

Multimed 2021; 25(3): e2317

Mayo-Junio

Artículo original

## Impacto de la obesidad en la agresividad del cáncer de próstata

Impact of obesity on the aggressiveness of prostate cancer

Impacto da obesidade na agressividade do câncer de próstata

Yosbani Cedeño Yera<sup>I\*</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-3907-2170>

Ramón Luis Fonseca González<sup>II</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-8897-9417>

Ernesto David Cedeño Yera<sup>III</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-4324-2176>

<sup>I</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Hospital Provincial Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma, Cuba.

<sup>II</sup> Facultad de Ciencias Médicas. Bayamo. Granma, Cuba.

<sup>III</sup> Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Email: [ycedeyera@gmail.com](mailto:ycedeyera@gmail.com)

### RESUMEN

El cáncer de próstata suele diagnosticarse tardíamente en obesos debido a que el exceso de tejido adiposo dificulta la detección del tumor al interferir en la exploración física (dificultad para realizar el tacto rectal) y en la confiabilidad de exámenes de diagnóstico complementarios como el Antígeno Prostático Específico (PSA, por sus siglas en inglés), retardando de esta forma la realización de la biopsia prostática. Con el objetivo de identificar la relación entre la obesidad y la agresividad del cáncer de próstata al momento de su diagnóstico, se realizó un estudio transversal, analítico en 136 pacientes diagnosticados con cáncer de próstata mediante biopsia



transrectal, en el Hospital Provincial "Carlos Manuel de Céspedes", de Bayamo, Granma, Cuba, desde el 1<sup>ro</sup> de enero de 2018 hasta el 31 de diciembre de 2020. El análisis de asociación entre las variables (Índice de Masa Corporal [IMC], PSA, Suma de Gleason y Estadio Clínico) se realizó a través de la prueba de Tukey y la U de Mann-Whitney. La edad promedio de los pacientes fue de 66,1 años. No se encontró asociación significativa entre el PSA y el IMC ( $p > 0,05$ ), sin embargo, el valor del PSA mostró una tendencia a disminuir en la medida que aumentó el IMC. La suma de Gleason y el Estadio Clínico mostraron una asociación directa con el IMC, ( $p < 0,003$ ) y ( $p = 0,000$ ) respectivamente. Los pacientes con sobrepeso y obesidad fueron más propensos a presentar valores de PSA más bajos y mayor Gleason, manifestándose en estos un mayor riesgo de cáncer de próstata agresivo al momento del diagnóstico.

**Palabras clave:** Obesidad; Cáncer de próstata; Índice de Masa Corporal (IMC); Antígeno Prostático Específico (PSA).

#### ABSTRACT

Prostate cancer is often diagnosed late in obese because excess adipose tissue makes it difficult to detect the tumor by interfering with physical examination (difficulty performing rectal touch) and the reliability of complementary diagnostic tests such as Psa, the delaying prostate biopsy. In order to identify the relationship between obesity and the aggressiveness of prostate cancer at the time of diagnosis, a cross-sectional, analytical study was conducted in 136 patients diagnosed with prostate cancer by transrectal biopsy, at the Provincial Hospital "Carlos Manuel de Céspedes", Bayamo, Granma, Cuba, from January 1, 2018 to December 31, 2020. The association analysis between the variables (Body Mass Index [BMI], PSA, Gleason Sum and Clinical Stage) was performed through the Mann-Whitney Tukey and U test. The average age of patients was 66.1 years. No significant association was found between PSA and BMI ( $p > 0.05$ ), however, the psa value showed a tendency to decrease as BMI increased. The sum of Gleason and the Clinical Stadium showed a direct association with BMI, ( $p < 0.003$ ) and ( $p = 0.000$ )



respectively. Overweight and obese patients were more likely to develop lower PSA and higher Gleason values, with an increased risk of aggressive prostate cancer at the time of diagnosis.

