

ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD, PROSTATECTOMÍA RADICAL Y PRONÓSTICO ONCOLÓGICO: UN ENIGMA QUE SIGUE VIGENTE

Juan Guillermo Cataño^{1,2}, Anamaria Ramos-Hernández¹, Alejandra Bravo-Balado¹, Ángela Marcela Mariño-Álvarez¹, Juan Ignacio Caicedo^{1,3}, Carlos Gustavo Trujillo^{1,3} y Mauricio Plata^{1,3}.

¹Departamento de Urología. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá D.C. Colombia.

²Unidad de Urología. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D.C. Colombia.

³Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes. Bogotá D.C. Colombia.

Resumen.- OBJETIVO: Establecer las asociaciones entre hallazgos intraoperatorios y posoperatorios, así como la evolución oncológica de pacientes sometidos a prostatectomía radical según su índice de masa corporal (IMC).

MÉTODOS: Estudio observacional analítico retrospectivo; se revisaron las historias clínicas de 272 pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica y laparoscópica entre 2012-2014. Se realizó un análisis bivariado para estudiar asociaciones entre IMC y el procedimiento quirúrgico, sus complicaciones, hallazgos patológicos, y evolución oncológica. Se realizó un análisis multivariado para determinar si existía o no una

relación independiente entre hallazgos patológicos posquirúrgicos e IMC, ajustando por edad, hipertensión arterial y diabetes mellitus.

RESULTADOS: El total de pacientes sometidos a prostatectomía radical fue de 272: 98 (36,0%) tenían IMC normal, 142 (52,2%) sobrepeso y 32 (11,8%) obesidad. La mediana de edad fue de 61 (rango intercuartil (RIQ)=56-66) años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características preoperatorias ni posoperatorias al estratificar por IMC. El tiempo quirúrgico fue mayor (176 minutos, RIQ=165,0-195,5) en los pacientes con obesidad; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,18$). No se reportaron complicaciones intraoperatorias (lesión rectal, vascular o del nervio obturador). El análisis multivariado determinó que la edad, hipertensión arterial y diabetes mellitus no representaron factores modificadores del efecto.

CONCLUSIONES: Nuestro estudio sugiere que no hay diferencias en hallazgos intraoperatorios y posoperatorios al estratificar por IMC. Este estudio representa un punto de partida para futuras investigaciones en nuestra población con miras a definir el impacto del IMC en el CaP y su manejo.

CORRESPONDENCIA

Juan Guillermo Cataño
Carrera 7 # 40-62
Edificio Hospital Universitario San Ignacio
Piso 8
Unidad de Urología
Bogotá, D.C. (Colombia)

juan.catano@javeriana.edu.co.

Aceptado para publicar: 17 de octubre 2017

Palabras clave: Obesidad. IMC. Cáncer de próstata. Prostatectomía radical.

Summary.- OBJECTIVE: To determine the association between surgical and postoperative outcomes as well as cancer follow-up of patients who underwent radical prostatectomy according to body mass index (BMI).

METHODS: An analytical observational study with retrospective data collection was conducted. We reviewed the medical records of all the patients who underwent radical prostatectomy between the years 2012-2014. The analysis of the data included a bivariate model to study the associations between BMI and the surgical procedure, its complications, oncologic outcomes and cancer follow-up. Then, we used multivariate logistic regression analysis to determine if there was an independent association between oncologic outcomes and BMI; the model was adjusted by age, hypertension and diabetes mellitus.

RESULTS: 272 patients underwent radical prostatectomy: 98 (36.0%) had normal BMI, 142 (52.2%) were overweight and 32 (11.8%) were obese. The median age was 61 interquartile range (IQR=56-66) years old. There were no statistically significant differences in the preoperative and postoperative outcomes according to BMI. The obese patients had longer operative time (176 minutes, IQR=165.0-195.5); nonetheless, the difference was not statistically significant ($p=0.18$). There were no complications during the procedure (rectal, vascular or obturator nerve injury). The multivariate analysis showed that age, hypertension and diabetes mellitus were not effect modifiers.

CONCLUSIONS: Our study suggests that there are no differences between surgical and postoperative outcomes according to BMI. This study represents a starting point for future research in our population to determine the impact of the BMI on prostate cancer and its management.

