



28_Cancro da Próstata localizado em vigilância ativa: Obesidade como fator de risco de progressão?

Ana Francisca da Silva Azevedo Faria, Susana Couto Irving, Jorge Oliveira, Paula Alves
Instituto Português de Oncologia do Porto

Resumo: Atualmente em Portugal, a obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública e, no homem, o Cancro da Próstata (CaP) um dos cancros mais frequentes. Ambas patologias mantem, nos últimos anos, uma tendência de crescimento alarmante. No caso de CaP que se apresente num estadio inicial e com uma histologia favorável, existe a opção clínica de estabelecer um protocolo de vigilância ativa (VA) de forma a evitar tratamentos com sequelas importantes na função e na qualidade de vida, mantendo a salvaguarda da intenção curativa, na eventualidade de uma reclassificação do risco ou evolução clínica. Para otimizar esta modalidade é essencial uma melhor compreensão dos fatores que contribuem para a agressividade e progressão do CaP.

Em 2014, o WCRF/AICR recomendou que se mantenha “um peso corporal saudável” para reduzir o risco de CaP. Para além disso, nos últimos anos, a biologia do excesso peso com as suas consequências metabólicas e de sinalização molecular, têm ganho crescente reconhecimento como multifacetados determinantes do potencial carcinogénico.

Objetivos: Pretendeu-se observar o acumular da evidência relativamente ao papel da obesidade na progressão e agressividade do CaP e compreender os mecanismos biológicos associados.

Material e Métodos: Revisão de recomendações e da literatura (Pubmed/Medline) com pesquisa pelos termos: Obesidade, CaP, Progressão, Mecanismos moleculares/biológicos. Foram selecionadas referências com datas posteriores a 2010.

Resultados: A literatura sugere uma associação da obesidade com um aumento do risco de progressão do CaP confirmado por biopsia (1,2,3,4). Um IMC elevado parece estar positivamente relacionado ao risco de recorrência bioquímica, e uma metanálise recente, de 14 estudos coorte, reforçou a robustez do aumento da mortalidade específica por CaP em obesos (3,4,5). Adicionalmente, e na altura do diagnóstico, os indivíduos obesos têm um risco mais elevado de doença avançada (2,3,5,6).

Especificamente, o ensaio clínico REDUCE mostrou que a obesidade está associada a um CaP mais agressivo e a uma redução do risco de CaP de baixo grau, independentemente da dinâmica de PSA ou de outras co-variáveis clínicas (7).

A obesidade *per se*, parece contribuir para um microambiente favorável à progressão da carcinogénese, seja por uma inflamação sistémica mediada por adipocinas e citocinas inflamatórias, seja regionalmente, através da desregulação do tecido adiposo periprostático facilitando a migração de células tumorais. Salientam-se entre outros mecanismos biológicos, a hiperinsulinemia, a sinalização desregulada pelo IGF-1 e a alteração das hormonas sexuais, tais como, uma diminuição da testosterona e a aromatização periférica dos androgénios (7,8).



Conclusão: No CaP, a presença concomitante de obesidade é um fator de risco independente para a progressão, nomeadamente, uma adiposidade elevada, como um IMC e um perímetro da cintura aumentados estão positivamente associados a taxas mais elevadas de recorrência bioquímica e a um aumento na mortalidade específica por CaP. Para além disso, sabe-se que indivíduos obesos quando diagnosticados parecem obter pontuações de Gleason superiores. Mecanismos biológicos e moleculares, descritos na literatura, confirmam a relação perniciosa entre a obesidade e o risco de progressão. Uma vez que o excesso de peso é uma realidade que afeta um grande numero de homens e que no CaP localizado de baixo risco ainda existem incertezas nas estratégias terapêuticas *i.e.*, VA Vs. Intervenção (9), a evidência aqui apresentada torna urgente a realização de estudos que integrem a gestão do peso corporal – nomeadamente, otimização de estilo de vida através da aquisição de hábitos alimentares e de atividade física mais saudáveis – e avaliem o impacto do mesmo na progressão e sobrevida de doentes com CaP localizado.

Bibliografia:

1. Bhindi B, et al. Obesity is associated with risk of progression for low-risk prostate cancers managed expectantly. *Eur Urol.* 2014;66(5):841-8
2. Moller H, et al. Prostate cancer incidence, clinical stage and survival in relation to obesity: a prospective cohort study in Denmark. *International Journal of Cancer* 2015; 136: 1940–1947
3. Zhang X, et al. Impact of obesity upon prostate cancer-associated mortality: A meta-analysis of 17 cohort studies. *Oncology Letters.* 2015; 9(3):1307-12)
4. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(4):486-501
5. Hu MB, et al. Obesity has multifaceted impact on biochemical recurrence of prostate cancer: a doseresponse meta-analysis of 36,927 patients. *Med Oncol.* 2014;31(2):829
6. Discacciati A, et al. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer--a doseresponse meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1665-71
7. Vidal AC, et al. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(12):2936-42
8. Laurent V, et al. Periprostatic adipocytes act as a driving force for prostate cancer progression in obesity. *Nat Commun.* 2016 12;7:10230
9. Hamdy F, et al. 10- year outcomes after monitoring, surgery or radiotherapy for localized prostate cancer. *NEJM* 2016; DOI: 10.1056/NEJMoa1606220

Abreviações:

WCRF/AICR: *World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research*; **IGF-1:** *Insulin-like Growth Factor-1*; **PSA:** *Prostate Specific Antigen*; **IMC:** *Índice de Massa Corporal*