

# Editorial

## Nova recomendação do *US Preventive Service Task Force* para rastreamento do câncer de próstata: uma mudança necessária, mas ainda insuficiente

New US Preventive Service Task Force recommendations for prostate cancer screening: a needed update, but not enough

Marcelo Langer Wroclawski<sup>1,2</sup>

O rastreamento do câncer de próstata (CaP) é um tema que permanece controverso, apesar de mais de duas décadas de pesquisas. Desde o início da utilização do antígeno prostático específico (PSA) na prática clínica, na década de 1990, a mortalidade do CaP diminuiu cerca de 50% e acredita-se que 45 a 70% desta redução possa ser atribuída a políticas de rastreamento, diagnóstico e tratamento precoce.<sup>(1)</sup> Por outro lado, o rastreamento indiscriminado pode provocar malefícios, pois leva à realização de biópsias prostáticas desnecessárias, com seus possíveis efeitos-colaterais, como infecção e sangramento, e também propicia o *overdiagnosis* e *overtreatment* do CaP, nos quais tumores clinicamente não significativos são diagnosticados e tratados, talvez sem nenhum benefício ao paciente, e causando potenciais eventos adversos, como incontinência urinária e disfunção erétil – com conseqüente piora da qualidade de vida.

A polêmica tornou-se ainda mais intensa quando, em 2012, o *US Preventive Service Task Force* (USPSTF) recomendou

que não mais se utilizasse o PSA como ferramenta para rastreamento do câncer de próstata (grau de recomendação D), independentemente de idade.<sup>(2)</sup>

Inicialmente, vale ressaltar que o USPSTF é um órgão independente, composto por 16 membros voluntários, considerados *experts* em prevenção e medicina baseada em evidências nos Estados Unidos. Atualmente fazem parte dele médicos e enfermeiros envolvidos com Atenção Primária, como médicos de família, clínicos gerais, pediatras e ginecologistas. Curiosamente, nenhum urologista integra este grupo.<sup>(3)</sup>

Isto posto, é certo que o principal objetivo do rastreamento e do diagnóstico precoce de qualquer neoplasia é reduzir o número de mortes a ela relacionado. Em relação ao CaP, na época em que a recomendação foi publicada, o USPSTF se embasou fundamentalmente em dois estudos, considerados de melhor qualidade, que avaliaram mortalidade em grupos submetidos ou não ao rastreamento.

<sup>1</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

Autor correspondente: Marcelo Langer Wroclawski – Rua Iguatemi, 192, conjunto 43/44 – Itaim Bibi – CEP: 01451-010 – São Paulo, SP, Brasil  
Tel.: (11) 3168-2130 – E-mail: urologia.marcelo@gmail.com

DOI: 10.1590/S1679-45082017ED4151



Esta obra está licenciada sob uma Licença *Creative Commons* Atribuição 4.0 Internacional.

O primeiro trabalho incluído, o PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*), foi um grande estudo randomizado conduzido em 10 centros norte-americanos, que incluiu 76.685 homens entre 1993 a 2001.<sup>(4)</sup> Estes indivíduos tinham idade entre 55 e 74 anos e foram randomizados para receber ou não avaliação anual com PSA por 6 anos e toque retal por 4 anos, com seguimento mínimo de 7 anos, sendo indicada biópsia se PSA acima de 4,0ng/mL ou toque retal alterado. Houve aumento de 22% da detecção de CaP no grupo submetido ao rastreamento, mas não houve diferença significativa de mortalidade câncer-específica entre os grupos. Estes resultados não foram surpreendentes, pois, dentre outros motivos, o tempo de seguimento foi muito curto (7 anos) e, no Grupo Controle, houve grande contaminação da amostra, sendo que mais de 80% dos indivíduos foram avaliados por PSA ao menos uma vez durante o estudo.<sup>(5)</sup> Logo, o PLCO, na verdade, compara duas formas distintas de rastreamento, com resultados que devem ser interpretados com grande cautela.