Keywords: Obesity. BMI. Prostate cancer. Radical prostatectomy.

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad se han convertido en los últimos años en dos de los problemas más importantes de salud pública; en Colombia, el 51,2% de la población sufre alguna de estas condiciones (1) las cuales se han asociado con una gran variedad de procesos neoplásicos, entre los que se destacan el cáncer de seno, colon y páncreas. Respecto al cáncer de próstata (CaP) existe cada vez más evidencia que sugiere que la obesidad aumenta el riesgo de cáncer de alto grado, además de relacionarse con una peor calidad de vida y mayor mortalidad en estos pacientes (2,3). Sin embargo, esta evidencia sigue siendo contradictoria (4,5). Durante los últimos años se han publicado varios estudios, la mayoría en población estadounidense, y hasta la fecha no existe ningún estudio que permita evaluar la relación

entre la prostatectomía radical (PR), sus complicaciones, hallazgos patológicos y pronóstico en pacientes con CaP localizado de acuerdo a su IMC en nuestro medio. Por lo anterior, el presente trabajo de investigación tiene como objetivo responder a esta pregunta, evaluando la población de pacientes sometidos a PR entre los años 2012-2014.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo con previa aprobación por el Comité de Ética Institucional, para el cual se revisaron las historias clínicas de 272 pacientes que fueron sometidos a PR retropúbica y laparoscópica entre enero 2012 y diciembre 2014 realizadas por 9 urólogos de nuestra institución. Dichos pacientes debieron cumplir al menos un año de seguimiento documentado por sus urólogos tratantes; dichos pacientes fueron clasificados en categorías de acuerdo a su IMC. Se utilizó la escala de D'Amico para clasificación del riesgo de cáncer de próstata (bajo, intermedio, alto) en función del valor de antígeno prostático, estadio clínico y la escala de Gleason. Para el análisis se excluyeron aquellos pacientes cuya historia clínica no permitía tener la información completa requerida por el protocolo de investigación.

Para el análisis estadístico, la información fue procesada con el paquete estadístico Stata 14 con la asesoría de la sección de Epidemiología Clínica de la Subdirección de Estudios Clínicos. Se reportaron frecuencias absolutas y porcentajes para variables cualitativas globales. Para variables cuantitativas, se aplicó la prueba de normalidad Shapiro Wilk para determinar la distribución normal o no normal y se reportaron las medidas de tendencia central y de dispersión correspondientes. Para el análisis bivariado, se definió como variable dependiente el IMC en las diferentes categorías (normal, sobrepeso, obesidad) reportando el valor p de la prueba Chi-cuadrado o Fisher para variables cualitativas según correspondiera. Para las variables cuantitativas se hizo un análisis de diferencias de medias o medianas entre grupos de la variable dependiente, reportando el valor p del estadístico de prueba correspondiente: para las de distribución normal se usó la prueba estadística Anova F de Snedecor y para las de distribución no normal la prueba estadística de Kruskal-Wallis. Se llevó a cabo un análisis multivariado para determinar si existía o no una relación independiente entre escala de Gleason posquirúrgica e IMC, y entre pTNM e IMC mediante una regresión logística, ajustando por edad, hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM), dada la plausibilidad biológica de estas variables con los desenlaces estudiados (6-8).

RESULTADOS

El total de pacientes sometidos a PR fue de 272, de los cuales 98 (36,0%) tenían IMC normal, 142 (52,2%) sobrepeso, 32 (11,8%) obesidad. La mediana de edad al momento de la cirugía fue de 61 (RIQ=56-66) años.

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características preoperatorias de la población al estratificarlos por IMC (Tabla I). En cuanto a los hallazgos intraoperatorios, no se reportaron complicaciones tales como lesión rectal, vascular o del nervio obturador. Se realizó linfadenectomía pélvica en un total de 264 pacientes, de los cuales 259 fueron ampliadas y 5 ilioobturatriz. El tiempo quirúrgico fue mayor (176,5

minutos, RIQ=165,0-195,5) en pacientes obesos comparado con pacientes de IMC normal (160 minutos, RIQ=139,0-180,0) y sobrepeso (170 minutos, DE=38,7) sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,18$). Dentro de los hallazgos posoperatorios, al estratificar por categorías de IMC, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla II). En el análisis multivariado, para estudiar la relación independiente entre escala de Gleason posquirúrgica e IMC, se ajustó por edad, HTA y DM, determinando que dichas variables no representan factores modificadores del efecto. Al realizar el mismo análisis entre pTNM e IMC, se evidenció una modificación del efecto al ajustar por edad en la categoría T2b (OR=2,09, $p=0,04$), la cual dejó de ser significativa al añadir dentro del modelo HTA y DM.

