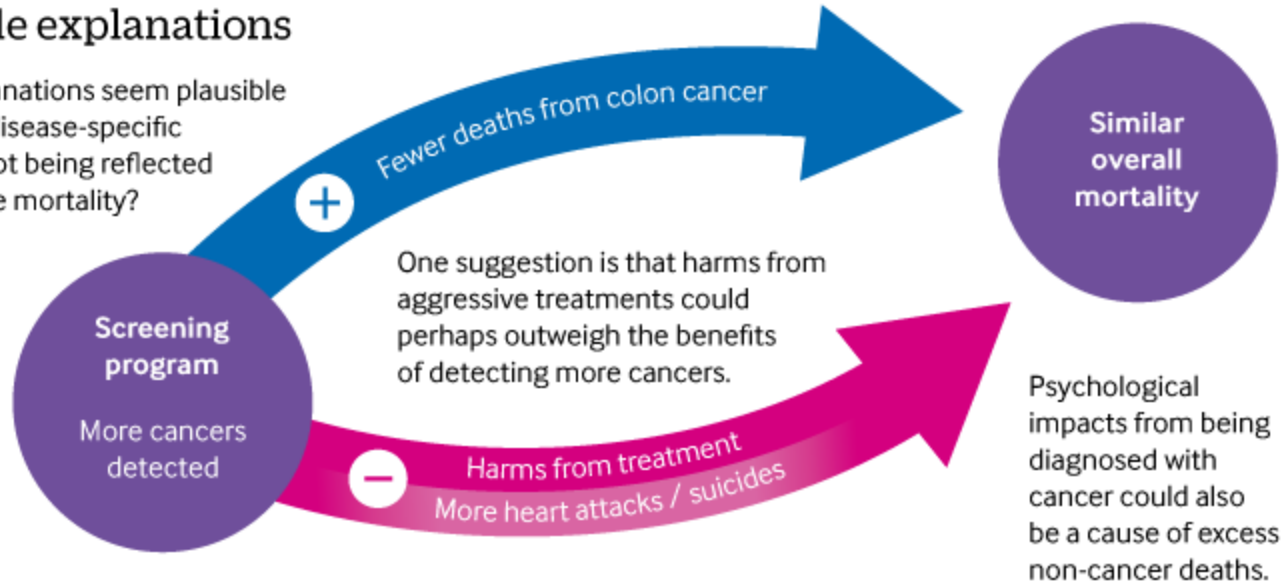


Shaukat et al. Long-Term Mortality after Screening for Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2013; 369:2206-14. DOI: 10.1056/NEJoa1300720.

<http://www.bmj.com/content/352/bmj.h6080/infographic>

Possible explanations

What explanations seem plausible for these disease-specific benefits not being reflected in all-cause mortality?



Study power

Studying all-cause mortality requires a much larger sample size than disease-specific outcomes.

thebmj

Read the full article online



<http://bmj.co/cscreen>

© 2015 BMJ Publishing group Ltd.

Prasad et al. BMJ 2016; 352.

