

A relação entre obesidade e cancro da próstata Impacto nas variáveis patológicas e no risco de progressão

*The relationship between obesity and prostate cancer
Impact on pathologic variables and the risk of progression*

Autores:

Susana Rebelo¹, Estevão Rodrigues de Lima²

Instituição:

¹Aluna da Escola de Ciências da Saúde da Universidade do Minho, Braga

²Presidente e Professor do Departamento de Urologia do Hospital de Braga, Braga

Correspondência:

Susana Patrícia Leal Rebelo

Rua Carvalheira da Bouça nº 227, 4765-037 Bairro

Vila Nova de Famalicão

E-mail: a47890@alunos.uminho.pt

Data de Submissão: 22 de Dezembro de 2011 | Data de Aceitação: 28 de Junho de 2012

Resumo

Introdução: A informação acerca do impacto da obesidade na agressividade e recorrência de cancro da próstata (CaP) é limitada e controversa. Assim, o presente estudo examinou a relação entre o índice de massa corporal (IMC) e as características clínicas e patológicas do CaP e o risco de progressão de cancro da próstata (PCaP).

Materiais e Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo de uma população de 209 doentes sujeitos a prostatectomia radical (PR) no Hospital de Braga entre os anos de 2003 e 2011. Os doentes foram categorizados em três grupos de IMC (Kg/m²): <25,0 (peso normal), ≥25,0 a <30,0 (excesso de peso) e ≥30 (obesidade). Foi avaliada a associação entre o IMC e características clínicas e patológicas aquando da PR. As análises univariável e multivariável foram realizadas para determinar a relação entre o IMC e o risco de PCaP.

Resultados: Dos 209 doentes, 47 eram obesos (22,5%). A obesidade era uma variável preditiva independente de margens cirúrgicas positivas (p<0,001), doença não limitada à próstata (p<0,001), extensão extracapsular (p<0,001) e envolvimento das vesículas seminais (p=0,001). O risco de PCaP aos 8 anos foi de 13,53%, 32,39% e 72,83% para doentes com peso normal, excesso de peso e obesidade, respetivamente (p<0,001). Na análise multivariável, o aumento do IMC encontrava-se associado a maior risco de PCaP (p=0,040).

Conclusão: Nos homens sujeitos a prostatectomia radical, um IMC superior encontra-se associado

a doença clinicamente mais agressiva e maior risco de recorrência de doença. A identificação de novas variáveis preditores de doença pode aumentar potencialmente a capacidade preditiva dos modelos atuais.

Palavras-chave: Cancro da próstata, obesidade, prostatectomia radical, recorrência de cancro da próstata, modelos preditivos.

Abstract

Introduction: The information about the impact of obesity on aggressiveness and recurrence of prostate cancer (PC) is limited and controversial. Thus, this study examined the relationship between body mass index (BMI) and clinical and pathologic features of PC and the risk of prostate cancer recurrence (PCR).

Material and Methods: It was conducted a retrospective study of a population of 209 patients undergoing radical prostatectomy (RP) in the Hospital of Braga between the years 2003 and 2011. Patients were categorized into three groups of BMI (Kg/m²): <25.0 (normal weight), ≥25.0-<30.0 (overweight) and ≥30 (obesity). It was evaluated the association between BMI and clinical and pathological features at radical prostatectomy (RP). The univariate and multivariate analysis were performed to determine the relationship between BMI and the risk of PCR.

Results: Of 209 patients, 47 were obese (22.5%). Obesity was an independent predictor of positive

surgical margins ($p<0.001$), disease not limited to the prostate ($p<0.001$), extracapsular extension ($p<0.001$) and involvement of seminal vesicles ($p=0.001$). The risk of PCR at 8 years was 13.53%, 32.39% and 72.83% for patients with normal weight, overweight and obesity, respectively ($p<0.001$). In multivariate analysis the increase in BMI was associated with increased risk of PCR ($p=0.040$).

Conclusion: In men subjected to radical prostatectomy, a higher BMI is associated with clinically more aggressive disease and increased risk of disease recurrence. The identification of new predictors of disease can potentially increase the predictive ability of current models.

Keywords: Prostate cancer, obesity, radical prostatectomy, prostate cancer recurrence, predictive models.

Introdução

Uma dieta altamente calórica e um estilo de vida sedentário foram reconhecidos como potenciais fatores de risco para várias doenças crónicas, tais como doença cardiovascular^{1,2}, diabetes mellitus¹ e cancro³.

O cancro da próstata (CaP) é a neoplasia não cutânea mais frequentemente diagnosticada e a segunda causa de morte por cancro nos homens dos Estados Unidos da América (E.U.A.)⁴. Na Europa, estima-se que o CaP é a principal causa de cancro não cutâneo no homem e a terceira causa de morte por cancro⁵. É indiscutível a importância do conhecimento da prevalência de CaP em Portugal, tendo sido alguns estudos realizados nesse âmbito⁶. O Registo Nacional de Cancro da Próstata (ReNaCaP) foi desenvolvido com o intuito de estimar a prevalência de CaP em Portugal e caracterizar os doentes quanto à evolução clínica e tratamento. Contudo, ainda não foi possível o cálculo da prevalência, uma vez que nem todos os centros estudados incluíram os doentes de forma sequencial no período definido para a inclusão⁶. O estudo mais reconhecido foi realizado por Pinheiro *et al.*⁷, no qual se estimava que no ano de 2000, no sexo masculino, a neoplasia não cutânea mais comum era o cancro colorretal, com 3173 novos casos, seguido pelo CaP com 2973 novos casos. Adicionalmente, o CaP era a quarta causa de morte por cancro no sexo masculino, apenas ultrapassado pelo cancro do pulmão, do estômago e colorretal.