Países europeus conduziram o outro grande estudo randomizado sobre rastreamento em CaP, o ERSPC (*European Randomized study of Screening for Prostate Cancer*).<sup>(6)</sup> Iniciado nos anos 1990, este estudo procurou determinar se o rastreamento com PSA poderia reduzir em 25% o risco de morte por CaP. Para isto, 182.160 homens entre 55 e 69 anos foram randomizados para receber ou não a estratégia de rastreamento a cada 2 a 4 anos. Apesar de, em média, cada homem do grupo da intervenção ter sido submetido a apenas 2,1 dosagens de PSA durante o todo o seguimento, dos níveis de PSA que levariam à biópsia de próstata não terem sido uniformes, variando de 3,0 a 10,0ng/mL conforme o país, e de terem sido feitas biópsias sextantes (randômica, com seis fragmentos), atualmente consideradas inadequadas, o estudo evidenciou incidência de CaP de 8,2% no Grupo Rastreado e de 4,8% no Grupo Controle, com redução relativa de 20% do risco de morte por esta neoplasia, após seguimento mediano de 9 anos. No Grupo Rastreado, houve maior incidência de doença localizada e de baixo risco, mas também foi identificada redução de 41% da frequência de metástases ósseas. Concluiu-se que era preciso rastrear 1.410 homens e tratar

48 pacientes para prevenir uma morte por CaP. Em uma atualização deste estudo, com seguimento mediano de 11 anos, os resultados pareceram mais favoráveis, com redução de 21% do risco de morte por CaP, estimando-se que era preciso rastrear 936 homens e tratar 33 pacientes a mais para prevenir uma morte por CaP.<sup>(7)</sup>

Havia, à época, um terceiro estudo publicado que, apesar de ser o de melhor metodologia, possuía amostra menor, sendo praticamente ignorado pelo USPSTF. No estudo de Gotemburgo,<sup>(8)</sup> 20 mil homens com idade entre 50 e 64 anos foram randomizados para avaliação bienal por PSA ou controle. Com seguimento de 14 anos, a incidência de CaP foi de 12,7% no Grupo Rastreado e de 8,2% no Grupo Controle, com redução relativa de 44% no risco de morte pela doença. Estimou-se que era preciso rastrear 293 homens e tratar 12 pacientes para prevenir uma morte por CaP.

Portanto, levando-se em consideração os achados do PLCO e do ERSPC, associados ao fato de que 90% dos tumores diagnosticados recebiam tratamento cirúrgico ou radioterápico,<sup>(9)</sup> o USPSTF inferiu que os malefícios do rastreamento seriam, em última análise, os malefícios da biópsia necessária para se fazer o diagnóstico, acrescidos àqueles do tratamento. A cada 1.000 homens rastreados, 1 morte por CaP seria evitada, às custas de 30 a 40 homens com incontinência urinária e disfunção erétil, dois eventos cardiovasculares graves, uma trombose venosa profunda e, a cada 3.000 homens rastreados, uma morte por complicações do tratamento.<sup>(10)</sup> Por esta razão, foi emitido o parecer contrário ao rastreamento do CaP em 2012.

Desde então, muitos novos dados foram publicados. O ERSPC foi, mais uma vez, atualizado e, agora com seguimento mediano de 13 anos, os resultados foram ainda mais favoráveis. Estimou-se que era preciso rastrear 781 homens e tratar 27 pacientes para prevenir uma morte por CaP,<sup>(11)</sup> e que seria possível evitar 3 casos de doença metastática a cada 1.000 homens submetidos ao rastreamento.<sup>(12)</sup> No estudo de Gotemburgo, após seguimento de 18 anos, observou-se que seria possível evitar uma morte para cada 139 rastreados e 13 homens diagnosticados com CaP.<sup>(13)</sup>

