

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação do Escore de Gleason como fator prognóstico em pacientes com câncer de próstata em hormonioterapia

Evaluation of gleason score as a prognostic factor in patients with prostate cancer in hormone therapy

Ricardo Löbler¹Dalnei Veiga Pereira²Virgínia Maria Cóser³Nelson Barbosa Franco Neto⁴Gisele Aparecida da Costa Baturia⁵

¹Autor principal. Cancerologista Clínico com término da residência em 31/01/2012. Sócio da SBOC.

²Orientador. Professor titular de Hematologia e Oncologia da HUSM.

³Co-orientadora. Doutora em Genética e médica contratada do serviço de Hematologia e Oncologia do HUSM.

⁴Colaborador. Graduado em Medicina em dezembro/2011.

⁵Colaboradora. Acadêmica de Medicina.

PALAVRA-CHAVE

Câncer de próstata,
Escore de Gleason,
Fator prognóstico.

RESUMO

A neoplasia maligna de próstata é o câncer mais incidente no Brasil. Existem fatores prognósticos bem estabelecidos para doença localizada, entretanto a literatura médica é pobre na avaliação prognóstica de pacientes com doença avançada. Neste estudo foram selecionados 84 pacientes submetidos à hormonioterapia com análogo do LhRh, em tratamento no Hospital Universitário de Santa Maria no período de maio de 2010 a maio de 2011. Eles foram divididos em 2 grupos: pacientes com Escores de Gleason mais altos (7 proveniente de 4 + 3, 8 a 10) e pacientes com Escores de Gleason mais baixos (7 proveniente de 3 + 4, 2 a 6) e analisados quanto a indicação de hormonioterapia. A indicação de hormonioterapia em pacientes com Escores de Gleason mais altos ocorreu por detecção de metástases em 15 (44,1%) e por recorrência bioquímica em 19 (55,9%) dos 34 pacientes, já no grupo de pacientes com Escores de Gleason mais baixos ocorreu por doença metastática em 11 (22%) e por recorrência bioquímica em 39 (88%) dos 50 pacientes. Houve, portanto, maior indicação de hormonioterapia com análogo do LhRh por doença metastática no sub-grupo com Escores de Gleason mais altos e esta diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,031$) fortalecendo a sua associação com maior risco de doença metastática e validando sua relevância prognóstica também nos pacientes com doença avançada. A partir destes dados pode-se sugerir a necessidade de um estadiamento mais cuidadoso para os pacientes com Escores de Gleason mais altos, uma vez que apresentam uma maior probabilidade de evolução para doença metastática.

KEYWORDS

Prostate cancer,
Gleason score,
Prognostic factor.

ABSTRACT

The malignant neoplasm of prostate is the most common cancer in Brazil. There are well established prognostic factors for localized disease, however the medical literature is poor in the prognostic evaluation of patients with advanced disease. In this study 84 patients submitted to hormone therapy were selected, with LhRh analogue in treatment at University Hospital of Santa Maria during the period from May 2010 to May 2011. They were divided into two groups: those with higher Gleason scores (7 originated from 4+3, 8 to 10) and patients with lower Gleason scores (7 originated from 3+4, 2 to 6) and analyzed for indication for hormone therapy. The indication for hormone therapy in

RECEBIDO: 19/03/2012 | ACEITO: 27/06/2012

patients with higher Gleason scores occurred for detection of metastases in 15 (44,1%) and for biochemical recurrence in 19 (55,9%) of 34 patients, and within the group of patients with lower Gleason scores metastatic disease occurred in 11 (22%) and biochemical recurrence in 39 (88%) of 50 patients. There was therefore more indication of hormone therapy with LhRh analogue for metastatic disease in the subgroup with higher Gleason scores and this difference was statistically significant ($p=0,031$) strengthening its association with increased risk of metastatic disease and validating their relevance prognostic also in patients with advanced disease. Based on these data it is possible to suggest the need for a more careful staging for patients with higher Gleason scores, since they have a higher likelihood of progression to metastatic disease.

■ INTRODUÇÃO

Estima-se que serão diagnosticados pouco mais de 60.000 casos de câncer de próstata no Brasil, sendo a neoplasia mais incidente no sexo masculino em todas as regiões do país se não considerarmos o câncer de pele não melanoma.¹ O risco de um homem ter diagnóstico de câncer de próstata durante a sua vida é de um para seis e, de morrer pelo câncer de próstata, é de um para trinta e cinco.²

A análise prognóstica existente é a avaliação de risco D'Amico, utilizada em pacientes com câncer de próstata localizado e obtida a partir da análise de três variantes: o estadiamento, os níveis do antígeno prostático específico (PSA) e o Escore de Gleason.²