A raça, história familiar e a idade são os únicos fatores de risco estabelecidos para o desenvolvimento de CaP⁸. Contudo, várias linhas de evidência sugerem que o ambiente ou fatores relacionados com o estilo de vida, como o sedentarismo ou o elevado consumo de gorduras dietéticas, podem ter um papel importante no desenvolvimento de doença clinicamente significativa⁹. Um desses fatores de risco é a obesidade, definida como um índice de massa corporal (IMC) superior a 30Kg/m².

A obesidade é um problema de saúde em crescimento nos E.U.A. e na Europa¹⁰. A maior parte dos estudos que focam a relação entre obesidade e CaP são conduzidos nos E.U.A., onde 30,5% dos adultos são obesos¹⁰. Na Europa, a prevalência de obesidade é menor e varia entre 4,0% e 28,3% nos homens adultos². Em Portugal, dados de 2005/06 do Instituto Nacional de Estatística (INE) referem que 22% dos homens na faixa etária dos 44 aos 64 anos são obesos, um aumento de 30,7% em relação a 1998/99¹¹.

A relação entre CaP e obesidade é discutível. Dos cerca de trinta estudos realizados sobre o tema, oito concluíram que a obesidade se encontra associada a maior incidência de CaP¹²⁻¹⁸, catorze reportaram que origina doença mais agressiva^{8,9,13,15,19-24}, sete demonstraram maior recorrência bioquímica (RB)^{20,21-23,25} e, por último, três reportaram maior mortalidade por CaP^{12,18}. Contudo, virtualmente quase todos estes estudos foram realizados nos E.U.A., onde a obesidade é mais prevalente que na Europa. Os estudos europeus mostram pouca ou nenhuma associação, um estudo reportou que a obesidade não aumenta o risco de CaP²⁶ e cinco concluíram que não aumenta a probabilidade de doença clinicamente mais agressiva ou RB²⁶⁻²⁹.

Como os resultados são conflituosos e a epidemia da obesidade se encontra em crescimento, são necessárias evidências adicionais do efeito da obesidade sobre a agressividade e recorrência do CaP na população europeia, nomeadamente em Portugal onde, até à data, apenas um artigo foi publicado sobre o tema³⁰, referindo que indivíduos obesos e simultaneamente portadores de uma variante genética do gene da leptina, apresentam risco superior de doença clinicamente agressiva.

Os objetivos do presente estudo são os de determinar os efeitos do IMC na gravidade das características clínicas e patológicas aquando da prostatectomia radical (PR) e verificar a influência do IMC no risco de progressão de cancro da próstata (PCaP).

Metodologia

Foi realizado um estudo observacional, analítico, transversal e retrospectivo³¹.

O universo foi constituído pela totalidade de homens com antecedentes de CaP sujeitos a prostatectomia radical no Hospital de Braga (HB) e com posterior seguimento na Consulta de Urologia do HB, e a população pela totalidade desses homens cuja PR ocorreu entre Janeiro de 2000 e Outubro de 2011.

Os critérios de exclusão foram o tratamento neoadjuvante com terapia hormonal ou radiação, a inexistência de registo de alguma das variáveis em estudo e doença clinicamente avançada, isto é, com metastização à distância.

Após uma revisão bibliográfica preliminar, o protocolo de investigação foi elaborado e apresentado à Comissão de Ética do HB juntamente com um pedido de autorização formal para a realização do estudo.

A recolha de dados foi realizada através da consulta dos processos clínicos e complementada com informação disponível em suporte eletrónico. Foi recolhida informação clínica pré-operatória que incluía a idade dos pacientes, o valor sérico do antigénio específico da próstata (PSA), a altura e o peso. A informação recolhida das características patológicas da peça de PR foi o score de Gleason primário e secundário, o estadio patológico, as margens cirúrgicas, o envolvimento dos gânglios linfáticos, o envolvimento das vesículas seminais e o envolvimento extracapsular. Após a PR, foi recolhida informação sobre os valores séricos do PSA em cada consulta de seguimento, os meses livres de doença e a necessidade de tratamento adjuvante.

De uma forma geral, os doentes eram vistos a cada 3 meses no primeiro ano, a cada 6 meses no segundo e terceiro ano, e anualmente após o quarto ano, exceto se houvesse evidência de recorrência de CaP. Nesses casos era necessário um acompanhamento mais frequente.

O peso e altura pré-operatórios foram recolhidos retrospectivamente por revisão da consulta pré-anestésica. Nos doentes onde tal não foi possível, foi enviado um consentimento informado por correio, com vista a obter autorização para posterior contacto telefónico de forma a obter o peso e/ou altura em falta. No consentimento informado foi explicado ao doente a pertinência da investigação clínica. Apenas foram contactados os doentes que reenviaram o consentimento informado devidamente preenchido.

De uma amostra total de 432 homens, foram excluídos 223, uma vez que 79 realizaram terapia

neoadjuvante, 58 não reenviaram o consentimento informado assinado, 27 preferiram não participar no estudo, 13 doentes tinham doença metastizada e 46 doentes não tinham toda a informação necessária disponível no processo clínico.

Análise Estatística

Utilizou-se o programa IBM Statistical Package for Social Science® (IBM® SPSS versão 19.0) para a realização da base de dados e análise estatística de forma a garantir o anonimato.

O IMC em Kg/m² foi analisado como uma variável categórica, segundo as definições da Organização Mundial de Saúde (OMS). Os doentes foram estratificados em três grupos: peso normal (IMC<25Kg/m²), excesso de peso (25≥IMC<30Kg/m²) e obesidade (IMC≥30Kg/m²)³². O IMC foi também analisado como uma variável contínua apenas para a estatística descritiva.