Além disto, hoje há forte evidência para se indicar vigilância ativa em CaP de baixo risco, que proporciona

sobrevida câncer-específica de longo prazo semelhante àquela da radioterapia ou cirurgia.<sup>(14)</sup> Atualmente, esta conduta mais conservadora já vem sendo empregada em aproximadamente um terço dos pacientes diagnosticados com CaP de baixo risco, atenuando as complicações do *overtreatment*.<sup>(15)</sup>

Recentemente, as consequências da recomendação do USPSTF começaram a ser publicadas. Houve substancial redução do rastreamento por meio de PSA em todas as faixas etárias, acompanhado de declínio da solicitação de biópsias e diminuição da incidência de CaP, com tendência a se diagnosticarem doenças de grau e estágio mais avançados. Concomitantemente, notou-se maior incidência de doença metastática ao diagnóstico. Estes achados são preocupantes, pois impedem que o diagnóstico precoce e, quando necessário, o tratamento adequado sejam realizados, fazendo com que principalmente homens jovens com doença clinicamente significativa e potencialmente fatal não se beneficiem do rastreamento.<sup>(16)</sup>

Consequentemente, neste ano, o USPSTF deve atualizar sua recomendação em relação ao rastreamento do CaP, tendo disponibilizado um rascunho do manuscrito para críticas e comentários.<sup>(17)</sup> Na nova versão, a decisão para realização ou não do rastreamento deve ser individualizada, sendo recomendado que os médicos informem seus pacientes entre 55 e 69 anos de idade sobre os potenciais benefícios e danos causados pelo uso do PSA para o diagnóstico do CaP. Para o USPSTF, o rastreamento oferece o benefício de uma pequena redução na chance de morte por CaP, mas faz com que muitos homens experimentem danos relacionados ao rastreamento, como resultados falso-positivos que devem requerer testes adicionais e, possivelmente, uma biópsia prostática, assim como o *overdiagnosis* e o *overtreatment*, que estão associados às complicações do tratamento desta neoplasia, como incontinência urinária e disfunção erétil (Grau de Recomendação C).

Como não há evidências para orientar o rastreamento em homens com alto risco de CaP, o USPSTF sugere adotar as mesmas recomendações da população geral, inclusive para negros e na presença de histórico familiar deste câncer. Para homens acima de 70 anos, o USPSTF continua recomendando que o rastrea-

mento para CaP com PSA não seja realizado (Grau de Recomendação D).

Apesar do significativo avanço que esta nova diretriz pode representar, as recomendações ainda ficam aquém do ideal.

Estratégias individualizadas de rastreamento, adaptadas ao risco de cada paciente, devem ser empregadas. Para isto, cada vez mais surgem dados que justificam a dosagem do PSA por volta dos 40 anos. Em seguimento de 30 anos, mais de 90% dos óbitos por CaP ocorrerão em homens que, entre 40 e 49 anos, apresentaram PSA acima da mediana para a idade. Portanto, justifica-se que, naqueles com PSA acima de 0,7ng/mL durante a quinta década de vida, um esquema mais rigoroso de rastreamento seja utilizado, pois eles constituem grupo de maior risco. Por outro lado, nos indivíduos com PSA abaixo da mediana para a idade, protocolos com rastreamento menos frequente talvez possam ser adequados.<sup>(18)</sup> A idade para se interromper o rastreamento também é bastante questionável. Com pacientes cada vez mais longevos, parece ser inapropriado o estabelecimento de 70 anos como data definitiva para encerrar o rastreamento. A utilização da expectativa de vida como balizador para a realização do rastreamento em pacientes mais idosos parece ser um critério mais adequado.

Novas ferramentas, que buscam melhorar a acurácia da biópsia prostática, vem sendo desenvolvidas e ganham mais espaço na prática clínica. Marcadores tumorais, como o *4K score* e o *Prostate Health Index* (PHI), podem selecionar melhor os pacientes que realmente precisam de biópsia. A ressonância multiparamétrica de próstata consegue estratificar o risco da presença de CaP clinicamente significativo e, quando associada à biópsia por fusão, diagnostica de maneira mais precisa os casos de risco intermediário e alto, que precisam de tratamento ativo.<sup>(19)</sup> As informações fornecidas por estes testes devem ser incorporadas aos protocolos de rastreamento, afim de reduzir o *overdiagnosis*, principalmente de tumores que não são clinicamente significantes.