**Keywords:** Obesity; Prostate cancer; Body Mass Index (BMI); Prostate Specific Antigen (PSA).

## RESUMO

O câncer de próstata é frequentemente diagnosticado tardiamente em obesidade porque o excesso de tecido adiposo dificulta a detecção do tumor interferindo no exame físico (dificuldade em realizar o toque retal) e a confiabilidade de exames diagnósticos complementares como psa, a biópsia da próstata retardando. Com o objetivo de identificar a relação entre obesidade e agressividade do câncer de próstata no momento do diagnóstico, foi realizado um estudo transversal e analítico em 136 pacientes diagnosticados com câncer de próstata por biópsia transretal, no Hospital Provincial "Carlos Manuel de Céspedes", bayamo, Granma, Cuba, de 1º de janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2020. A análise de associação entre as variáveis (Índice de Massa Corporal [IMC], PSA, Gleason Sum e Estádio Clínico) foi realizada através do teste Mann-Whitney Tukey e U. A idade média dos pacientes foi de 66,1 anos. Não foi encontrada associação significativa entre PSA e IMC ( $p > 0,05$ ), porém, o valor do PSA apresentou tendência a diminuir à medida que o IMC aumentou. A soma de Gleason e do Estádio Clínico mostrou associação direta com o IMC, ( $p < 0,003$ ) e ( $p < 0,000$ ), respectivamente. Pacientes com sobrepeso e obesidade foram mais propensos a desenvolver menores valores de PSA e Gleason mais elevados, com maior risco de câncer agressivo de próstata no momento do diagnóstico.

**Palavras-chave:** Obesidade; Câncer de próstata; Índice de massa corporal (IMC); Antígeno específico da próstata (PSA).

Recibido: 5/1/2021

Aprobado: 22/1/2021



## Introducción

El cáncer de próstata (CP) es actualmente el segundo tumor maligno no cutáneo más comúnmente diagnosticado en hombres (13,5%) después del broncopulmonar (14,5%) a nivel mundial. En el año 2018 se reportaron 1 276 106 casos nuevos de CP, ascendiendo a 358 989 los fallecidos por esta causa. <sup>(1)</sup> En los Estados Unidos de América, dicho tumor es el más frecuente en varones después del cáncer de piel, y constituye la segunda causa principal de muerte tras el cáncer pulmonar. Datos similares se reflejan en países de Latinoamérica y el Caribe donde cerca de 413 000 nuevos casos y 85 000 muertes ocurren cada año a causa de esta enfermedad. <sup>(2)</sup>

En Cuba, los tumores malignos representan la segunda causa de mortalidad desde el año 1958, precedidos de las enfermedades cardiovasculares. De acuerdo con datos del Anuario Estadístico de Salud de 2018, en su edición 2019, el CP fue el segundo con mayor incidencia en el 2018, detrás del cáncer de piel en los hombres, y ocupó también el segundo puesto de mayor mortalidad con 3189 fallecidos después del cáncer tráqueobroncopulmonar. <sup>(3)</sup>

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado la asociación de la obesidad con diferentes patologías oncológicas, incluyendo al cáncer de próstata. <sup>(4,5)</sup> La obesidad es el segundo factor de riesgo modificable más importante para tumores sólidos, sólo después del tabaco. <sup>(5,6)</sup> Según estimaciones recientes de la OMS, desde 1975 la obesidad se ha casi triplicado en todo el mundo y hoy en día constituye uno de los mayores desafíos para la salud individual y colectiva. En países desarrollados como Estados Unidos de Norteamérica, el 70% de los adultos mayores de 40 años tienen sobrepeso y el 30% son obesos. No obstante, en Latinoamérica y el Caribe la prevalencia de obesidad se sitúa por encima del 30% en todos los países y aumenta continuamente. <sup>(7)</sup> Cuba, por su parte no se encuentra al margen de esta situación global pues la prevalencia del exceso de peso (que reúne sobrepeso + obesidad) en la población adulta ha evolucionado desde un 35.5% en 1982 hasta un 44.3% en el 2012, lo que representa un crecimiento anual del 0.3% de acuerdo con un estudio realizado en 2013. <sup>(8)</sup>



El cáncer de próstata suele diagnosticarse tardíamente en obesos debido a que el exceso de tejido adiposo dificulta la detección del tumor al interferir en la exploración física (dificultad para realizar el tacto rectal) y en la confiabilidad de exámenes de diagnóstico complementarios como el Antígeno Prostático Específico (PSA, por sus siglas en inglés).<sup>(9)</sup> Diferentes estudios internacionales han demostrado que los hombres obesos tienen menores concentraciones séricas de PSA que aquellos que poseen un peso normal, posiblemente debido a una menor actividad androgénica (niveles más bajos de testosterona) y/o a un mayor volumen plasmático (hemodilución), dificultando la detección precoz del CP, ya que la biopsia prostática se indica generalmente cuando las concentraciones de PSA superan los 4 ng/mL.<sup>(9, 10)</sup> Este factor podría ser responsable del diagnóstico tardío del CP en los individuos obesos al enmascarar una concentración de PSA que en un hombre con peso normal sería indicativa de biopsia. De ahí que existan cada vez más evidencias que indican que la obesidad puede estar asociada a mayor riesgo de presentar CP en etapas avanzadas al momento de su diagnóstico.