O valor do PSA sérico antes da PR, a idade aquando da PR e o ano da PR foram analisados como variáveis contínuas. A soma de Gleason (bem diferenciado: ≤6 *versus* mal diferenciado ≥7), o estadio patológico (confinado à próstata: pT2 *versus* não confinado à próstata: pT3), as margens cirúrgicas (negativas *versus* positivas), o envolvimento extra-capsular (presente *versus* ausente), o envolvimento das vesículas seminais (presente *versus* ausente), o envolvimento dos gânglios linfáticos regionais (presente *versus* ausente) foram analisadas como variáveis categóricas.

A PCaP foi definida como duas concentrações consecutivas de PSA de 0,2ng/mL ou superior, ou pela necessidade de um segundo tratamento após PR. A data de recorrência foi a data da primeira medição de PSA≥0,2ng/mL ou a data de início do segundo tratamento^{25,29,33}.

A associação entre os grupos predefinidos de IMC e as variáveis contínuas foi examinada usando o teste One-Way ANOVA, enquanto o teste do Qui-quadrado (χ^2) foi aplicado para variáveis categóricas. O risco de PCaP foi calculado com o método de Kaplan-Meier, usando o teste de Logrank para comparação entre os grupos de IMC. A análise univariável e multivariável, ajustada à idade, e as variáveis pré e pós-operatórias foram realizadas com a regressão de Cox, com vista a verificar se o IMC é um fator prognóstico de PCaP. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas se $p<0,05$.

Resultados

Foram avaliados 209 doentes, a tabela I sumariza as características clínicas e patológicas da população em estudo. A idade média aquando da PR foi 63,4 ±6,64 anos (intervalo: 43 a 79). Em média os doentes foram acompanhados durante 40 ±25,57 meses (intervalo: 3 a 104). O IMC médio foi de 27,02 ±3,29Kg/m² (intervalo: 20,53 a 35,16). No total foram identificados 69 doentes (33%) com peso normal, 93 doentes (44,5%) com excesso de peso e 47 doentes (22,5%) com obesidade. Os valores de PSA pré-operatório variaram de 1,21 a 33,10ng/ml, com um valor médio de 8,06 ±4,83ng/ml. Cerca de 57% dos doentes tinham uma soma de Gleason ≥ 7.

Em relação ao estadió tumoral, a maioria (68,4%) tinha doença confinada à próstata, contudo 31,1% tinha neoplasia para além da cápsula prostática e 13,4% invasão das vesículas seminais. Cerca de 48,3% dos doentes submetidos a PR tinha margens cirúrgicas positivas. Nos doentes com CaP limitado, 41,3% tinha margens positivas, e dos doentes com doença não limitada à próstata, 63,6% tinha margens positivas. Apenas 6 (2,9%) tinham invasão dos gânglios linfáticos regionais.

Características	N	%
IMC		
Normal (<25Kg/m ²)	69	33,0
Excesso Peso (≥25 e <30Kg/m ²)	93	44,5
Obesidade (≥30Kg/m ²)	47	22,5
Soma de Gleason		
≤6	90	43,1
≥7	119	56,9
Estadió patológico		
Limitado à próstata	143	68,4
Não limitado à próstata	66	31,6
Margens cirúrgicas		
Negativas	108	51,7
Positivas	101	48,3
Extensão extracapsular		
Ausente	144	68,9
Presente	65	31,1
Invasão das vesículas seminais		
Ausente	181	86,6
Presente	28	13,4
Invasão dos gânglios linfáticos		
Ausente	203	97,1
Presente	6	2,9

Tabela I) Características clínicas e patológicas da população em estudo (N=209)

A tabela II apresenta as características clínicas e patológicas da população em estudo segregadas por grupo de IMC. Não se observam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de IMC e o valor do PSA pré-operatório ($F(2,206)=2,169$; $p=0,117$) ou a idade aquando da PR ($F(2,206)=0,678$; $p=0,509$). Contudo, verifica-se

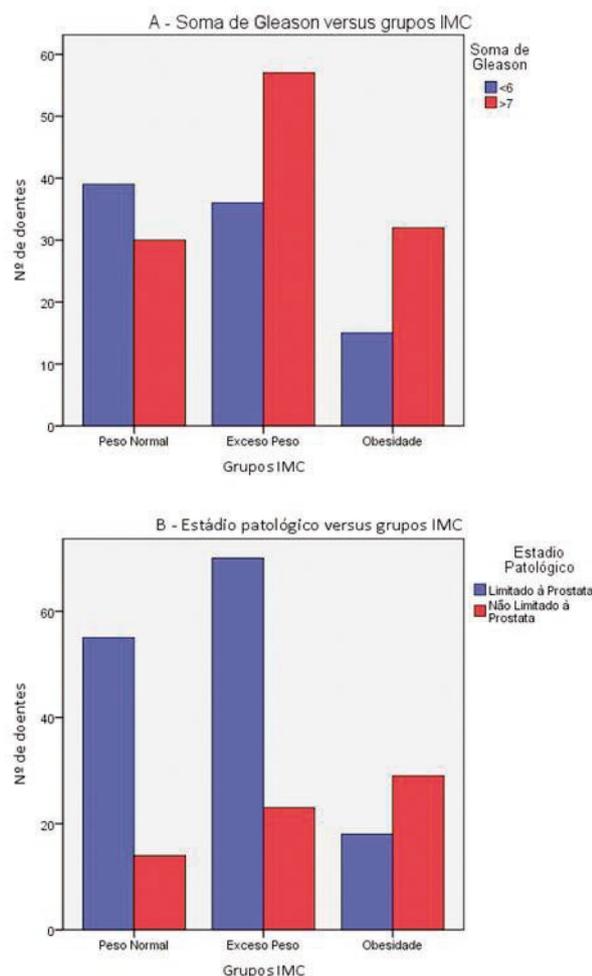
que o valor médio do PSA pré-operatório é superior nos indivíduos obesos, apesar de a diferença não ser estatisticamente significativa.