- Baixo risco: Estadiamento T1 (doença clinicamente e radiologicamente não visível) ou T2a (tumor envolvendo até metade de um dos lobos da próstata); PSA < 10 ng/ml; Escore de Gleason menor ou igual a 6. Neste grupo de pacientes, os estudos clínicos mostram que 83% estarão livres da doença em 10 anos.
- Risco intermediário: Estadiamento T2b (tumor envolvendo mais da metade de um dos lobos da próstata); PSA entre 10 – 20 ng/ml; Escore de Gleason de 7. Neste grupo de pacientes, 46% estarão livres da doença em 10 anos.
- Alto risco: Estadiamento T2c (tumor envolvendo os dois lobos da próstata) ou T3 (tumor se estende além da cápsula prostática) ou T4 (tumor se estende para outras estruturas como bexiga, esfíncter externo, reto, músculos elevadores e parede pélvica); e/ou PSA > 20 ng/ml; e/ou Escore de Gleason maior ou igual a 8. Neste grupo apenas 29% dos pacientes estarão livres da doença em 10 anos.

Entretanto a literatura médica é pobre na avaliação prognóstica de pacientes com doença avançada. Para esta avaliação será utilizado, neste estudo, o Escore de Gleason, que já foi descrito como indicador mais informativo de desfecho no câncer de próstata.³

■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Email: giuliano_borges@yahoo.com.br

Fone/fax: (047) 3348.5093 / 3046.0057

A avaliação do Escore de Gleason é uma análise anatomo-patológica a partir de tecido prostático obtido por cirurgia ou biópsia. Existe divergência que varia de 36 a 60% dos casos nos Escores de Gleason obtidos na biópsia prostática em relação aos obtidos na peça cirúrgica da prostatectomia sendo que a análise obtida na avaliação da peça cirúrgica é mais fidedigna na predição prognóstica^{4,5,6}.

O Escore de Gleason é obtido através da soma das graduações de Gleason mais abundantes na amostra. A graduação de Gleason refere-se ao padrão arquitetural do câncer de próstata, sendo que 1 é bem diferenciado e 5 é pobremente diferenciado. Já está definido que Escores de Gleason com valores de 8 a 10 têm mais chance de recorrência após tratamento primário, assim como maior letalidade pelo câncer do que valores de 2 a 6; já o Gleason 7 compreende um grupo heterogêneo, pois, quando decorre de 4 + 3, associa-se ao grupo de Escore de Gleason mais alto e, quando decorre de 3 + 4, ao grupo de Escore de Gleason mais baixo².

O objetivo deste estudo foi analisar se no subgrupo de pacientes com câncer de próstata em hormonioterapia com bloqueador do LhRh a indicação do tratamento por doença metastática é mais freqüente em pacientes com Escores de Gleason mais altos (7 proveniente de 4 + 3, 8, 9 e 10) do que em pacientes com Escores de Gleason mais baixos (2 a 6 e 7 proveniente de 3 + 4). Definir se há maior freqüência de doença metastática nos pacientes com Escores de Gleason mais altos permitiu caracterizá-lo como fator prognóstico relevante também na doença avançada, assim como fortalecer a associação de Escores de Gleason altos com câncer de próstata metastático, uma vez que, na literatura médica existem publicações que o revelam como determinante de doença metastática e outras como determinante de recorrência bioquímica^{5,7,8,9}.

■ MATERIAIS E MÉTODOS

Neste estudo retrospectivo foram selecionados todos os pacientes em vigência de hormonioterapia com análogo do LhRh, que estavam em tratamento e acompanhamento regular no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) de maio de 2010 a maio de 2011.

A amostra inicial foi constituída de noventa e cinco pacientes, porém foram excluídos seis que estavam em tratamento hormonal com análogo do LhRh num contexto de neo-adjuvância, concomitância ou adjuvância ao tratamento radioterápico e cinco cujos prontuários não continham as informações necessárias a avaliação.

O presente projeto foi aprovado na Direção de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do HUSM e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFSM (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – CAAE número 0065.0.243.000-11) e os dados foram coletados somente após sua aprovação por estes dois órgãos.

A análise dos resultados foi realizada através do software SPSS 13.0 para Windows. A fim de analisar as relações entre o Escore de Gleason e o critério de indicação de hormonioterapia foi utilizado o teste “chi-quadrado” de Pearson. Já a diferença entre as médias de idade no momento do diagnóstico em relação ao Escore de Gleason foi calculada através do teste “t” de Student para amostras independentes.

■ RESULTADOS

Foram avaliados 84 pacientes com idade média ao diagnóstico de 69 anos (variando de 52 a 90 anos), destes 34 pacientes apresentavam Escores de Gleason altos e 50 pacientes, Escores de Gleason baixos. A média de idade no momento do diagnóstico foi de $69,6 \pm 8,8$ anos para o grupo de Gleason baixo e $68,1 \pm 9,4$ anos para o grupo de Gleason alto ($p=0,450$).