En este contexto se desarrolló un estudio para corroborar estos hallazgos con el objetivo de identificar la relación entre la obesidad y la agresividad del cáncer de próstata al momento de su diagnóstico en el Hospital Provincial “Carlos Manuel de Céspedes” de Bayamo, Granma. Se determinó la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y las variables: PSA pre-biopsia, suma de Gleason y estadio clínico (EC). Conocer la relación entre estas variables, particularmente en pacientes obesos diagnosticados con CP en la provincia de Granma, tendría gran impacto en la prevención, vigilancia y tratamiento de esta enfermedad oncológica.

## Métodos

Se realizó un estudio transversal y analítico en la consulta de Uro-oncología del Hospital Provincial “Carlos Manuel de Céspedes”, de Bayamo, Granma, Cuba, durante el período comprendido desde el 1<sup>ro</sup> de enero de 2018, hasta el 31 de diciembre de 2020.

Se seleccionaron 136 pacientes con diagnóstico de CP, obtenido a través de biopsia transrectal



según el protocolo de toma de biopsias del hospital y revisadas por el servicio de anatomía patológica del mismo, en los que se tuvieron en cuenta criterios de inclusión como: una edad mayor de 40 años y la firma de un consentimiento informado por escrito de su participación voluntaria en el estudio. No se incluyeron los pacientes que presentaron antecedentes familiares de CP o de cáncer primario en otro órgano. Tampoco aquellos con historia de ingestión de medicamentos que hubiesen alterado el PSA pre-biopsia como: los inhibidores de la 5 alfa reductasa (finasteride, dutasteride), o tratamiento hormonal (estrógenos, análogos de la LHRH, antagonista de la LHRH, antiandrógenos esteroideos o no esteroideos). Por último, fueron descartados los sujetos con desnutrición o bajo peso ( $IMC \leq 18,5 \text{ Kg/m}^2$ ).

En la totalidad de los casos se realizó un examen físico general y urológico pre-biopsia que incluyó fundamentalmente el tacto dígito rectal y determinación del estado nutricional a través del cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC), para el cual se registró el peso en kilogramos (Kg) y la talla en metros (m) de cada paciente. El equipo utilizado fue una balanza con tallímetro de precisión marca Health Scale.

Para una mejor organización de los resultados se distribuyeron los pacientes según grupos de edades: de 40 – 60, 61 – 80 y mayores de 80 años. La valoración del estado nutricional de cada paciente se hizo según la escala de valores propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para determinar el IMC, el cual se calculó dividiendo el peso, expresado en kilogramos, entre la altura, en metros cuadrados [ $\text{kg/m}^2$ ], considerando: normopeso los individuos con IMC (18,5 – 24,9), sobrepeso IMC (25 – 29,9) y obeso  $IMC \geq 30$ .

El valor del PSA total pre biopsia, se agrupó según los intervalos: (4.1-10 ng/ml, 10 - 20 ng/ml, >20 ng/ml), y la suma de Gleason [2 – 4 bien diferenciado, 5 – 6 moderadamente diferenciado, 7 (3+4) moderadamente diferenciado o (4+3) pobremente diferenciado, 8 – 10 indiferenciado]. El Estadio Clínico de adenocarcinoma de próstata se determinó mediante el sistema de clasificación TNM del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) 2010, el cual permitió clasificar la enfermedad en una de sus 3 variantes clínicas:



- ✓ CP localizado.
- ✓ CP localmente avanzado.
- ✓ CP metastásico.

No obstante, para un mejor análisis de los datos fue preciso tratar el estadio clínico en CP avanzado y CP no avanzado.

Los datos fueron recogidos de las historias clínicas de cada paciente y de los informes de biopsias emitidas por el departamento de Anatomía Patológica de la institución y luego vertidos en una boleta de recolección confeccionada según los objetivos propuestos y criterios de los autores de la investigación que incluyó las variables: edad, IMC, valor del PSA total pre-biopsia, suma de Gleason y estadio clínico del CP.

Para el resumen y presentación de la información se utilizaron las frecuencias absolutas y relativas. El análisis de asociación entre las variables estudiadas se realizó a través de la prueba de Tukey y la U de Mann-Whitney. El procesamiento estadístico se realizó con el auxilio del programa PASW Statistics 24.