Relativamente às características patológicas da peça de PR, verifica-se associação entre todas as variáveis em estudo e os grupos de IMC, com exceção do envolvimento ganglionar linfático, que não apresenta diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes grupos de IMC ($\chi^2(2)=3,155$; $p=0,207$).

Um peso normal associava-se a uma soma de Gleason ≤6 ($\chi^2(2)=8,199$; $p=0,017$; RA=2,8), margens cirúrgicas negativas ($\chi^2(2)=24,987$; $p<0,001$; RA=4,2) e doença limitada à próstata ($\chi^2(2)=25,827$; $p<0,001$; RA=2,5).

Doentes com IMC≥30 tinham maior probabilidade de ter margens cirúrgicas positivas ($\chi^2(2)=24,987$; $p<0,001$; RA=4,1) e doença não limitada à próstata ($\chi^2(2)=25,827$; $p<0,001$; RA=5,0), quer por extensão extracapsular ($\chi^2(2)=26,709$; $p<0,001$; RA=5,1) quer por invasão das vesículas seminais ($\chi^2(2)=14,273$; $p=0,001$; RA=3,7).

A figura 1 confirma o que foi descrito, constatando-se que à medida que o IMC aumenta há maior proporção de doentes com características patológicas mais agressivas.



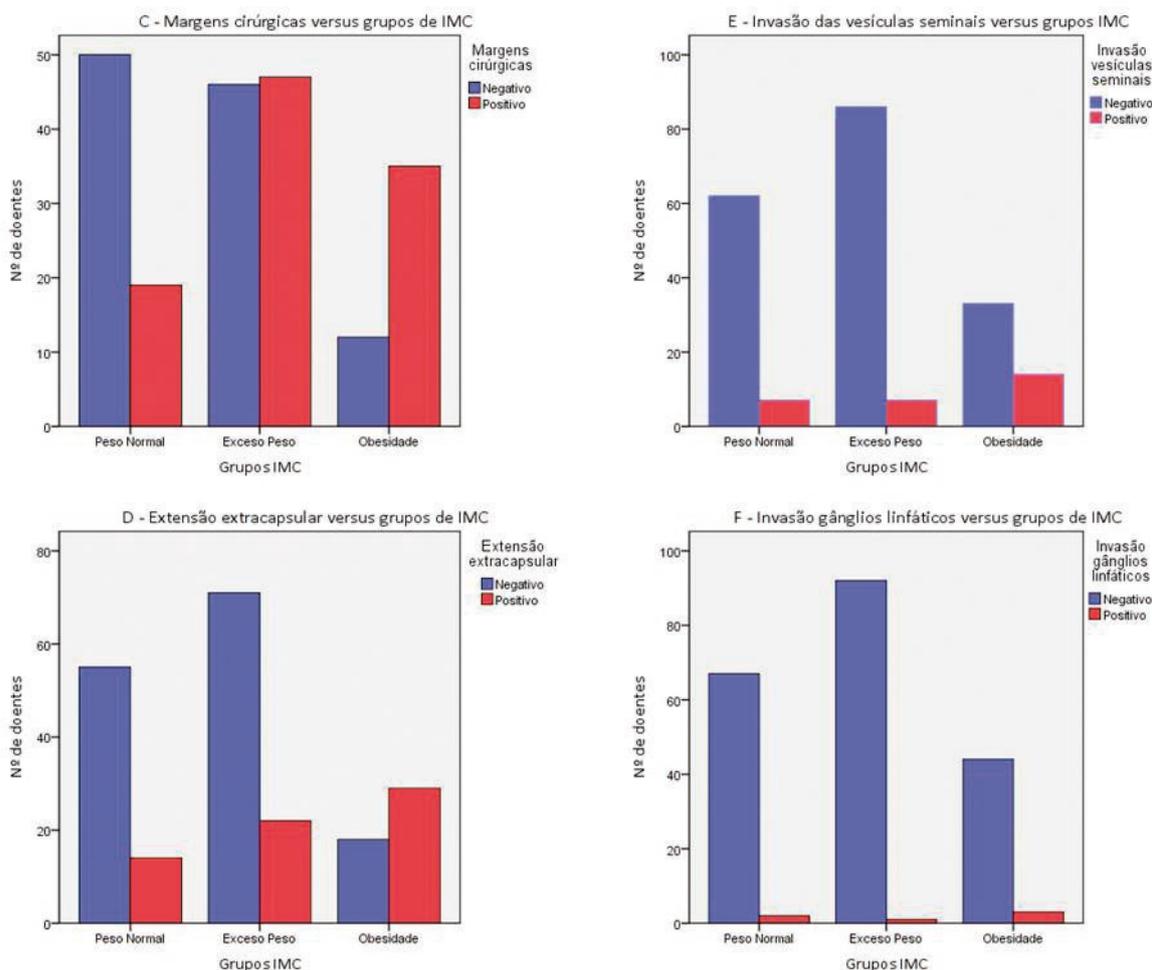


Figura 1) A. À medida que aumenta o IMC aumenta a proporção de doentes em cada grupo com soma de Gleason ≥ 6 . B. O grupo obesidade tem mais doentes com CaP não limitado à próstata. C. A maioria dos doentes com obesidade tem margens cirúrgicas positivas. D. A maioria dos doentes com obesidade tem doença que ultrapassa a cápsula prostática. E. Cerca de 50% dos casos de envolvimento das vesículas seminais aconteceu em homens obesos. F. Não há diferenças estatisticamente significativas no envolvimento dos gânglios linfáticos regionais entre os três grupos de IMC.

