

Impacto Da Obesidade no Escore de Gleason em Pacientes Idosos e Anciões Com Câncer de Próstata com Indicação de Radioterapia Radical



10.56238/rcsv14n3-014

Samira Santos de Oliveira¹**Renata Carlos Dantas Godeiro²****Giulia Nogueira Franca³****Antonio Belmiro Rodrigues Campbell Penna⁴****Carla Ribeiro Nogueira Franca⁵****Reynaldo Real Martins Júnior⁶****Angela Cristina Marinho Moreira⁷****Ana Cláudia Marinho Cardoso⁸****Carlos Antonio da Silva Franca⁹**

¹ Discentes Faculdade de Medicina IDOMED – Angra dos Reis/RJ – Brasil
ORCID: 0000-0002-7248-306x

lattes: <http://lattes.cnpq.br/8089235068574504>E-mail: samiraoliveira.angra@gmail.com

² Discentes Faculdade de Medicina IDOMED – Angra dos Reis/RJ – Brasil
ORCID: 0000-0002-6542-9786)

lattes: <http://lattes.cnpq.br/5216760494651174>E-mail: Renataicc@outlook.com

³ Discente Faculdade de Medicina IDOMED – Campus Vista Carioca – Rio de Janeiro/RJ – Brasil
ORCID: 0009-0001-7714-6935

lattes : <http://lattes.cnpq.br/6108592842499621>E-mail: giulianogueira01@gmail.com

⁴ Médico Radio-oncologista Clínica de Radioterapia Ingá – Niterói/RJ – Brasil
ORCID: 0000-0002-7591-0637

lattes : <http://lattes.cnpq.br/3937864160382750>E-mail: info@radiobot.com.br

⁵ Nutricionista Clínica MedicalNutri – Niterói/RJ – Brasil
ORCID: 0000-0002-8358-8481

lattes : <http://lattes.cnpq.br/4416895787282092>E-mail: carlanogueiranut@gmail.com

⁶ Docentes Faculdade de Medicina IDOMED – Angra dos Reis/RJ – Brasil
ORCID: 0009-0003-5646-4576

lattes: <http://lattes.cnpq.br/5450531532058864>E-mail: reymartins@gmail.com

⁷ Docentes Faculdade de Medicina IDOMED – Angra dos Reis/RJ – Brasil
ORCID: 0009-0009-2610-8486

lattes : <https://lattes.cnpq.br/6839081535896197>E-mail: acmm33653505@gmail.com

⁸ Docentes Faculdade de Medicina IDOMED – Angra dos Reis/RJ – Brasil
ORCID: 0009-0009-1214-6262

lattes: <http://lattes.cnpq.br/9145975675027070>E-mail: ac.marinhoc@gmail.com

⁹ Médico Radio-oncologista Clínica de Radioterapia Ingá – Niterói/RJ – Brasil
Docentes Faculdade de Medicina IDOMED – Angra dos Reis/RJ – Brasil

ORCID: 0000-0002-2129-7179

lattes : <http://lattes.cnpq.br/3427530485050848>E-mail: csfranca.cf@gmail.com

RESUMO

O câncer de próstata é uma importante preocupação de saúde pública no Brasil, especialmente entre os homens idosos, com uma taxa de mortalidade significativa. Além da idade avançada, a obesidade emerge como um fator de risco relevante, associado a um pior prognóstico da doença. Objetivo: Investigar a relação entre o índice de massa corporal (IMC) e o escore de Gleason em pacientes idosos e anciões com câncer de próstata indicados para tratamento radioterápico. Metodologia: Estudo prospectivo, descritivo e longitudinal com 35 pacientes portadores de câncer de próstata, avaliando idade, PSA inicial, IMC, raça e Escore de Gleason. Resultado: Os achados revelaram uma associação entre um IMC mais elevado e um grau mais agressivo da doença, conforme indicado pelos escores de Gleason mais altos. Conclusão: Pacientes com sobrepeso e obesidade apresentam escore de Gleason maior e mais evidente em pacientes idosos em relação aos anciões, sendo mais notável em idosos. Este estudo é uma das poucas pesquisas a examinar a ligação entre IMC e um prognóstico desfavorável em pacientes com câncer de próstata.