En la investigación se respetaron los preceptos éticos estipulados para los estudios biomédicos. No se aplicaron maniobras experimentales y la información fue procesada de forma confidencial.

## Resultados

El grupo de voluntarios analizados estuvo constituido por 136 pacientes con CP con una edad promedio de 66,1 años (49 - 87). La media del valor del PSA pre-biopsia fue de 33,0 ng/mL (8,9 - 80), y el IMC promedio 27,1 kg/m<sup>2</sup> (19,3 – 34,8). Al estratificar a los pacientes de acuerdo al IMC, observamos que el 41,2% (56) de ellos tenía sobrepeso, el 28,7% (39) eran obesos y un 30,1% (41) se encontraba dentro de su peso. En 38,2% (52) de los casos la Suma de Gleason estuvo entre 8 y 10. (Tabla 1)



**Tabla 1.** Distribución de la población estudiada según: edad, IMC, PSA y suma de Gleason.

Variable		No (136)	%	Media	IC: 95%
Edad (años)	40 - 60	53	39,0	66,1	64,5 – 67,7
	61 - 80	69	50,7	Mínimo - 49	
	> 80	14	10,3	Máximo - 87	
PSA (ng/ml)	4,1 - 10	12	8,8	33,0	30,3 – 35,7
	10,1 - 20	30	22,1	Mínimo - 8,9	
	> 20	94	69,1	Máximo - 80	
Suma de Gleason	2 - 4	13	9,6	7,0	6,7 – 7,2
	5 - 6	38	27,9	Mínimo - 3	
	7	33	24,3	Máximo - 10	
	8 - 10	52	38,2		
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Normopeso	41	30,1	27,1	26,5 – 27,8
	Sobrepeso	56	41,2	Mínimo - 19,3	
	Obeso	39	28,7	Máximo - 34,8	

Fuente: Historia Clínica y registro de biopsias del departamento de Anatomía Patológica.

Al distribuir a los pacientes según el estadio clínico, se observó que el 58,8% presentaba un CP avanzado ( $\geq$  cT3), de los cuales, el 52,9% se encontraba en una etapa localmente avanzada de la enfermedad al momento del diagnóstico. (Tabla 2)

**Tabla 2.** Distribución de la población estudiada según el estadio clínico del CP.

Variable		No (136)	%	
Estadio Clínico	No avanzado	Localizado	56	41,2
	Avanzado 80 (58,8%)	Localmente avanzado	72	52,9
		Metastásico	8	5,9

Fuente: Historia Clínica



Luego de analizar a la población en estudio de acuerdo al IMC y los valores estadísticos de PSA total, se observó que los sujetos con IMC entre 18,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>, es decir con un peso normal, presentaron un PSA promedio de 37,1 ng/ml, mientras que los voluntarios con sobrepeso (IMC de 25 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>), tuvieron un valor de PSA promedio de 31,5 ng/ml; y los obesos (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>), un PSA promedio de 30,8 ng/ml.

La prueba de Tukey mostró que las relaciones entre los valores promedios del PSA total, en función del IMC, no fueron estadísticamente significativas entre sí, pues en todas se obtuvo siempre una  $p > 0,05$ ; sin embargo, hubo una tendencia a disminuir el valor del PSA a medida que aumentaba el IMC (Tabla 3).

**Tabla 3.** Distribución de la población estudiada según estadísticos del PSA y el IMC, asociado a la prueba de Tukey.

IMC	Estadísticos PSA (ng/ml)		Comparaciones múltiples Prueba de Tukey	
	Media	IC 95 %	Relación	p - valor
<b>Normopesos</b>	37,1	32,0 – 42,3	Normopesos - Sobrepesos	0,483
<b>Sobrepesos</b>	31,5	27,2 – 35,8	Normopesos - Obesos	0,586
<b>Obesos</b>	30,8	25,8 – 35,8	Sobrepesos - Obesos	0,997

Fuente: Historia Clínica.

La suma de Gleason resultó mayor a medida que aumentaba el IMC, pues en los individuos normopesos (IMC de 18,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>), el promedio de los valores de la suma de Gleason fue 5,8 mientras que los voluntarios con sobrepeso (IMC de 25 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>), tuvieron una suma de Gleason promedio de 7,0 y en los obesos (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>), dicho promedio fue 8,0. De manera general, se observó que en los pacientes con IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> predominó el cáncer de próstata de alto grado (Gleason  $\geq$  8,0).