Características	Peso Normal (<25Kg/m ²)		Excesso de Peso (≥25 a <30Kg/m ²)		Obesidade (≥30Kg/m ²)		p
	Nº de doentes	%	Nº de doentes	%	Nº de doentes	%	
	69	33	93	44,5	47	22,5	
PSA pré-operatório, ng/mL							0,117†
Média	8,12		7,43		9,22		
DP	5,38		4,04		5,31		
Soma de Gleason							0,017‡*
≤6 (RA)	39 (2,8)	43,3	36 (-1,1)	40	15 (-1,8)	16,7	
≥7 (RA)	90 (-2,8)	25,2	57 (1,1)	47,9	32 (1,8)	26,9	
Estádio Patológico							<0,001‡
Limitado à próstata (RA)	55 (2,5)	38,5	70 (1,9)	49	18 (-5,0)	12,6	
Não limitado à próstata (RA)	14 (-2,5)	21,2	23 (-1,9)	34,8	29 (5,0)	43,9	
Margens cirúrgicas							<0,001‡
Negativas (RA)	50 (4,2)	46,3	46 (-0,6)	42,6	12 (-4,1)	11,1	
Positivas (RA)	19 (-4,2)	18,8	47 (0,6)	46,5	35 (4,1)	34,7	
Extensão extracapsular							<0,001‡
Ausente (RA)	55 (2,4)	38,5	71 (2,1)	49	18 (-5,1)	12,6	
Presente (RA)	14 (-2,4)	21,2	22 (-2,1)	34,8	29 (5,1)	43,9	
Invasão das vesículas seminais							<0,001‡
Ausente (RA)	62 (1,0)	34,3	86 (2,2)	47,5	33 (-3,7)	18,2	
Presente (RA)	7 (-1,0)	25	7 (-2,2)	25	14 (3,7)	50	
Invasão dos gânglios linfáticos							<0,207‡
Ausente	67	33	92	45,3	44	21,1	
Presente	2	33,3	1	16,7	3	50	

% Percentagem dentro das variáveis de cada linha da tabela; † Valor de p obtido pelo teste One-Way ANOVA; ‡ Valor de p obtido pelo teste de Qui-quadrado; * Os valores de p estatisticamente significativos apresentam-se a negrito; + RA: Resíduo ajustado padronizado, (se for $\geq 1,96$ em valor absoluto há associação entre as duas categorias)

Tabela II) Comparação entre as características clínicas e patológicas dos doentes sujeitos a PR de acordo com o IMC

No total 76 doentes (36%) tiveram PCaP. A figura 2 mostra as curvas de Kaplan-Meier para o risco de PCaP categorizadas para os três grupos de IMC. A análise de sobrevivência Logrank demonstrou que os grupos de IMC se correlacionam significativamente com o risco de PCaP ($p < 0,001$). O risco de progressão de doença aos 8 anos (95%IC) foi 13,53% (4,52-22,55%), 32,39% (22,45-42,34%) e 72,83% (61,55-81,11%) para doentes com peso normal, excesso de peso e obesidade, respetivamente.

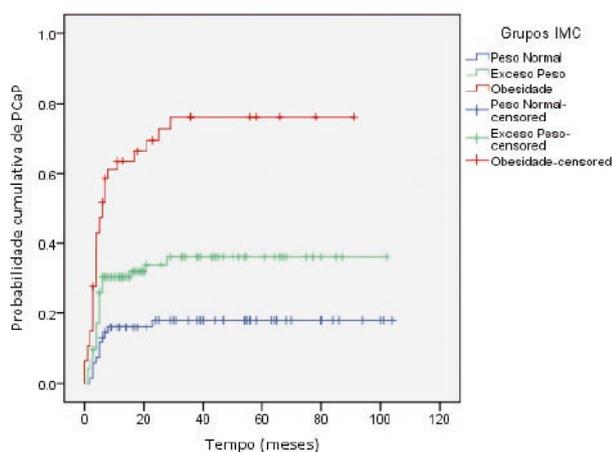


Figura 2) Curvas de Kaplan-Meier para o risco de progressão de cancro da próstata a oito anos em doentes com peso normal, excesso de peso e obesidade (N=209) tratados com prostatectomia radical. Logrank $p < 0,001$

Os fatores preditores do risco de PCaP foram avaliados usando a regressão de Cox (tabela III), obtendo-se o risco relativo (RR) de PCaP para cada uma das variáveis na análise univariável e o RR ajustado às diferentes variáveis na análise multivariável.

A análise univariável mostrou associação estatisticamente significativa entre o risco de PCaP e o valor de PSA pré-operatório (RR=1,048; 95%IC 1,01-1,088; $p=0,013$), soma de Gleason ≥ 7 (RR=2,594; 95%IC 1,552-4,337; $p < 0,001$), estadiopatológico não limitado à próstata (RR=4,879; 95%IC 3,050-7,807; $p < 0,001$), margens cirúrgicas positivas (RR=6,946; 95%IC 3,868-12,474; $p < 0,001$), presença de extensão extracapsular (RR=4,405; 95%IC 2,767-7,04; $p < 0,001$), invasão das vesículas seminais (RR=6,09; 95%IC 3,759-9,865; $p < 0,001$) e dos gânglios linfáticos regionais (RR=4,839; 95%IC 2,096-11,173; $p < 0,001$). O IMC também foi uma variável preditiva de recorrência de doença. Em comparação com o grupo de doentes com peso normal, os doentes com obesidade tinham um risco relativo seis vezes superior de PCaP (RR=6,139; 95%IC 3,159-11,932; $p < 0,001$). Os doentes com excesso de peso tinham um risco relativo duas vezes superior de ter PCaP em relação ao grupo de doentes com peso normal (RR=2,239; 95%IC 3,159-11,932; $p=0,018$).