Palavras-chaves: Neoplasias da Próstata, Índice de Massa Corporal, Radioterapia

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é o segundo mais prevalente entre os homens brasileiros, com taxa de mortalidade de 15.25 a cada 100.000 homens (INCA, 2019). A idade avançada é um fator de risco para o desenvolvimento da patologia, sendo considerada um câncer de idosos, pois sua incidência é comum em homens com a idade superior a 65 anos, sendo que cerca de 62% dos casos mundiais ocorrem em indivíduos com idade superior a 65 anos.(GONTIJO, 2015)

O processo de envelhecimento é inerente à natureza humana, segundo estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a projeção para o ano de 2050 sugere que a parcela da população com idade superior a 60 anos atinja o marco de 66,5 milhões. Dentre as morbidade, cerca de 70% das mortes no mundo são atribuídas a doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), nesse contexto, o câncer emerge como uma das principais DCNT que mais afetam os homens. (KRÜGER,2018)

Alguns autores abordam que com o aumento da expectativa de vida, aumenta a incidência de doenças relacionadas a senescência, como o câncer de próstata. Em relação a epidemiologia, é predominante sobre os idosos, apesar da triagem ter aumentado na população jovem. (MORI, 2020)

Além dos já citados fatores de risco associados ao câncer de próstata, a obesidade é reconhecida como condição que aumenta a probabilidade de ocorrência da doença, estando também relacionada a um pior prognóstico (GOLEMIS,2018). A literatura apresenta uma associação entre a obesidade e o câncer de próstata, como na progressão da patologia, agressividade, no caráter avançado, na recorrência bioquímica e mortalidade pela neoplasia. (ARCHER,2020)

A obesidade gera uma inflamação sistêmica crônica que possui relação com a carcinogênese da próstata. Conseqüentemente, ocorre uma maior circulação de citocinas inflamatórias, como IL-6,

sendo que, os tecidos prostáticos de pacientes com sobrepeso possuem uma maior expressão de IL-6 quando comparadas à pacientes com IMC menor de 25 kg/m². Importante ressaltar que a IL-6 também é produzida por células tumorais prostáticas, e que, promove a proliferação tumoral por agir em vias de regulação influenciando positivamente na expressão de Myc e de genes anti-apoptóticos, promovendo a sobrevivência do tumor (ARCHER,2020). Além disso, em muitos tipos de câncer, pacientes com níveis elevados de IL-6 apresentam pior prognóstico, maior risco de metástase e menor sobrevida (Ishii, 2018).

O objetivo da pesquisa é avaliar o IMC dos pacientes e verificar se este está associado a um pior escore de Gleason em pacientes com câncer de próstata idosos e anciões indicados para tratamento radioterápico.

2 MÉTODO

Estudo prospectivo, descritivo e longitudinal com pacientes portadores de câncer de próstata. Os participantes deste estudo foram tratados por radioterapia com intenção radical (70 Gy em 28 frações). O Planejamento do Tratamento por Radioterapia: O Volume Alvo Clínico (CTV) é definido como a próstata e vesículas seminais delimitadas pelo oncologista de radiação.

O Volume Alvo de Planejamento (PTV) fornecerá uma margem ao redor do CTV para considerar a variabilidade no posicionamento do tratamento e o movimento dos órgãos internos. Um mínimo de 4 mm ao redor do CTV é necessário para definir o PTV. As margens superior e inferior devem ser de 4 a 10 mm, dependendo da espessura e espaçamento da TC de planejamento. Deve-se ter cuidado ao definir a margem de 4-10 mm em três dimensões. O tratamento foi entregue apenas ao PTV usando campos conformacionais tridimensionais moldados para excluir o máximo possível da bexiga e do reto. Os arranjos de campos serão determinados pelo planejamento 3D para produzir o plano conformacional ideal de acordo com as definições de volume.