A indicação de hormonioterapia em pacientes com Escores de Gleason altos ocorreu por detecção de metástases em 15 dos 34 pacientes selecionados (44,1%). Já no sub-grupo de pacientes com Escores de Gleason baixos a indicação de hormonioterapia por doença metastática ocorreu em 11 dos 50 pacientes selecionados (22%).

Houve diferença na indicação de hormonioterapia entre os sub-grupos com significância estatística ($p=0,031$).

Em relação a idade dos pacientes ao diagnóstico não houve diferença estatisticamente significativa entre os sub-grupos ($p=0,450$).

■ DISCUSSÃO

O estudo de Kupelian, Katcher et al., 1997, evidenciou que o Escore de Gleason obtido por biópsia e o PSA foram preditores independentes de falha ou recorrência bioquímica, com agrupamento dos Escores de Gleason em grupos ≤ 6 e ≥ 7 a sobrevida bioquímica livre de recidiva em cinco anos foi de 72% e 34%, respectivamente ($p < 0,001$); neste mesmo estudo a combinação de PSA inicial e Escore de Gleason foi apenas um fraco preditor de doença metastática. De forma similar o estudo de Serni, Masieri et al., 2006, teve como resultado que o Escore de Gleason é um preditor significativo de sobrevida livre de recidiva bioquímica no sub-grupo de pacientes com doença de alto grau, com taxas em 3 e 5 anos de 81% e 72,1% para aqueles com Escore de Gleason 8 e de 67,5 e 38,2% para os com Escore de Gleason 9 ($p = 0,04$).^{8;9}

O estudo de Zagars, Pollack et al., 1997 mostrou que enquanto os níveis de PSA estiveram estreitamente relacionados a recidiva local, o Escore de Gleason e o estadiamento T foram os principais determinantes da recidiva metastática. Assim como o estudo anterior, Rubio Briones, Iborra et al., 2010 evidenciaram que após ajuste para as variáveis com nível de significância

superior a 10%, constatou que tanto o Escore de Gleason da biópsia quanto o estadiamento clínico foram estatisticamente significativos para progressão metastática enquanto o PSA não apresentou significância.^{5;7}

Embora a metodologia e a população alvo não sejam exatamente as mesmas podemos referir os nossos dados como divergentes dos do estudo de Kupelian, Katcher et al. e de Serni, Masieri et al. uma vez que eles caracterizam o Escore de Gleason como preditor de recorrência bioquímica e concordantes com os do estudo de Zagars, Pollack et al. e de Rubio-Briones, Iborra et al., pois mostra de maneira estatisticamente significativa, a associação de Escores de Gleason mais altos (7 proveniente de 4 + 3, 8, 9 e 10) com maior risco de doença metastática, também no sub-grupo com doença avançada. A partir destes dados pode-se sugerir a necessidade de um estadiamento mais cuidadoso, com a utilização de ressonância nuclear magnética, por exemplo, para pacientes com Escores de Gleason mais altos, uma vez que apresentam uma maior probabilidade de evolução para doença metastática.

■ REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Estimativa 2012: incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2012. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20121111.pdf>
2. Nelson, W. G., H. B. Carter, et al. Prostate Cancer. In: M. D. Abeloff, J. O. Armitage, et al (Ed.). *Abeloff's Clinical Oncology* Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2008. Prostate Cancer, p.1653-1700
3. Andren, O., K. Fall, et al. How well does the Gleason score predict prostate cancer death? A 20-year followup of a population based cohort in Sweden. *J Urol*, v.175, n.4, Apr, p.1337-40. 2006.
4. Rioja Zuazu, J., J. J. Zudaire Berbera, et al. [Gleason score 8-10 prostatic adenocarcinoma: prognostic influence in the biochemical progression free survival]. *Actas Urol Esp*, v.32, n.8, Sep, p.792-8. 2008.
5. Rubio-Briones, J., I. Iborra, et al. [Metastatic progression, cancer-specific mortality and need for secondary treatments in patients with clinically high-risk prostate cancer treated initially with radical prostatectomy]. *Actas Urol Esp*, v.34, n.7, Jul, p.610-7. 2010.
6. Narain, V., F. J. Bianco, Jr., et al. How accurately does prostate biopsy Gleason score predict pathologic findings and disease free survival? *Prostate*, v.49, n.3, Nov 1, p.185-90. 2001.
7. Zagars, G. K., A. Pollack, et al. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer*, v.79, n.7, Apr 1, p.1370-80. 1997.
8. Kupelian, P. A., J. Katcher, et al. Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v.37, n.5, Mar 15, p.1043-52. 1997.
9. Serni, S., L. Masieri, et al. Cancer progression after anterograde radical prostatectomy for pathologic Gleason score 8 to 10 and influence of concomitant variables. *Urology*, v.67, n.2, Feb, p.373-8. 2006.