Na análise multivariável, apenas as margens cirúrgicas positivas (RR=4,285; 95%IC 2,296-7,997; $p < 0,001$), a invasão das vesículas seminais (RR=2,418; 95%IC 1,265-4,623; $p=0,008$) e a obesidade (RR=2,135; 95%IC 1,034-4,411; $p=0,04$) se mantiveram preditores independentes de PCaP. Após ajustar o modelo preditivo às variáveis pré e pós-operatórias e à idade, verifica-se que os doentes com $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ apresentam um risco relativo duas vezes superior de recorrência de doença em relação aos doentes com $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$.

Características	Análise Univariável			Análise Multivariável		
	RR	95% IC	p	RR ajustado	95% IC	p
IMC						
Normal	1,000	-	-			
Excesso Peso	2,239	1,148-4,364	0,018†	1,580	0,785-3,183	0,785
Obesidade	6,139	3,159-11,932	<0,001	2,135	1,034-4,411	0,040
PSA pré-operatório	1,048	1,010-1,088	0,013	1,014	0,971-1,058	0,540
Idade aquando da PR	1,005	0,972-1,039	0,785	1,007	0,974-1,040	0,697
Soma de Gleason						
≤ 6	1,000	-	-			
≥ 7	2,594	1,552-4,337	<0,001	1,325	0,740-2,372	0,344
Estadio patológico						
Limitado à próstata	1,000	-	-			
Não limitado à próstata	4,879	3,050-7,807	<0,001	1,868	0,537-6,503	0,326
Margens cirúrgicas positivas	6,946	3,868-12,474	<0,001	4,285	2,296-7,997	<0,001
Extensão extracapsular	4,405	2,767-7,04	<0,001	1,058	0,332-3,377	0,924
Invasão das vesículas seminais	6,090	3,759-9,865	<0,001	2,418	1,265-4,623	0,008
Invasão dos gânglios linfáticos‡	4,839	2,096-11,173	<0,001	1,884	0,707-5,020	0,205

RR - Risco Relativo; IC - Intervalo de Confiança; † Os valores de p estatisticamente significativos apresentam-se a negrito; ‡ A categoria de referência é: sem dissecação de gânglios linfáticos ou ausência de gânglios linfáticos positivos

Tabela III) Análise univariável e multivariável dos preditores de recorrência de cancro da próstata

Discussão

Após a PR, os médicos deparam-se com a necessidade de decidir a melhor estratégia para o seguimento do doente. Será que o doente precisa de terapia adjuvante, ou será que deve manter-se apenas em vigilância médica com medições seriadas do valor do PSA? Para responder a esta pergunta, os médicos na sua prática clínica, precisam de modelos que determinem com a maior precisão possível a probabilidade de PCaP após a PR.

Atualmente são reconhecidos como preditores de recorrência de CaP o valor do PSA pré-operatório, o número de meses livres de doença, a soma de Gleason, a presença de extensão extracapsular, margens cirúrgicas positivas, a presença envolvimento das vesículas seminais e dos gânglios linfáticos regionais³⁴.

No entanto, até ao momento, nenhum modelo prediz com perfeição o risco de PCaP¹⁹. Assim, a incorporação de novos marcadores pode aumentar potencialmente a capacidade preditiva dos modelos²². A obesidade tem sido investigada como uma nova variável potencialmente preditiva de progressão de CaP^{12,18}.

Ganesh *et al.*¹⁶ e Rodríguez *et al.*¹⁸ identificaram a obesidade como fator de risco para o desenvolvimento de CaP. Hernandez *et al.*¹⁷ investigaram a relação entre o IMC e o risco de CaP numa coorte multiétnica e concluíram que o aumento do IMC entre a maioridade precoce e tardia, influencia o desenvolvimento de cancro da próstata.

Freedland *et al.*²⁶ constataram que a obesidade se associa a maior RB e a características patológicas adversas, nomeadamente a um estadio patológico superior, a margens cirúrgicas positivas, a extensão extraprostática e envolvimento dos gânglios linfáticos. Também Amling *et al.*⁹ e Motamedina *et al.*²³ reportaram que um IMC superior se encontra associado a doença mais agressiva aquando do diagnóstico e a maior taxa de RB após PR. Vários estudos obtiveram resultados semelhantes^{20,21-23,25}.

Anderson *et al.*¹² estudaram uma população de 135.006 homens durante 20 anos e constataram que a obesidade se encontrava associada a maior risco de desenvolvimento de CaP e de mortalidade pela doença. Também Rodríguez *et al.*³⁵ constataram que a obesidade aumenta o risco de morte por CaP.

Contudo, não existe atualmente consenso acerca do efeito da obesidade no CaP. A maioria dos estudos realizados nos E.U.A. indica associação^{8,9,13,15,19-24} enquanto na Europa, a associação parece ser mínima ou inexistente^{26-29,36}. Assim, o presente estudo pretendeu aferir o impacto da obesidade no cancro da próstata numa população de doentes portugueses.

Os resultados deste estudo são consistentes com outros estudos realizados nos E.U.A. nos quais o IMC se associa a doença clinicamente mais agressiva^{8,9,13,15,19-24} aquando da PR. Demonstrou-se que a obesidade se associa a CaP mais agressivo com margens cirúrgicas positivas ($p < 0,001$), doença não limitada à próstata ($p < 0,001$), extensão extracapsular ($p < 0,001$) e invasão das vesículas seminais ($p = 0,001$). Adicionalmente, um $IMC < 25 \text{Kg/m}^2$ associava-se a doença menos agressiva, com uma soma de Gleason inferior ($p = 0,0017$), margens cirúrgicas negativas ($p < 0,001$) e doença limitada à próstata ($p < 0,001$).