O plano de tratamento usado para cada paciente será baseado em uma análise da dose volumétrica, incluindo análise do histograma de dose-volume (DVH) do PTV e estruturas normais críticas. A dose prescrita é a dose mínima para o PTV - Sem variação (cobertura total): A superfície de isodose prescrita cobre $\geq 98\%$ do PTV e a superfície de isodose prescrita cobre 100% do CTV. Variação leve (cobertura marginal): A superfície de isodose prescrita cobre entre $\geq 95\%$ a $< 98\%$ do PTV e a superfície de isodose prescrita cobre 100% do CTV. A dose máxima para o PTV não deve exceder a dose prescrita em mais de 7% (inhomogeneidade $\leq 7\%$) e será classificada da seguinte forma: sem variação: $\leq 7\%$; variação leve: > 7 a $\leq 10\%$; variação significativa: $> 10\%$. Variações leves, conforme descrito, são aceitáveis.

Foram selecionados 35 pacientes no período de março/23 a agosto/23. Foram avaliados Idade, antígeno prostático específico (PSA) inicial, IMC, raça e Escore de Gleason. Foi definido a divisão de idade em pacientes idosos (60 a 74 anos) e anciões (75 a 89 anos). Escore de Gleason foi categorizado em Grupo 1 com Gleason 6 e 7 (3+4); em Grupo 2 com Gleason 7 (4+3), 8 e 9. Não houve participantes com Gleason 10. Índice de Massa Corporal (IMC) é definido como peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado; kg/m^2 .

Foi utilizado como critério de inclusão o diagnóstico de câncer de próstata por estudo histopatológico, e, como critério de exclusão, o diagnóstico de câncer metastático. Medidas do IMC, assim como a idade, nível de PSA no diagnóstico foram analisadas como variáveis contínuas. Variáveis categóricas incluídas foram raça, Categoria do escore de Gleason. A correlação entre o IMC e idade foi quantificada usando o coeficiente de correlação de Pearson. Variáveis clínicas foram comparadas entre grupos de escore de Gleason, idade e IMC usando análise de variância, teste t de Student ou coeficiente de correlação de Pearson para variáveis contínuas e teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Estudo aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense - CAEE 58121422.1.0000.5243.

3 RESULTADOS

Foram avaliados 35 pacientes, sendo 20 pacientes idosos (60-74 anos) e 15 anciões (75 anos ou mais). Além disso, 24 (68,6%) eram pardos/negros e 11 (31,4%) eram brancos. O escore de Gleason 6 foi encontrado em 13 pacientes (37,1%), Gleason 7 (3+4) em 7 pacientes (20%), Gleason 7 (4+3) em 3 pacientes (8,6%), Gleason 8 em 8 pacientes (22,9%) e Gleason 9 em 4 pacientes (11,4%). O IMC médio encontrado foi de 27,3 (19,1-35,6 / IC95% 25,8-28,7 / DP \pm 4,2). Na tabela 1 podemos verificar a características dos pacientes.

Tabela 1 – Características dos pacientes

	Média	Mínimo	Máximo	IC95%	DP
Idade	72	60	83	69 - 74	± 7,3
PSA	14,8	4,8	45	11,3 – 18,2	± 10,0
IMC	27,3	19,1	35,6	25,8 – 28,7	± 4,2
Raça					
	N (%)				
Pardos / Negros	25 (68,6%)				
Branco	11 (31,4%)				
Escore de Gleason					
6	13 (37,1%)				
7 (3+4)	7 (20%)				
7 (4+3)	3 (8,6%)				
8	8 (22,9%)				
9	4 (11,4%)				
Categoria de Gleason					
Grupo 1	23 (57,1%)				
Grupo 2	12 (42,9%)				

PSA- Antígeno prostático específico; IMC- Índice de massa corporal; IC95%- Intervalo de confiança de 95%; DP- Desvio padrão

Na tabela 2 correlacionamos a média de IMC e a Categoria de Gleason entre idosos e anciões ($p < 0,001$).

Tabela 2 – Correlação

Categoria Gleason	Grupo Idade	N (%)	Média IMC	Sig
Grupo 1	Idosos	9 (45%)	25,1	0,001
	Anciões	11 (55%)	24,5	
Grupo 2	Idosos	11 (73%)	31,4	
	Anciões	4 (27%)	28,4	

N- Número de pacientes; IMC- Índice de massa corporal; Sig- Significância estatística.