Tabla I. Características preoperatorias al estratificar por IMC.

Características preoperatorias	Categorías de IMC, n (%)				p
	Normal	Sobrepeso	Obesidad	Total	
HTA	32 (32,6)	58 (40,8)	13 (40,6)	103 (37,8)	0,41
DM tipo 2	11 (11,2)	13 (9,5)	3 (9,3)	27 (9,9)	0,87
Escala de Gleason					0,77
6(3+3)	26 (26,5)	36 (25,5)	10 (31,2)	72 (26,5)	
7(3+4)	44 (40,9)	55 (39,0)	10 (31,2)	109 (40,2)	
7(4+3)	15 (15,3)	28 (19,8)	6 (18,7)	49 (18,0)	
8(3+5)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	
8(4+4)	11 (11,2)	17 (12)	5 (15,6)	33 (12,1)	
9(4+5)	1 (1,0)	5 (3,6)	1 (3,1)	7 (2,5)	
Escala de riesgo D'Amico					0,63
Bajo	26 (26,5)	36 (25,5)	10 (31,2)	72 (26,5)	
Intermedio	44 (44,9)	55 (39,0)	10 (31,2)	109 (40,2)	
Alto	28 (28,5)	50 (35,4)	12 (37,5)	90 (33,2)	
cTNM					0,99
T1c	66 (68,0)	90 (63,3)	22 (68,7)	178 (65,6)	
T2a	23 (23,7)	36 (25,3)	8 (25,0)	67 (24,7)	
T2b	5 (5,1)	9 (6,3)	1 (3,1)	15 (5,5)	
T2c	1 (1,0)	4 (2,8)	1 (3,1)	6 (2,2)	
T3a	1 (1,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,7)	
T3b	1 (1,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	3 (1,1)	
PSA^a					0,06
Media	9,40	7,78	6,49	8,20	
DE ^b	8,83	5,10	3,17	6,65	

^aAntígeno prostático específico; ^bdesviación estándar.

DISCUSIÓN

Estudios previos han reportado que la obesidad está directamente relacionada con el riesgo de CaP de alto grado y una mayor mortalidad cáncer específica, además de mayor recurrencia bioquímica posterior al tratamiento primario (9,10). Un estudio realizado en México en el año 2014 encontró que

los pacientes obesos tienen mayor riesgo de CaP agresivo, a pesar de presentar un PSA más bajo (11). Existen mecanismos que explican esta asociación, entre ellos, la alteración de las hormonas sexuales que conlleva a bajos niveles de testosterona, lo cual se ha relacionado con un fenotipo tumoral más agresivo (12,13). Además, el efecto de hemodilución, explicado por un incremento del volumen plasmático

Tabla II. Hallazgos posoperatorios al estratificar por IMC.