RASTREAMENTO EM CÂNCER

Cobertura X Frequência

Ca do colo uterino/Papanicolaou

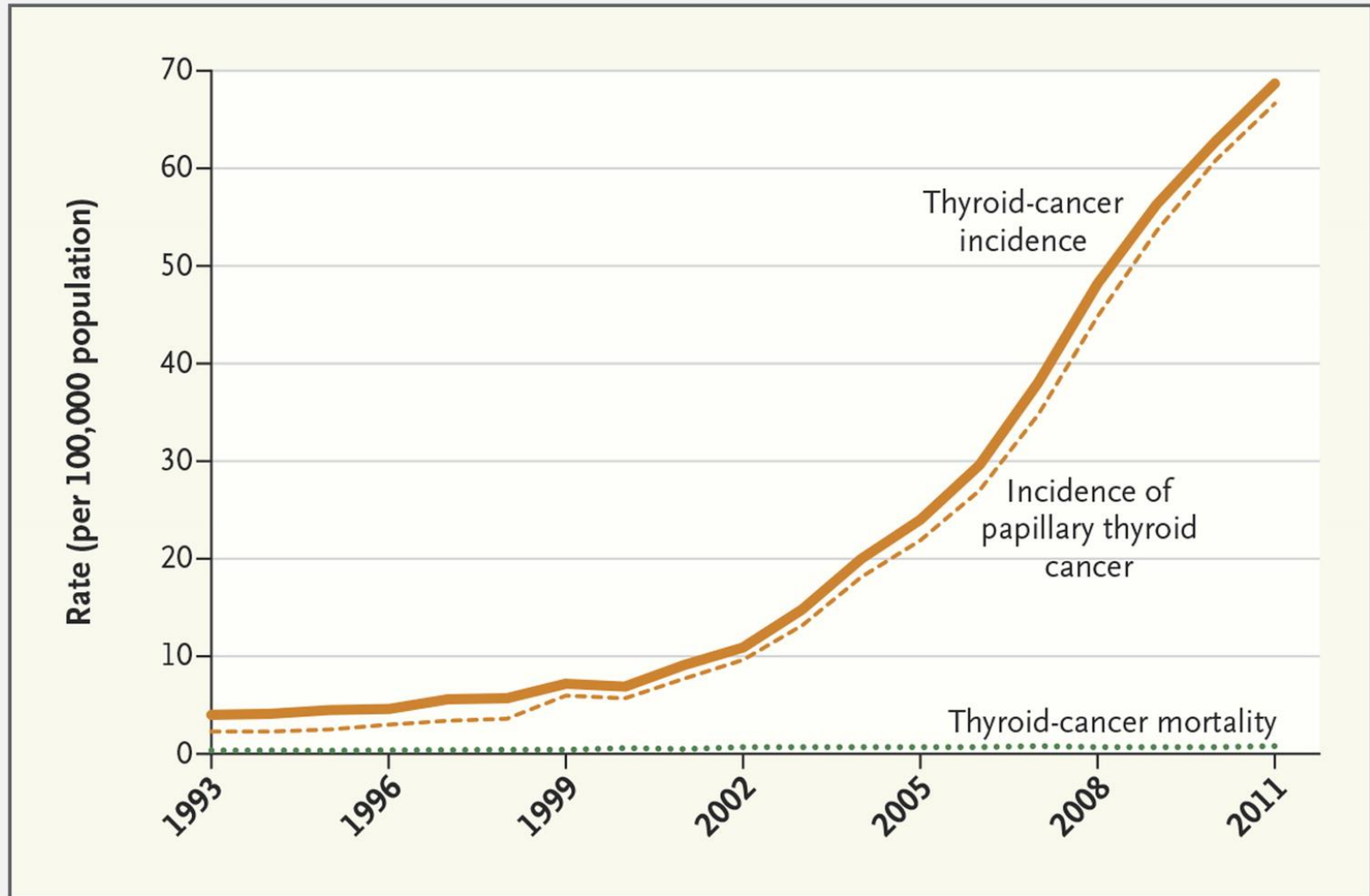
- Várias mulheres - anual; algumas - a cada 6 meses; outras - nunca
- Brasil: cobertura não adequada (mas melhorou)
- Mulheres com câncer invasivo do colo do útero: grande maioria nenhum Papa ou há mais de 5 anos

RASTREAMENTO - *Overdiagnosis*

- ***Overdiagnosis* → difere de falso positivo**
 - Paciente tem câncer
 - O câncer não progride, ou progride lentamente e o paciente morre por outras causas
 - Câncer é principalmente uma doença do envelhecimento, período em que outras causas de morte aumentam → grande chance de *overdiagnosis* no rastreamento
 - Ao diagnóstico, não é possível saber se o paciente foi *overdiagnosed*
 - Razão mais importante de *overdiagnosis* → rastreamento
 - *Overdiagnosis* → mais indivíduos acreditam que sua vida foi salva pelo rastreamento
 - Provavelmente o principal prejuízo do rastreamento
 - Impacto de resultado falso positivo - transitório; do *overdiagnosis* - pode ser para toda a vida

Welch HG, Black WC. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 605-13.