En el análisis de estos resultados también se empleó la prueba de Tukey, para comparaciones múltiples de parejas de medias del puntaje de Gleason en los tres grupos nutricionales, obteniéndose en todos los casos un valor de  $p < 0,003$ . Esto indica que existió correlación directa, estadísticamente significativa, entre el IMC y el grado tumoral (suma de Gleason). Tabla 4.

**Tabla 4.** Distribución de la población estudiada según estadísticos de la suma de Gleason y el IMC, asociado a la prueba de Tukey.

IMC	Estadísticos Suma de Gleason		Comparaciones múltiples Prueba de Tukey	
	Media	IC 95 %	Relación	p - valor
Normopesos	5,8	5,3 – 6,3	Normopesos -Sobrepesos	0,000
Sobrepesos	7,0	6,6 – 7,5	Normopesos - Obesos	0,000
Obesos	8,0	7,7 – 8,3	Sobrepesos - Obesos	0,003

Fuente: Registro de biopsias del departamento de Anatomía Patológica.

Al analizar el IMC con el estadio clínico, se observó que el porcentaje de pacientes con CP avanzado era mayor conforme aumentaba el IMC, y predominó en los individuos obesos con el 42,4% de los casos, a la vez que estuvo presente en la totalidad de los integrantes de ese grupo nutricional. Por otro lado, el mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico de CP clínicamente localizado se ubicó en el grupo de los normopesos con un 52,3% de los casos; observándose además una disminución en el porcentaje de individuos que tuvieron esta etapa clínica según aumentaba el IMC. Para el análisis de asociación se empleó la prueba de Mann-Whitney, la cual demostró que hubo una relación directa, estadísticamente significativa entre el IMC y el estadio clínico ( $p=0.000$ ). (Tabla 5)

**Tabla 5.** Distribución de la población estudiada según IMC y estadio clínico.

IMC	Estadio Clínico	Total



	Cáncer de próstata avanzado		Cáncer de próstata no avanzado			
	No	%	No	%	No	%
<b>Normopesos</b>	18	19,6	23	52,3	41	30,1
<b>Sobrepesos</b>	35	38,0	21	47,7	56	41,2
<b>Obesos</b>	39	42,4	0	0,0	39	28,7
<b>Total</b>	80	100,0	56	100,0	136	100,0

Fuente: Historia Clínica.

Prueba: U de Mann Whitney (p = 0,000)

## Discusión

La asociación epidemiológica entre obesidad y CP avanzado, es un tema que aún requiere de estudio debido a la prevalencia de ambas enfermedades en gran número de hombres a nivel global. Después de la edad, de la historia familiar y de la raza, existen pocos factores de riesgo bien establecidos para el cáncer de próstata. Sin embargo, la obesidad, a diferencia de estos clásicos factores, constituye uno de los factores modificables y prevenibles que más se relaciona con el cáncer de próstata y otras patologías oncológicas. <sup>(5, 11)</sup>

Estudios recientes revelan que el IMC se relaciona de manera inversa con el PSA total, por lo que los individuos con obesidad suelen presentar menores valores de este marcador conforme aumenta el IMC. <sup>(6, 10, 12, 13)</sup> También se estima que los pacientes con IMC >30 kg/m<sup>2</sup> tienen un valor de PSA de un 10 a 32% menor que los sujetos con peso normal. <sup>(9)</sup>

Entre las teorías que tratan de explicar esta disminución de la concentración de PSA; destaca la posibilidad de que los hombres obesos tienen niveles bajos de testosterona, provocando una disminución en la secreción de PSA por la próstata, debido a que la producción de este se encuentra sometida a control androgénico, y el PSA que se libera y pasa al suero se encuentra probablemente hemodiluido por un mayor volumen plasmático presente en estos individuos, provocando niveles bajos del mismo. Por consiguiente, los bajos niveles de este marcador en hombres obesos y/o con sobrepeso podrían enmascarar un CP, dificultando su detección



precoz, ya que la biopsia prostática se indica por lo general cuando las concentraciones de PSA superan los 4 ng/ml. <sup>(6, 9)</sup> Reforzando esta teoría, se reporta que la obesidad también dificulta la realización del tacto rectal. Esto explica por qué múltiples investigaciones coinciden en que la obesidad puede estar asociada a mayor riesgo de presentar CP en etapas avanzadas al momento del diagnóstico. <sup>(6, 12)</sup>

En la presente investigación no se encontró asociación significativa entre el PSA y el IMC, sin embargo, el valor del PSA mostró una tendencia a disminuir en la medida que aumentó el IMC. Estos hallazgos pudieran estar relacionados con un estadio clínico avanzado en los pacientes obesos al momento del diagnóstico, justificando de esta forma las cifras elevadas de PSA y no la presencia de niveles bajos de este marcador como se ha visto fundamentalmente en etapas localizadas del tumor o en aquellos varones mayores de 45 años libres de enfermedad prostática excedidos de peso.