Hallazgos posoperatorios	Categorías de IMC, n (%)				p
	Normal	Sobrepeso	Obesidad	Total	
Escala de Gleason					0,65
6(3+3)	10 (10,4)	13 (9,3)	5 (15,6)	28 (10,4)	
7(3+4)	43 (44,7)	60 (43,1)	14 (43,5)	117 (43,8)	
7(4+3)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,3)	
8(3+5)	31 (32,2)	49 (35,2)	6 (18,7)	86 (32,2)	
8(4+4)	8 (8,3)	9 (6,4)	5 (15,6)	22 (8,2)	
9(4+5)	4 (4,1)	7 (5,0)	2 (6,2)	13 (4,8)	
pTNM					0,23
T2a	19 (19,5)	13 (9,2)	6 (18,7)	38 (14,1)	
T2b	2 (2,0)	4 (2,8)	0 (0,0)	6 (2,2)	
T2c	49 (50,5)	89 (63,5)	20 (62,5)	158 (58,7)	
T3a	15 (15,4)	22 (15,7)	2 (6,2)	39 (14,5)	
T3b	12 (12,3)	12 (8,5)	4(12,5)	28 (10,4)	
Márgenes positivos	20 (35,7)	31 (55,3)	5 (8,9)	56 (20,5)	0,64
Número de ganglios extraídos (mediana, RIQ)	14,5 (10,0-22,0)	16,0 (11,0-24,0)	18,5 (13,3-27,8)	16,0 (11,0-24,0)	0,10
Escala de riesgo D'Amico					0,77
Bajo	10 (10,3)	13 (9,2)	5 (15,6)	28 (10,4)	
Intermedio	43 (44,3)	57 (40,7)	14 (43,7)	114 (42,3)	
Alto	44 (45,3)	70 (50,0)	13(40,6)	127 (47,2)	
Transfusión	7 (7,1)	9 (6,3)	1 (3,1)	17 (6,3)	0,72
Dehiscencia	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	1,00
Infección	1 (1,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,7)	1,00
TEP^a	4 (4,1)	4 (2,8)	1 (3,1)	9 (3,3)	0,88
Linfocele	8 (8,2)	9 (6,3)	1 (3,1)	18 (6,6)	0,59
Clavien-Dindo					0,78
I	4 (4,1)	8 (5,6)	1 (3,1)	13 (4,8)	
II	2 (6,1)	11 (7,7)	2 (6,3)	19 (7,0)	
IIIA	6 (6,1)	7 (4,9)	1 (3,1)	14 (5,1)	
IIIB	5 (5,1)	2 (1,4)	0 (0,0)	7 (2,6)	
V	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	

^aTromboembolismo pulmonar.

y un mayor volumen de la próstata, conlleva a una menor toma de biopsias y a un diagnóstico tardío de la enfermedad (14,15). Esta evidencia concuerda con nuestros resultados, en los que se evidenció una disminución progresiva en el PSA de acuerdo al IMC, siendo menor en pacientes obesos en comparación con los otros grupos.

En nuestra población no se encontró una asociación estadísticamente significativa en cuanto al IMC como factor predictor de hallazgos patológicos o mal pronóstico. Este hallazgo sigue siendo motivo de debate en la literatura médica. En el año 2009, Herman et al. estudiaron una población de pacientes sometidos a PR y no encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a estadio patológico final y escala de Gleason posquirúrgica al tomar en cuenta el IMC (16,17), similar a lo encontrado en el presente estudio.

En cuando a complicaciones intraoperatorias y posoperatorias, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes sometidos a PR según su IMC. Estos resultados son similares a lo encontrado por Sundi et al. en el año 2013 (18).

Por otra parte, el tiempo quirúrgico fue mayor en pacientes con obesidad. A pesar de no haber encontrado una diferencia estadísticamente significativa, es un resultado plausible. El estudio realizado por Asmar et al. en el año 2012 reportó que un mayor IMC era un predictor independiente de mayor tiempo quirúrgico (19). Además, esto puede estar relacionado con mayores dificultades técnicas en la disección prostática, lo que lleva a una menor visibilidad, mayor riesgo de lesión capsular y mayor probabilidad de realizar una resección incompleta del tejido tumoral, a pesar de la experiencia del cirujano (20).

Es importante resaltar las limitaciones del estudio. Este fue realizado con un diseño observacional analítico retrospectivo que tuvo como objetivo probar la hipótesis planteada y establecer asociación entre las variables incluidas, sin ser capaz de establecer causalidad; por dicha razón, se debe tener especial cautela al interpretar sus resultados. Adicionalmente, fue realizado en una sola institución, con una población pequeña de pacientes con sobrepeso y obesidad, por lo que los resultados no son extrapolables a otras poblaciones. Otra de las limitaciones fue la pérdida de datos en el seguimiento oncológico con PSA, razón por la cual no se pudo analizar esta variable como desenlace. A pesar de estas limitaciones, y dado que en Colombia hasta el momento no se han publicado estudios en los cuales se relacione el IMC con la PR, este representa un punto de partida para futuras investigaciones en el área.

