



## **RASTREIO DO CANCRO DA PRÓSTATA: A DÚVIDA PERSISTE**

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al.; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009 Mar 26; 360 (13): 1310-9. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa0810696> [acedido em 01/04/2009].

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al.; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009 Mar 26; 360 (13): 1320-8. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa0810084> [acedido em 01/04/2009]

### **Introdução**

O benefício da implementação de rastreio do cancro da próstata na redução da mortalidade através da medição do antigénio específico da próstata (PSA) ou PSA com toque rectal mantém-se desconhecido. Perante evidência pouco consensual relativamente a este rastreio em numerosos estudos publicados, as recomendações emitidas por diversas instituições mantêm-se bastante divergentes, tal como a actuação dos profissionais de saúde e a própria visão dos cidadãos.

A *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) actualizou, em 2008, as recomendações para a realização do rastreio do cancro da próstata através de PSA. Estas recomendações, baseadas numa revisão sistemática da literatura, desaconselham a realização do rastreio em homens com 75 ou mais anos ou com 10 ou menos anos de esperança de vida, perante um benefício mínimo ou nulo na introdução precoce de tratamento nesta faixa etária. Em homens com idade inferior a 75 anos ou com mais de 10 anos de esperança de vida o benefício do rastreio do cancro da próstata com PSA mantém-se indeterminado, pois os



custos associados a um falso positivo (dor e desconforto por biópsia e efeito psicológico negativo) e o impacto dos efeitos adversos do tratamento do cancro da próstata (disfunção erétil, incontinência urinária, disfunção intestinal e morte) são consideráveis.<sup>1,2</sup>

Os resultados publicados em Março de 2009 no *New England Journal of Medicine* eram há muito esperados na comunidade médica. Mas será o consenso finalmente possível num dos assuntos médicos mais controversos?

Foram publicados resultados intermédios de dois ensaios que pretendiam avaliar o efeito do rastreio do cancro da próstata na redução da mortalidade associada à doença.

A componente de estudo do cancro da próstata do ensaio PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*), iniciado em 1993 nos Estados Unidos da América, foi desenhada de forma a determinar a redução da mortalidade associada a cancro da próstata através da realização de toque rectal e PSA anual a homens dos 55 aos 74 anos de idade. Os resultados fornecem informação sobre a incidência de cancro da próstata, estadiamento e mortalidade em ambos os grupos (rastreio e sem rastreio) durante os primeiros 7 a 10 anos de estudo.

Um segundo ensaio, o ERSPC (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*), que decorreu em 7 países europeus desde o início dos anos 90, teve como objectivo avaliar se seria possível atingir uma redução de 25% na mortalidade associada ao cancro da próstata através do rastreio com teste do PSA.

### Metodologia

O estudo PLCO foi um ensaio aleatorizado, controlado, multicêntrico (10 centros nos Estados Unidos da América) e estratificado (centro participante, género e idade) tendo sido admitidos, de 1993 a 2001, homens e mulheres entre os 55 e os 74 anos de idade. Os principais critérios de exclusão utilizados foram: a história prévia de cancro da próstata, pulmão, cólon e recto, ou ovário; tratamento para cancro em curso; e após 1995, ter tido mais do que um teste de PSA nos três anos anteriores. Aos homens admitidos no grupo de rastreio do cancro da próstata foi proposto o teste do PSA anual durante 6 anos e o toque rectal anual durante 4 anos. Um valor de PSA sérico acima de 4,0 ng por mililitro foi considerado positivo para cancro da próstata. O toque rectal foi considerado suspeito de cancro se foi identificada nodularidade ou induração da próstata ou se o examinador considerou que a próstata apresentava suspeita para cancro tendo por base outros critérios, tais como assimetria. A todos os homens com resultados positivos (PSA ou toque rectal) foi aconselhada avaliação diagnóstica complementar. O *endpoint* primário para cada um dos cancros do PLCO foi a mortalidade relacionada com o cancro em causa. Os *endpoints* secundários foram a incidência dos cancros do PLCO, o estadiamento e a sobrevivência.

O estudo ERSPC foi um ensaio aleatorizado, controlado e multicêntrico (7 centros em países europeus: Bélgica, Espanha, Finlândia, Holanda, Itália, Suécia, e Suíça). Foram admitidos, na maioria dos centros, homens entre os 55 e os 69 anos

de idade, num processo de admissão e aleatorização que não foi uniforme nos diversos países. O *outcome* primário foi a taxa de morte por cancro da próstata. Aos homens admitidos no grupo de rastreio do cancro da próstata foi proposto, em 6 dos 7 centros (total de 87% de casos), o teste do PSA de 4 em 4 anos. Um valor de PSA sérico de 3,0 ng por mililitro foi considerado como *cutoff* para indicação para biópsia na maioria dos centros. Contudo, a heterogeneidade de procedimentos existente nos diversos países foi notória, principalmente devida à inexistência de um protocolo comum. Não só foram propostos outros métodos de rastreio para além do PSA (tais como toque rectal, medição do *ratio* PSA livre/total ou ecografia transrectal), mas também foram adoptados diversos *cutoffs* para realização de biópsia (3, 4 ou 10 ng por mililitro).