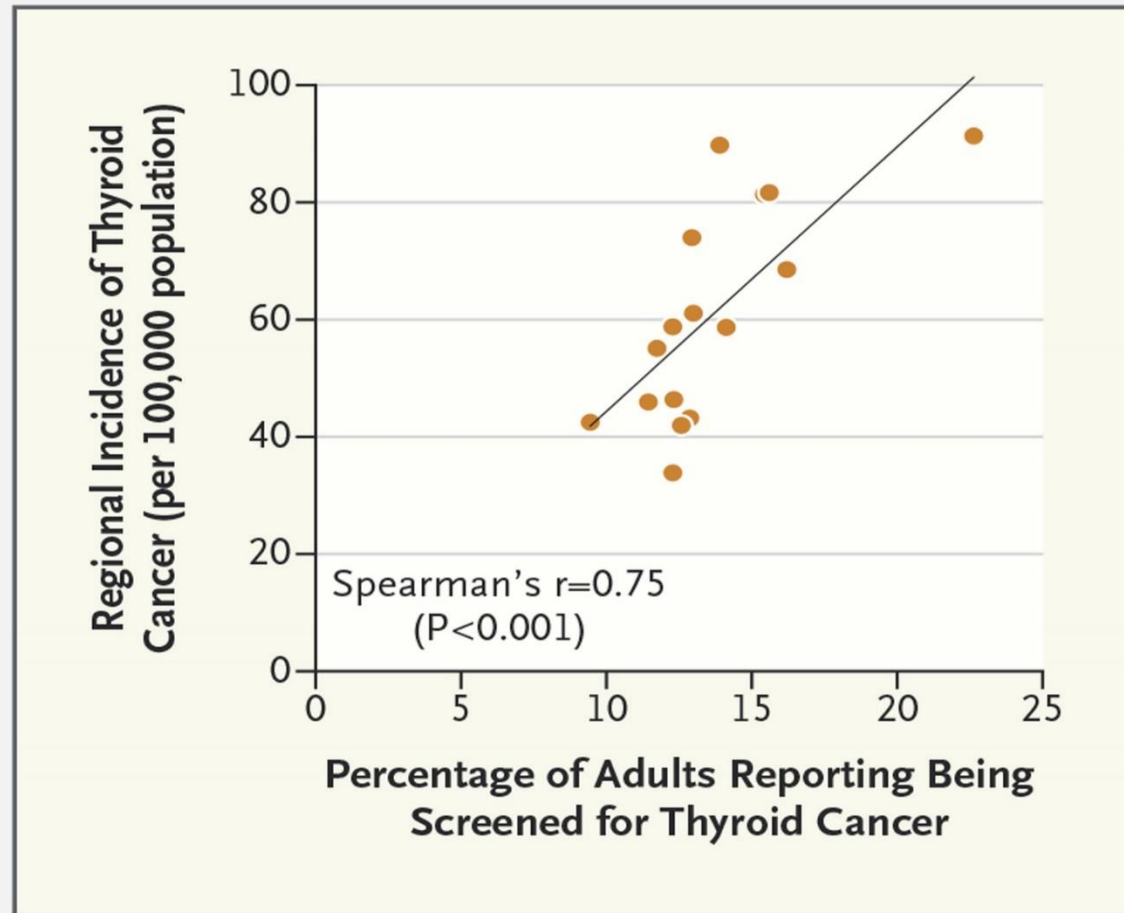
Thyroid-Cancer Incidence and Related Mortality in South Korea, 1993–2011.



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Ahn HS et al. *N Engl J Med* 2014;371:1765-1767.

Penetration of Thyroid-Cancer Screening (2008–2009) and Incidence of Thyroid Cancer (2009) in the 16 Administrative Regions of South Korea.



RASTREAMENTO - RECOMENDAÇÕES

- Canadá (década de 70) e EUA (década de 80): forças-tarefa
 - Recomendações classificadas segundo a força de evidência e o balanço entre benefícios e prejuízos
 - Reavaliação periódica

Canadian Task Force on the Periodic Health Examination 1979.
U.S. Preventive Services Task Force 1996 (2nd ed.).

CLASSIFICAÇÃO USPSTF 2012

A - Recomenda o exame

Há grande probabilidade de que o benefício seja substancial

B - Recomenda o exame

Há grande probabilidade de que o benefício seja moderado ou razoável
probabilidade de que o benefício seja moderado/substancial

C - Recomenda oferecer o exame seletivamente

Oferecer para alguns indivíduos com base na avaliação profissional e preferência do indivíduo; probabilidade no mínimo razoável de que o benefício seja pequeno

D - Contraindica o exame

Há razoável ou grande probabilidade de não benefício, ou de que os prejuízos superem os benefícios

I - Evidência insuficiente para recomendar ou contraindicar o exame

Evidência inexistente, de má qualidade ou contraditória; balanço entre prejuízos e benefícios não pode ser determinado

U.S. Preventive Services Task Force
<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/grades.htm>