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio sugiere que no hay diferencias en hallazgos intraoperatorios y posoperatorios al estratificar por su IMC. Este estudio representa un punto de partida para futuras investigaciones en nuestra población con miras a definir el impacto del IMC en el CaP y su manejo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Yuli Guzmán Prado y a Lina María Gómez Espitia por su invaluable asistencia en el análisis estadístico del estudio, así como a Rebeca Escobar Monroy por colaborar con la realización de la base de datos utilizada.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

- *1. ICBF. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010.
- **2. Haque R, Van Den Eeden SK, Wallner LP, Richert-Boe K, Kallakury B, Wang R, et al. Association of body mass index and prostate cancer mortality. *Obes Res Clin Pract.*2014;8(4):e374–81.
- **3. Zhang X, Zhou G, Sun B, Zhao G, Liu D, Sun J, et al. Impact of obesity upon prostate cancer-associated mortality: A meta-analysis of 17 cohort studies. *Oncol Lett.*2015;9(3):1307–12.
- *4. Davies BJ, Smaildone MC, Sadetsky N, Dall'era M, Carroll PR. The Impact of Obesity on Overall and Cancer Specific Survival in Men With Prostate Cancer. *J Urol.*2009;182(1):112–7.
- *5. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria L, RG Jr. A, 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.
6. Alibhai SMH, Krahn MD, Fleshner NE, Cohen MM, Tomlinson GA, Naglie G. The association between patient age and prostate cancer stage and grade at diagnosis. *BJU Int.*2004;94(3):303–6.
7. Liang Z, Xie B, Li J, Wang X, Wang S, Meng S, et al. Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep. Nature Publishing Group.*2016;6:31358.
8. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*2006;15(11):2056–62.
- **9. Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer--a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.*2012;23(7):1665–71.
- **10. Vidal AC, Howard LE, Sun SX, Cooperberg MR, Kane CJ, Aronson WJ, et al. Obesity and prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy: results

from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*2016.

11. Linden-Castro E, Pelayo-Nieto M, Alias-Melgar A, Perez-Grovas D, Ramírez-Pedraza J, Morales-Covarrubias J, et al. ¿Es la obesidad un factor predictor de agresividad en cáncer de próstata? *Rev Mex Urol.*2014;74(5):275–80.
- **12. Parikesit D, Mochtar CA, Umbas R, Hamid ARAH. The impact of obesity towards prostate diseases. *Prostate Int.* Elsevier Ltd.2016;4(1):1–6.
- **13. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: Weighing the evidence. *Eur Urol.*2013;63(5):800–9.
- *14. Wallner LP, Morgenstern H, McGree ME, Jacobson DJ, St Sauver JL, Jacobsen SJ, et al. The effects of body mass index on changes in prostate-specific antigen levels and prostate volume over 15 years of follow-up: implications for prostate cancer detection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*2011;20(3):501–8.
- *15. Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Vollmer RT, Sun L, Rodriguez C, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *JAMA.*2007;298(19):2275–80.
- *16. Herman MP, Raman JD, Dong S, Samadi D, Scherr DS. Increasing body mass index negatively impacts outcomes following robotic radical prostatectomy. *Jsls.*2007;11(4):438–42.
- *17. Siddiqui SA, Inman BA, Sengupta S, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibovich BC, et al. Obesity and survival after radical prostatectomy: A 10-year prospective cohort study. *Cancer.*2006;107(3):521–9.
18. Dabasish S, Reese AC, Mettee LZ, Trock BJ, Pavlovich CP. Laparoscopic and Robotic Radical Prostatectomy Outcomes in Obese and Extremely Obese Men. *Urology.*2013;82(3):600–5.
- **19. Asmar R, Beebe-Dimmer JL, Korgavkar K, Keele GR, Cooney KA. Hypertension, obesity and prostate cancer biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*2012;16(1):62–6.
- **20. Ho T, Gerber L, Aronson WJ, Terris MK, Presti JC, Kane CJ, et al. Obesity, prostate-specific antigen nadir, and biochemical recurrence after radical prostatectomy: Biology or Technique? Results from the SEARCH database. *Eur Urol.*2012;62(5):910–6.