Para diminuir o *overtreatment* é fundamental que, de uma vez por todas, dissocie-se o diagnóstico do CaP de seu tratamento ativo. Cirurgia e/ou radioterapia devem ser oferecidas para homens com tumores de risco intermediário e alto risco. Na maioria dos casos de CaP de baixo risco, a opção preferível é a vigilância ativa.<sup>(20)</sup>

O CaP é o tumor sólido de maior incidência no homem e corresponde à neoplasia com a segunda maior taxa de mortalidade. O rastreamento indiscriminado pode trazer malefícios, mas o não rastreamento certamente acarretaria em piora da sobrevida. A nova recomendação do USPSTF sugere que uma decisão compartilhada entre médicos e pacientes entre 55 e 69 anos de idade, após elucidação dos riscos e benefícios do rastreamento, seja tomada. Ainda é necessário que fatores não abordados nesta recomendação, como raça, histórico familiar e homens abaixo de 55 anos ou acima de 69 anos, sejam reavaliados para que, idealmente, seja possível propor um esquema individualizado de rastreamento para CaP, com base no risco de cada homem.

## REFERÊNCIAS

1. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Szabo A, Falcon S, Wegelin J, et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control*. 2008;19(2):175-81.
2. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;157(2):120-34.
3. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) [Internet]. Rockville: 2017 [cited 2017 June 4]. Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/about-the-uspstf>
4. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team. Mortality result from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1310-9. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009;360(17):1797.
5. Shoaq JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1795-6.
6. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määtänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1320-8.
7. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Määtänen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012;366(11):981-90. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012;366(22):2137.
8. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):725-32.
9. Cooperberg MR, Carroll PR. Trends in management for patients with localized prostate cancer, 1990-2013. *JAMA*. 2015;314(1):80-2.
10. Final Update Summary: Prostate Cancer: Screening. U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville: 2012 [cited 2017 June 4]. Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/prostate-cancer-screening>
11. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Määtänen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Páez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-35.
12. Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Määtänen L, Auvinen A, et al. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*. 2012;62(5):745-52.
13. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol*. 2015;68(3):354-60.
14. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE; ProtecT Study Group. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1415-24.
15. Shen X, Kumar P. Trade-off between treatment of early prostate cancer and incidence of advanced prostate cancer in the prostate screening era. *J Urol*. 2016;195(5):1397-402.
16. Eapen RS, Herlemann A, Washington SL 3rd, Cooperberg MR. Impact of the United States Preventive Services Task Force "D" recommendation on prostate cancer screening and staging. *Curr Opin Urol*. 2017;27(3):205-9.
17. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ. The US Preventive Services Task Force 2017 draft recommendation statement on screening for prostate cancer: an invitation to review and comment. *JAMA*. 2017;317(19):1949-50.
18. Preston MA, Batista JL, Wilson KM, Carlsson SV, Gerke T, Sjöberg DD, et al. Baseline prostate-specific antigen levels in midlife predict lethal prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2705-11.
19. Mariotti GC, Costa DN, Pedrosa I, Falsarella PM, Martins T, Roehrborn CG, et al. Magnetic resonance/transrectal ultrasound fusion biopsy of the prostate compared to systematic 12-core biopsy for the diagnosis and characterization of prostate cancer: multi-institutional retrospective analysis of 389 patients. *Urol Oncol*. 2016;34(9):416.e9-e14.
20. American Urological Association (AVA). Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline [Internet]. Linthicum: AVA; 2017 [cited 2017 June 4]. Available from: [http://www.auanet.org/guidelines/clinically-localizedprostate-cancer-new-\(aua/astro/suo-guideline-2017\)](http://www.auanet.org/guidelines/clinically-localizedprostate-cancer-new-(aua/astro/suo-guideline-2017))