### Resultados

No estudo PLCO, foram seleccionados de forma aleatória 38.343 homens para o grupo de rastreio e 38.350 para o grupo de controlo, sendo que no grupo de rastreio em 85% dos casos foi realizado o teste de PSA e em 86% o toque rectal. O seguimento médio de ambos os grupos foi de 11,5 anos, tendo sido semelhantes as características basais dos indivíduos. No grupo de controlo, aos 6 anos de estudo, 52% dos homens tinham realizado o teste de PSA e 46% o toque rectal. Aos 10 anos de estudo, com seguimento completo em 67% dos indivíduos, foram diagnosticados 3.452 cancros da próstata no grupo de rastreio e 2.974 no grupo de controlo (RR 1,17;



IC 95% 1,11-1,22). O número de mortes associadas a cancro da próstata foi de 92 no grupo de rastreio e 82 no grupo de controlo (RR 1,11; IC 95% 0,83-1,50), não tendo sido identificadas diferenças na proporção de mortes de acordo com o estadiamento tumoral. A análise dos dados revelou não haver redução na mortalidade por cancro da próstata no grupo de rastreio, quando comparado com o grupo de controlo.

No estudo ERSPC, de um total de 162.387 homens entre os 55 e 69 anos de idade, 72.952 foram seleccionados para o grupo de rastreio e 89.435 para o grupo de controlo. No grupo de rastreio, 82,2% dos homens foram rastreados pelo menos uma vez. Foram realizados 126.462 testes baseados em PSA, numa média de 2,1 por homem rastreado. Na totalidade, 16,2% de todos os testes foram positivos (11,3% a 22,3%). De todos os homens que realizaram biópsia perante PSA elevado, 13.308 (75,9%) tiveram um falso positivo. Foram detectados 5.990 cancros da próstata no grupo de rastreio e 4.307 no grupo de controlo, correspondendo a uma taxa de incidência cumulativa de 8,2% e 4,8%, respectivamente. Após um tempo médio de seguimento de 8,8 e 9,0 anos (grupo de rastreio e controlo, respectivamente), ocorreram 214 mortes por cancro da próstata no grupo de rastreio e 326 no grupo de controlo. A taxa de redução de mortalidade por cancro da próstata no grupo de rastreio foi de 0,80 (IC 95% 0,65-0,98,  $p=0,04$ ). A análise dos dados permitiu determinar que para prevenir uma morte por cancro da próstata, foi necessário não só rastrear 1.410 homens (IC 95%, 1.142 a 1.721), mas

também tratar 48 homens com diagnóstico de cancro da próstata.

### Discussão

No estudo PLCO, após 10 anos de seguimento, não foi identificada uma diferença estatisticamente significativa na mortalidade por cancro da próstata entre o grupo de rastreio e o grupo de controlo. Este facto poderá prender-se com diversas razões: ao elevado *cutoff* utilizado para o teste de PSA (4 ng/mL), à «contaminação» do grupo de controlo perante o número de casos que realizaram rastreio durante o tempo de estudo; ao progresso no tratamento contra o cancro da próstata durante o decurso do estudo que conduziu a menor mortalidade em ambos os grupos; e também ao curto período de seguimento após a detecção da doença.

No estudo ERSPC, o rastreio realizado com o teste do PSA reduziu a mortalidade por cancro da próstata em 20%, mas foi associada a um risco de *sobrediagnóstico* de 50% no grupo de rastreio (diagnóstico realizado em homens que não apresentariam sintomatologia durante o tempo de vida).

### Comentário

O benefício do rastreio do cancro da próstata, através da análise do PSA na redução da mortalidade na primeira década de diagnóstico em homens com idade inferior a 75 anos, é, no máximo, modesto. Os resultados publicados no ERSPC demonstram que será necessário rastrear 1.410 indivíduos entre os 55 e os 69 anos de idade e ainda tratar 48 casos adicionais de cancro da próstata durante um período de dez anos de for-

ma a prevenir apenas uma morte por cancro da próstata. Contudo, a realização do rastreio conduz a sobrediagnóstico de cancro da próstata em 50% dos casos, submetendo doentes a tratamentos por vezes desnecessários e com importantes efeitos adversos, face à reduzida mortalidade global do cancro da próstata na primeira década de diagnóstico.<sup>3</sup> Assim, revela-se primordial para uma decisão baseada na evidência a realização de estudos devidamente protocolados sobre a custo-efectividade do rastreio e o seu impacto na qualidade de vida.<sup>4</sup> Em suma, rastrear o cancro da próstata com o teste de PSA será mais benéfico do que prejudicial? Infelizmente, a dúvida persiste. O risco de intervenção médica excessiva, diagnóstica e terapêutica, é neste caso particularmente significativo, pelo que não devem ser descurados os princípios éticos da prevenção quaternária.<sup>5</sup> A actuação do Médico de Família perante a realização ou não do rastreio do cancro da próstata deverá passar inelutavelmente pelo processo de decisão partilhada, através de uma análise crítica e informada da evidência científica disponível até à data e adaptada às expectativas e receios de cada cidadão de forma a possibilitar, caso a caso, a prestação dos melhores cuidados de saúde.

Alexandre Gouveia  
USF Vale do Vez  
CS Arcos de Valdevez

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. U.S Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Service Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008 Aug 5; 149 (3): 185-91.
2. Medeiros S. Recomendações para o Rastreio



- do Cancro da Próstata. Rev Port Clin Geral 2008 Set-Out; 24 (5): 641-7.
3. Brenner H, Arndt V. Long-term survival rates of patients with prostate cancer in the prostate-specific antigen screening era: population-based estimates for the year 2000 by period analysis. J Clin Oncol 2005 Jan 20; 23 (3): 441-7.
  4. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006 Jul 19; 3: CD004720.
  5. Melo M. A prevenção quaternária contra os excessos da medicina. Rev Port Clin Geral 2007 Maio-Jun; 23 (3): 289-93.