A significância estatística ($p < 0,001$) sugere fortemente que as diferenças observadas no IMC entre os grupos podem refletir diferenças reais nas populações que estão sendo estudadas. Notavelmente, há uma associação entre um IMC mais elevado e um grau mais agressivo da doença,

como indicado pelos escores de Gleason mais altos, em pacientes idosos e anciãos. Curiosamente, mesmo com um IMC mais baixo no grupo ancião, na categoria Grupo 2 de Gleason, observa-se uma tendência de maior gravidade da doença, conforme expressa pelos escores de Gleason mais altos.

4 DISCUSSÃO

A Agência Internacional de Investigação sobre o Câncer corrobora com a importância da relação câncer – obesidade, pois estima que 4% de todos os novos casos de câncer em adultos foram atribuídos a níveis elevados de IMC (IARC,2021). Direcionando para o câncer de próstata. Cao, 2016, aponta que a obesidade é uma associação relativamente consistente com um maior risco de câncer de próstata agressivo, seja por um estágio avançado ou por um pior prognóstico. Alguns mecanismos podem explicar esta associação, como: Detecção tardia em homens obesos, pior resposta ao tratamento e mecanismos biológicos diretos (hiperinsulinemia)

O mesmo artigo traz os resultados de uma meta-análise que abordou produções científicas até 2010, em síntese, sugeriu que, entre a população saudável, um aumento de 5 kg m² no IMC foi associado a um risco 15% (RR 1,15; IC 95% 1,06–1,25) mais elevado de morrer por câncer da próstata. Apontou também que, homens obesos apresentam taxas mais altas de mortalidade específica por câncer após o diagnóstico. Um IMC 5 kg m² mais alto foi associado a um risco aumentado de 20% (RR 1,20; IC 95% 0,99–1,46) de mortalidade específica por câncer de próstata. (CAO,2016)

Pati, 2023, em sua pesquisa, apresentou uma revisão sistemática e meta-análise de 59 estudos envolvendo 280.199 pacientes, e mostraram que, a obesidade aumenta o risco de mortalidade específica por câncer de próstata em 19% e a mortalidade por todas as causas em 9%. Um aumento de 5 kg/m² no IMC resultou num aumento de 9% na mortalidade específica do câncer da próstata. Já o estudo publicado por Sung, 2019, elencou que cada aumento de 5 unidades no IMC foi associado a um risco aumentado de 8% de câncer de próstata em estágio avançado.

O estudo publicado por Cedeño Yera, 2021, apontam que o valor resultante da soma de Gleason aumentava conforme o Índice de massa corporal (IMC), enquanto a média em paciente eutrófico (IMC entre 18,5 – 24,9 Kg/m²) foi de 5.8, os pacientes com sobrepeso (25 – 29,9 Kg/m²) foi de 7.0 e nos pacientes obesos (≥ 30 Kg/m²) possuíam uma média de 8.0 no score de Gleason.

Os resultados da pesquisa mostram uma análise de paciente com câncer de próstata, onde o escore de Gleason, uma medida da agressividade do tumor, foi comparado com o índice de massa corporal (IMC) e a idade dos pacientes. Como exposto na tabela 2, os pacientes pertencentes a categoria 2 de Gleason (Gleason 7 (4+3), 8 e 9) são os que possuem um valor de IMC maior quando comparado com a categoria 1 de Gleason.

Ao analisar a a tabela 2, pode-se perceber que a média de IMC entre o grupo de anciões na categoria 1 e 2 de Gleason teve uma diferença de 3,9 unidades. Permite-se a inferência de que entre os anciões, pequenas alterações no IMC são relevantes o suficiente para interferir no escore de Gleason, e consequentemente na agressividade da patologia.

Mori, 2020, mostra que o câncer de próstata aparenta ter características desfavoráveis quando diagnosticada em homens mais velhos, mostrando que homens com uma idade maior ou igual a 70 anos tiveram pior sobrevida quando comparados com homens mais jovens.