Al realizar el análisis de la suma de Gleason respecto al IMC, en el actual estudio, se observó una asociación directa entre el IMC y el grado tumoral. Los varones obesos se asociaron en mayor medida a adenocarcinomas de próstata mal diferenciados al momento del diagnóstico. Estos resultados coinciden con los de otros investigadores, que como Linden Castro et al, demostraron que la obesidad se asocia a CP de alto grado de diferenciación, lo cual sugiere que la obesidad puede estar relacionada con un comportamiento biológico más agresivo. <sup>(6)</sup>

De manera paralela, otros trabajos han evidenciado que existe una asociación directa entre la obesidad y el riesgo de CP de alto grado histológico y enfermedad avanzada, mostrando incluso un peor pronóstico y mayor riesgo de recurrencia bioquímica. <sup>(6, 12)</sup> Ejemplo de estos trabajos lo constituye el realizado por Gong y colaboradores, en 10,258 varones que se sometieron a biopsia por punción, en el cual al comparar hombres con  $IMC < 25$  con hombres obesos ( $IMC > 30$ ), encontraron una reducción del 18% del riesgo de CP de bajo grado (Gleason  $< 7$ ) en los pacientes con  $IMC > 30$  (OR: 0.82; IC95%: 0.69-0.98) y un aumento en un 29% del riesgo de CP de alto grado (Gleason  $> 7$ ) (OR: 1.29; IC95%: 1.01-1.67) en los individuos de ese mismo grupo nutricional, o alternativamente un 78% de riesgo de CP con Gleason 8-10 (OR 1.78; IC95%: 1.10-



2.87) en pacientes obesos. Esto sugiere que la obesidad se asocia con un riesgo menor de enfermedad de bajo grado pero con un riesgo de enfermedad de alto grado o CP clínicamente avanzado.<sup>(14)</sup> Contrario a estos resultados, Presti y colaboradores, encontraron que el IMC no se relaciona con el grado tumoral y que el IMC normal se asocia de manera significativa con tumores de mayor tamaño.<sup>(15)</sup>

Es importante destacar que la mayoría de los estudios reportados inicialmente, referentes a la asociación entre obesidad y cáncer de próstata, examinaban de manera general al CP sin diferenciarlo en estadio o grado, mostrando resultados contradictorios. Sin embargo, cuando se examina a este tumor de manera individual por estadio y grado surge un patrón interesante. Varios estudios prospectivos han mostrado resultados análogos a lo expresado con anterioridad.<sup>(6, 12, 13, 16)</sup> Uno de ellos, realizado por Rodríguez C. y colaboradores, demostró en 69 991 varones que el IMC se asocia de manera inversa con el CP clínicamente localizado o de bajo riesgo, pero mostró una correlación positiva con el CP localmente avanzado o de alto riesgo, así como una relación directa del IMC y riesgo de enfermedad metastásica o CP fatal.<sup>(16)</sup> Resultados similares a este último trabajo fueron obtenidos en la actual investigación, los que revelaron una relación directa entre obesidad y estadio clínico elevado. Estos hallazgos sugieren un aumento de la severidad del CP en obesos, situación que se refuerza si tenemos en cuenta que estas personas suelen presentar también tumores de alto grado histológico al momento de realizarse el diagnóstico, como se pudo evidenciar en este estudio. No obstante, el hecho de que algunos estudios demuestren resultados mixtos, con predominio de que la obesidad se asocia a cáncer de próstata de alto grado y a etapas clínicas avanzadas al momento de su diagnóstico, sugiere que aún existen algunos factores biológicos que no son completamente entendidos.