RASTREAMENTO EM CÂNCER - RECOMENDAÇÕES

U.S. Preventive Services Task Force

- A ou B: quatro cânceres
 - Mama/mulheres (50-74 anos): mamografia a cada 2 anos
Siu AL, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force.
Ann Intern Med 2016; 164: 279-96.
 - Colo do útero
USPSTF. JAMA 2018; 320: 674-86.
 - Colorretal (50-75 anos): pesquisa de sangue oculto nas fezes, retossigmoidoscopia, colonoscopia
U.S. Preventive Services Task Force. JAMA 2016; 315: 2564-75.
 - Pulmão (55-80 anos, com história de tabagismo de 30 maços-ano, fumantes atuais ou ex-fumantes há 15 anos ou menos): tomografia de baixa dose - anual
Moyer VA. Ann Intern Med 2014; 160: 330-8.
- Comparação com sociedades de especialistas

Screening for Cervical Cancer



Population

Women who do not have symptoms of cervical cancer and do not already have a diagnosis of precancerous cervical cells or a weakened immune system



USPSTF recommendation

Cervical cancer screening is recommended in women aged 21 to 65 years. For women aged 21 to 29, screening should be done by a Pap test every 3 years. For women aged 30 to 65, screening can be done by a Pap test every 3 years, a high-risk HPV test every 5 years, or a Pap test plus a high-risk HPV test every 5 years.



Screening should not be done in women younger than 21 years, older than 65 years (if they have had routine prior screening with negative results), or who have had their uterus and cervix removed.

RASTREAMENTO EM CÂNCER

- Maioria dos médicos não entende os benefícios do rastreamento, e interpreta incorretamente as estatísticas correspondentes

Gigerenzer G. BMJ 2015; doi: 10.1136/bmj.h2175

RASTREAMENTO

CONTRIBUIÇÃO PARA O CONTROLE DE CÂNCER

- **Mama/mamografia → redução da mortalidade: 10%**

Fletcher SW. Epidemiologic Rev 2011; 33: 165-75.

- **Mama/mamografia → 1/3 da redução da mortalidade**

Kalager et al. N Engl J Med 2010; 363: 1203-10.

- **Colo do útero/Papa → redução da mortalidade: 80%**

Ault KA. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1352-3.

- **Colorretal/diferentes técnicas → 50%? 25%? da redução da mortalidade e da incidência**

MMWR 2011; 60: 884-6

Welch HG, Robertson DJ. N Engl J Med 2016; 374: 1605-7.

RASTREAMENTO

CONTRIBUIÇÃO PARA O CONTROLE DE CÂNCER

- Contribuição limitada do rastreamento
- Menor importância com o reconhecimento de sintomas iniciais e a melhora do tratamento de anormalidades clinicamente detectadas

Harris R. Epidemiologic Rev 2011; 33: 165-75.

RASTREAMENTO EM CÂNCER

- Efeito comparado a outras medidas de controle
 - Vacinação: Hepatite B, HPV (vacina nonavalente previne potencialmente 90% dos casos de câncer cervical)
 - Redução do tabagismo
 - Aumento da atividade física/diminuição da obesidade

RASTREAMENTO EM CÂNCER

- População superestima o benefício
- *Overdiagnosis* → crença de que indivíduos devem sua vida ao rastreamento do câncer
- Informação divulgada vs. Decisão informada
 - Destaque do benefício, pouca informação sobre possível prejuízo

Brawley OW. Ann Intern Med 2012; 157: 135-6.

Stefanek ME. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1821-6.

CONTROLE DE CÂNCER

- Maior expectativa de vida → Aumento de câncer
- Carga de câncer deverá dobrar nos próximos 20 anos, com maior aumento em países em desenvolvimento

CONTROLE DE CÂNCER

- A melhora no tratamento de câncer é insuficiente para o controle de câncer
- Prevenção primária, diagnóstico e detecção precoces são componentes importantes para esse controle

RASTREAMENTO - QUESTÕES

- Aprimorar formação do estudante da área de saúde - Medicina, Enfermagem, etc.: estatísticas de saúde; transmissão de evidência (de modo inteligível) ao paciente
- Melhorar educação/informação em saúde da população

RASTREAMENTO - QUESTÕES

- Atenção Primária (NICE)
- Como atingir indivíduos que não fazem exame (ex. Papa)
- Como se contrapor às recomendações de sociedades de especialistas
- Como conseguir que indivíduos não repitam exames desnecessários
- Como discutir rastreamento durante a consulta (tempo)
- Discriminar câncer agressivo de indolente (*overdiagnosis*)
- Como substituir testes consagrados (Papa) por novas técnicas mais adequadas (coleta em meio líquido - HPV de alto risco/citologia)