Em contrapartida, ao comparar idosos – anciões na tabela 2, pode-se perceber valores próximos na quantidade na categoria de menor agressividade, a categoria grupo 1 de Gleason. Em contrapartida, na de maior agressividade, a categoria grupo 2 de Gleason, houve um valor mais alto na quantidade de idosos comparado com os anciões. Nota-se uma associação entre escores de Gleason mais elevados e IMC mais alto, especialmente entre os idosos.

A presente pesquisa sugere que pacientes com IMC mais elevado podem apresentar tumores de próstata mais agressivos. Além disso, os dados indicam que essa associação é mais pronunciada entre os idosos em comparação com os anciões.

5 CONCLUSÃO.

Pacientes com sobrepeso e obesidade apresentam escore de Gleason maior e mais evidente em pacientes idosos em relação aos anciões, podendo demonstrar maior agressividade do tumor nos pacientes idosos com sobrepeso e obesidade, devendo termos maior atenção clínica ao problema de saúde pública mundial do ganho de peso.

Muitos estudos demonstram relação positiva entre IMC e risco de câncer de próstata, este estudo é um dos poucos a avaliar a relação entre IMC e pior prognóstico em pacientes com câncer de próstata, onde ficou demonstrado escore de Gleason mais elevado em pacientes com maior IMC e mais evidente em pacientes idosos em relação aos anciões.

REFERÊNCIA

- ARCHER, Maddison; DOGRA, Navneet; KYPRIANOU, Natasha. Inflammation as a driver of prostate cancer metastasis and therapeutic resistance. **Cancers**, v. 12, n. 10, p. 2984, 2020. doi: 10.3390/cancers12102984. PMID: 33076397; PMCID: PMC7602551.
- CAO, Yin; GIOVANNUCCI, Edward. Obesity and prostate cancer. **Obesity and cancer**, p. 137-153, 2016. doi: 10.1007/978-3-319-42542-9_8. PMID: 27909906.
- CEDEÑO YERA, Yosbani; FONSECA GONZALEZ, Ramón Luis; CEDENO YERA, Ernesto David. Impacto de la obesidad en la agresividad del cáncer de próstata. **Multimed**, Granma , v. 25, n. 3, e2317, jun. 2021 . .
- GOLEMIS, Erica A. et al. Molecular mechanisms of the preventable causes of cancer in the United States. **Genes & development**, v. 32, n. 13-14, p. 868-902, 2018. doi: 10.1101/gad.314849.118. Epub 2018 Jun 26. PMID: 29945886; PMCID: PMC6075032.
- GONTIJO GOMES, Cássia Regina; RESENDE IZIDORO, Livia Cristina; FERREIRA DA MATA, Luciana Regina. Fatores de risco para o câncer de próstata e aspectos motivadores e dificultadores na realização das práticas preventivas. **Invest. educ. enferm**, Medellín , v. 33, n. 3, p. 415-423, Dec. 2015 . . <https://doi.org/10.17533/udea.iee.v33n3a04>.
- IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions. Absence of excess body fatness. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2021. PMID: 37200467.
- Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA,2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
- ISHII, Kenichiro et al. Interleukin-6 induces VEGF secretion from prostate cancer cells in a manner independent of androgen receptor activation. **The Prostate**, v. 78, n. 11, p. 849-856, 2018. doi: 10.1002/pros.23643. Epub 2018 Apr 29. PMID: 29707793.
- KRÜGER, F. P. G.; CAVALCANTI, G. Conhecimento e Atitudes sobre o Câncer de Próstata no Brasil: Revisão Integrativa. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 64, n. 4, p. 561–567, 2018. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2018v64n4.206.
- MORI, Rafael Ribeiro et al. Prostate cancer screening among elderly men in Brazil: should we diagnose or not?. **International braz j urol**, v. 46, p. 34-41, 2019. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0022. PMID: 31851456; PMCID: PMC6968892.
- PATI, Sukanya et al. Obesity and cancer: A current overview of epidemiology, pathogenesis, outcomes, and management. **Cancers**, v. 15, n. 2, p. 485, 2023. doi: 10.3390/cancers15020485. PMID: 36672434; PMCID: PMC9857053.
- SUNG, Hyuna et al. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 69, n. 2, p. 88-112, 2019. doi: 10.3322/caac.21499. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30548482.