Se han propuesto 3 mecanismos biológicos para explicar la asociación entre la obesidad y el cáncer de próstata. La obesidad se relaciona íntimamente con el síndrome metabólico con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia; la exposición a niveles elevados de insulina y al factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) de síntesis hepática, ha sido implicada en la



carcinogénesis de órganos sólidos, incluyendo el cáncer de próstata, donde estos factores cumplen un papel relevante en la iniciación y progresión de este tumor maligno. <sup>(6, 17-19)</sup>

Paralelamente, la obesidad también se asocia con niveles bajos de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), que pueden incrementar la fracción de testosterona biológicamente disponible, la cual ha sido implicada como causa potencial de CP y como facilitadora de la progresión hacia el CP avanzado, no obstante, existe un gran debate en la influencia de los andrógenos y el CP. <sup>(6, 20)</sup> Morgentaler et al, demostraron que los varones de mayor edad presentan CP agresivo, y estos hombres tienden a tener niveles de testosterona bajos. A pesar de todos estos resultados, el mecanismo preciso por lo cual ocurre esto aún es desconocido. <sup>(21)</sup>

La obesidad produce un estado de inflamación subclínico crónico, caracterizado por la producción anómala de varios factores de crecimiento conocidos como adipoquinas (leptina y adiponectina). Estas pueden influir en procesos carcinogénicos a través de una disminución (adiponectina) o un aumento (leptina) en la secreción de interleukina-6 (IL-6) y/o factor de necrosis tumoral alfa TNF $\alpha$ . O sea que, la leptina se encuentra elevada en pacientes obesos y produce una actividad pro-tumoral, la cual afecta a las líneas celulares del CP, induciendo proliferación, inhibiendo la apoptosis e incrementando la migración de estas. En contraste con esto, la adiponectina se encuentra disminuida de manera importante en pacientes con CP metastásico versus aquellos con CP localizado. <sup>(6, 22 - 24)</sup>

La obesidad se encuentra asociada a la elevación de varias interleucinas, en especial la interleucina-6, cuya fuente principal de producción es el tejido adiposo. Las células del CP producen interleucina-6 y expresan su receptor, permitiendo que respondan de una manera pleiotrópica, pro-inflamatoria y de manera autocrina en pacientes con CP, y se ha llegado a establecer una relación con la progresión de la enfermedad. <sup>(23,24)</sup>

Sumando todas estas alteraciones, y según lo observado en el presente trabajo, los autores del mismo consideran que la obesidad influenciaría el desarrollo del cáncer de próstata al asociarse a un mayor riesgo de CP avanzado y pobremente diferenciado al momento de su diagnóstico, debido a las dificultades en la detección precoz en sujetos obesos.



Es un desafío para la Urología hallar técnicas de diagnóstico precoz más apropiadas para este grupo de personas ya que, como se ha visto, el punto de corte establecido tradicionalmente para el PSA, de 4ng/ml, puede estar enmascarando muchos procesos prostáticos malignos, demorando su diagnóstico temprano mediante biopsia. Razón por la cual, en individuos con sobrepeso u obesidad este valor crítico debería ajustarse, de modo que el punto de corte decisivo para biopsia se situaría cada vez más bajo a medida que aumenta el IMC del individuo.

## Conclusiones

Los pacientes con sobrepeso y obesidad fueron más propensos a presentar valores de PSA más bajos y mayor Gleason, manifestándose en estos un mayor riesgo de cáncer de próstata agresivo al momento del diagnóstico.

## Referencias bibliográficas

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries Rev. CANCER J CLIN 2018; 68(6): 394-424.
2. American Cancer Society. Estadísticas importantes sobre el cáncer de próstata. CancerOrg. [Internet]. 2020 [citado 21/5/2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/acerca/estadisticas-clave.html>
3. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Cuba 2018. [Internet]. La Habana: MINSAP; 2019. [citado 11/6/2019]. Disponible en: [http://www.onei.gob.cu/sites/default/files/aec\\_2019\\_0.pdf](http://www.onei.gob.cu/sites/default/files/aec_2019_0.pdf)
4. Lavalette C, Trétarre B, Rebillard X, Lamy P, Cénée, Menegaux F. Abdominal obesity and prostate cancer risk: epidemiological evidence from the EPICAP study. Oncotarget 2018; 9(77): 34485-34494.