Confirmou-se que o aumento do IMC predispõe a maiores taxas de PCaP^{20,21-23,25}. Na análise univariável a obesidade encontrava-se associada a maior risco de PCaP ($p < 0,001$). Após ajuste do modelo preditivo à idade e aos fatores patológicos, apenas a obesidade ($p = 0,04$), as margens cirúrgicas positivas ($p < 0,001$) e a invasão das vesículas seminais ($p = 0,008$) se mantiveram fatores prognósticos de PCaP. Os doentes obesos apresentavam um risco duas vezes superior de PCaP em relação aos doentes com peso normal.

A análise de Kaplan-Meier demonstrou que a probabilidade de PCaP aumenta significativamente com o aumento do IMC ($p < 0,001$). O risco de progressão de doença aos 8 anos foi de 72,83% para doentes obesos e 13,53% para doentes com peso normal. Contudo, estes valores apresentam-se sobrevalorizados, já que a maioria dos estudos semelhantes obteve valores inferiores^{19,26,21,23}. Esta sobrevalorização foi consequência da metodologia utilizada. A maioria dos doentes com margens cirúrgicas positivas e/ou invasão das vesículas seminais realizou terapia adjuvante antes da existência de recaída bioquímica, isto é, aumento do valor de PSA ($PSA > 0,2 \text{ng/ml}$). A maioria dos estudos deste tipo são prospetivos²³, nos quais um segundo tratamento só é aplicado após recorrência bioquímica. A escolha desta metodologia baseou-se no facto de ter sido realizado um estudo retrospectivo, sendo esta a metodologia frequentemente utilizada nestes casos^{25,33,37}, mas principalmente porque Kattan *et al.*³⁸ e Stephenson *et al.*³⁹ defendem que censurar ou excluir estes doentes criaria um viés para melhores resultados e que a designação de terapia adjuvante como progressão de doença avalia de forma mais precisa, a eficácia do tratamento primário.

Como referido anteriormente, vários estudos indicaram que a obesidade se encontra associada a aumento da incidência de CaP¹²⁻¹⁸, outros reportaram que origina doença mais agressiva^{8,9,13,15,19-24}, alguns demonstraram maior RB^{20,21-23,25} e por último, alguns reportaram maior risco de mortalidade por

CaP^{12,18}. Contudo, virtualmente quase todos estes estudos foram realizados nos E.U.A., onde a obesidade é mais prevalente que na Europa. Apenas alguns estudos europeus examinaram os efeitos do IMC nas características patológicas após a PR e a associação com o risco de RB. Na maioria, a associação era mínima ou inexistente^{26-29,36}.

Gallina *et al.*²⁶ e Kok *et al.*³⁶ sugeriram que o CaP de alto grau é estatisticamente mais prevalente em homens obesos. Não obstante, a adição do IMC ao modelo multivariável falhou em aumentar a precisão para CaP de alto grau. Contudo, a percentagem de obesos na amostra era de apenas 10% e 7%, respetivamente.

Alguns estudos europeus não encontraram qualquer associação entre o IMC e a agressividade das características patológicas ou o risco de recorrência bioquímica²⁷⁻²⁹.

Isto levanta a controvérsia que nos homens europeus a obesidade pode não ser um fator de risco para CaP, provavelmente devido a grandes diferenças na dieta entre homens europeus e americanos. A ingestão de gorduras dietéticas foi consistentemente associada a risco de CaP e alguns estudos sugerem que maior consumo de carne, em particular carne vermelha⁴⁰, pode promover o desenvolvimento de doença clinicamente mais agressiva.

Outra explicação possível para justificar a forte associação entre obesidade e CaP nos E.U.A., é o facto de a população americana consistir, em parte, em afro-americanos que têm maior tendência para CaP mais agressivo³³.

A tabela IV resume alguns dos principais estudos realizados na Europa e nos E.U.A.. Como se

constata, a maioria dos estudos são realizados nos E.U.A. onde é possível encontrar uma associação entre a obesidade e CaP. Verifica-se também, maior percentagem de obesos nas amostras nos estudos dos E.U.A. É possível confirmar que nos estudos europeus, a percentagem de obesos é significativamente menor e que na maioria, não é observada relação entre obesidade e CaP, à exceção do estudo de Chun *et al.*¹⁹, que entre todos os estudos europeus, é o que apresenta a maior prevalência de obesidade na população em estudo.

Adicionalmente, estudos recentes sugeriram que as medidas da distribuição da gordura corporal podem ser melhores preditores de risco de CaP e de prognóstico quando comparadas com o IMC⁴³, uma vez que o IMC é um indicador da obesidade global e não permite a distinção entre tecido adiposo e massa corporal magra. As medições da distribuição da gordura corporal permitem distinguir o tecido adiposo subcutâneo dos depósitos de tecido adiposo visceral ou simplesmente indicam a localização do tecido adiposo. Isto é particularmente importante nos doentes com mais de 75 anos, nos quais há diminuição progressiva da massa muscular. Assim, o IMC é um pobre indicador do tecido adiposo corporal⁴⁴. A medição das pregas cutâneas, do perímetro abdominal e dos rácios cintura/anca são frequentemente usadas para estimar a quantidade e localização do tecido adiposo. A Ressonância Magnética (RM) e a Tomografia Computorizada (TC) são considerados métodos mais precisos para avaliar o conteúdo de tecido adiposo visceral e subcutâneo⁴⁵. Von Hafe *et al.*⁴² examinaram a relação entre a acumulação de tecido adiposo