5. Yang L, Drake BF, Colditz GA. Obesity and Other Cancers. *J Clin Oncol* 2016; 34(35): 4231-4237.
6. Linden Castro E, Pelayo Nieto M, Alias Melgar A, Pérez Grovas D, Ramírez Pedraza J, et al. ¿Es la obesidad un factor predictor de agresividad en cáncer de próstata? *Rev. Mex. Urol* 2014; 74(5): 275-280.
7. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. [Internet]. Washington DC: Organización Mundial de la Salud; 2018. [citado 11/6/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
8. Jiménez Acosta SM, Rodríguez Suárez A, Díaz Sánchez ME. La obesidad en Cuba. Una mirada a su evolución en diferentes grupos poblacionales. *Rev Cubana Alim Nut* 2013; 23(2): 297-308.
9. López Fontana C, Marselli ME, Pérez Elizalde R, Di Milta N, Corica A, et al. La obesidad modifica el antígeno prostático específico en hombres mayores de 45 años de edad. *Archivos Españoles de Urología* 2011; 64(1): 35-42.
10. Aref AT, Vincent AD, O'Callaghan ME, Martin SA, Sutherland PD, Hoy AJ, Butler LM, Wittert GA. The inverse relationship between prostate specific antigen (PSA) and obesity. *Endocr Relat Cancer* 2018; 25(11): 933-941.
11. López López LM. Efecto de la exposición a factores de riesgo medioambientales en cáncer de próstata. [Tesis]. España: Universidad de Cantabria; 2016. [citado 11/11/2020]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/10834/Tesis%20LMLL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
12. Pérez Cornago A, Appleby PN, Pischon T, Tsilidis K, Tjoonneland A, Olsen A, et al. Tall height and obesity are associated with an increased risk of aggressive prostate cancer: results from the EPIC cohort study. *BMC Med* 2017; 15(1): 115.
13. Harrison S, Tilling K, Turner EL, Martin RM, Lennon R, Lane JA, et al. Systematic review and meta-analysis of the associations between body mass index, prostate cancer, advanced prostate cancer, and prostate-specific antigen. *Cancer Causes Control* 2020; 31(5): 431-449.



14. Gong Z, Neuhouser ML, Goodman PJ, Albanes D, Chi C, Hsing AW, et al. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(10): 1977-83.
15. Presti JC, Lee U, Brooks JD, Terris MK. Lower body mass index is associated with a higher prostate cancer detection rate and less favorable pathological features in a biopsy population. *J Urol* 2004; 171(6 Pt 1): 2199-202.
16. Rodríguez C, Freedland SJ, Deka A, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, Thun MJ, Calle EE. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(1): 63–9.
17. Gacci M, Russo G, De Nunzio C, Sebastianelli A, Salvi N, Vignozzi L, et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; 20(2): 146–155.
18. Karzai F, Madan RA, Dahut WL. Metabolic syndrome in prostate cancer: impact on risk and outcomes. *Future Oncol* 2016; 12(16): 1947–55.
19. Caliskan S, Kaba S, Özsoy E, Keleş MO, Koca O, Akyüz M, Karaman MI. The effect of metabolic syndrome on prostate cancer final pathology. *J Can Res Ther* 2019; 15(Supl): S47-S50.
20. Ferro M, Terracciano D, Buonerba C, Lucarelli G, Bottero D, Perdona S, et al. The emerging role of obesity, diet and lipid metabolism in prostate cancer. *Future Oncol* 2017; 13(3): 285-293.
21. Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 2006; 50(5): 935–939.
22. Hu X, Hu C, Zhang C, Zhang M, Long S, Cao Z. Role of Adiponectin in prostate cancer. *Int Braz J Urol* 2019; 45(2): 220-228.
23. Hu MB, Xu H, Hu JM, Zhu WH, Yang T, Jiang HW, Ding Q. Genetic polymorphisms in leptin, adiponectin and their receptors affect risk and aggressiveness of prostate cancer: evidence from a meta-analysis and pooled-review. *Oncotarget* 2016; 7(49): 81049–81061.
24. Burton AJ, Gilbert R, Tilling K, Langdon R, Donovan JL, Holly JMP, et al. Circulating adiponectin and leptin and risk of overall and aggressive prostate cancer: a systematic review



and meta-analysis. Sci Rep [Internet]. 2021 [citado 5/2/2021]; 11(320). Disponible en:  
<https://www.nature.com/articles/s41598-020-79345-4>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Contribución de autoría

Conceptualización: Yosbani Cedeño Yera.

Curación de datos: Ramón Luis Fonseca González.

Análisis formal: Ramón Luis Fonseca González.

Adquisición de fondos: Yosbani Cedeño Yera.

Investigación: Yosbani Cedeño Yera y Ernesto David Cedeño Yera.

Metodología: Ramón Luis Fonseca González y Ernesto David Cedeño Yera.

Supervisión: Yosbani Cedeño Yera.

Validación: Yosbani Cedeño Yera.

Visualización: Ramón Luis Fonseca González y Ernesto David Cedeño Yera.

Redacción –borrador original: Ernesto David Cedeño Yera.

Redacción –revisión y edición: Yosbani Cedeño Yera.