Estudo	Local	Percentagem de Obesos (IMC ≥ 30 Kg/m ²)	Características patológicas mais agressivas	Maior risco de RR
Amling <i>et al.</i> , 2004 ⁹	E.U.A.	19	Sim	Sim
Freedland <i>et al.</i> , 2007 ⁴¹	E.U.A.	22,4	Sim	Sim
Major <i>et al.</i> , 2011 ²²	E.U.A.	25	Sim	Sim
Freedland <i>et al.</i> , 2004 ³⁷	E.U.A.	19,4	Sim	Sim
Jayachandran <i>et al.</i> , 2010 ³³	E.U.A.	27,8	Sim	Sim
Freedland <i>et al.</i> , 2005 ³⁶	E.U.A.	19,9	Sim	Sim
Agheli <i>et al.</i> , 2006 ²¹	E.U.A.	33	Sim	Sim
Basset <i>et al.</i> , 2005 ²⁵	E.U.A.	22,3	-	Sim
Motamedina <i>et al.</i> , 2008 ²³	E.U.A.	17	Sim	Não
Siddiqui <i>et al.</i> , 2006 ²⁴	E.U.A.	23,7	Sim	Não
Roermund <i>et al.</i> , 2009 ²⁹	Europa	14	Não	Não
Pfizermaeir <i>et al.</i> , 2008 ²⁸	Europa	14	Não	Não
Isban <i>et al.</i> , 2009 ²⁷	Europa	11	Não	Não
Kok <i>et al.</i> , 2011 ³⁶	Europa	7	Sim	Não
De Nunzio <i>et al.</i> , 2011 ⁸	Europa	20	Sim	-
Chun <i>et al.</i> , 2007 ¹⁹	Europa	24,4	Sim	Sim

Tabela IV) Comparação entre estudos realizados na Europa e nos E.U.A. relativamente à agressividade das características patológicas e RB em homens obesos

visceral, medido por TC, e a incidência de CaP, num estudo caso-controlo. Descobriram que a área de gordura visceral e o rácio gordura visceral/subcutânea estão fortemente associados a aumento do risco de CaP.

Zilli *et al.*⁴³ estudaram a relação entre as características clínicas e patológicas de homens sujeitos a PR e o tecido adiposo visceral, o tecido adiposo subcutâneo, o perímetro abdominal e o IMC. Concluíram que os tecidos adiposo visceral e subcutâneo estão significativamente associados a CaP mais agressivo e maior risco de recorrência de doença, sendo que não foi encontrada qualquer associação para o IMC ou para o perímetro abdominal. Contudo, apenas 14% da amostra tinha $IMC \geq 30 \text{Kg/m}^2$.

Com base nestes resultados, o motivo pelo qual alguns estudos prévios^{27-29,36} não encontraram associação entre o IMC e agressividade dos parâmetros patológicos poderá dever-se às medidas de distribuição corporal que predizem com maior precisão, o risco de doença clinicamente mais agressiva e maior risco de PCaP, principalmente quando as amostras em estudo possuem um número reduzido de doentes com $IMC \geq 30 \text{Kg/m}^2$. Assim, o facto do presente estudo ter constatado uma forte associação entre obesidade e CaP poderá ser devido à percentagem de obesos ser relativamente alta, cerca de 22,5% da população em estudo.

Infelizmente neste estudo, não foi possível obter as medidas de distribuição do tecido corporal. São necessários mais estudos no futuro, com vista a determinar, com certeza, o tipo de medição mais apropriado.

Várias explicações foram dadas para o facto de homens obesos terem CaP mais agressivo aquando do diagnóstico e maiores taxas de RB. Freedland *et al.*¹⁴ mostraram que a obesidade aumenta o risco de diagnóstico de CaP aquando da biópsia. A biópsia prostática é geralmente solicitada por um toque rectal digital (TRD) anormal ou mais frequentemente, por um exame sanguíneo com aumento do PSA. Assim, qualquer fator que afete os valores de PSA pode alterar significativamente a capacidade de detetar CaP. Alguns estudos demonstraram que o valor de PSA diminui linearmente com o aumento do IMC⁴⁶. Uma razão poderá ser a hemodiluição, porque um IMC elevado está associado a um maior volume plasmático⁴⁷. Adicionalmente, o TRD é mais difícil de realizar nos homens obesos¹⁵. Estas poderão ser as razões pelas quais o CaP nos homens obesos é descoberto mais tardiamente. Contudo, um estudo recente mostrou que a habilidade preditiva do PSA não é influenciada pelo IMC⁴⁸.

Outra razão apontada, advém do facto de homens obesos terem maior volume prostático²⁹. A implicação

clínica é que no momento da biópsia, é mais difícil encontrar o cancro, supondo que este exista. Todavia, alguns estudos mostram que homens obesos têm maior volume tumoral¹³, o que pode diminuir o viés aquando da biópsia.

Freedland *et al.*⁴⁹ sugeriram que a prostatectomia radical (PR) é uma técnica mais difícil de executar em homens obesos, o que origina maior taxa de margens cirúrgicas positivas e, consequentemente maior taxa de RB. Amling *et al.*⁹ reportaram maior taxa de margens cirúrgicas positivas em homens obesos e não encontraram diferença estatisticamente significativa no envolvimento extracapsular. A elevada incidência poderá ser explicada, na ausência de outras características patológicas adversas, como relacionada com margens cirúrgicas iatrogénicas, por dificuldade na técnica de recessão prostática em homens obesos. Contudo, um maior risco de RB persiste em pacientes obesos com doença confinada à próstata e margens cirúrgicas negativas³⁷, implicando que o maior risco de recaída pode não ser completamente explicado pela técnica cirúrgica.

Os processos biológicos precisos que relacionam a obesidade e o cancro da próstata são ainda desconhecidos. O tecido adiposo não se limita a armazenar energia, funcionando também como um órgão endócrino⁵⁰. A obesidade encontra-se associada a várias alterações hormonais, tais como aumento dos níveis séricos de estradiol por conversão periférica da testosterona em estradiol nos adipócitos⁵¹. Consequentemente, os elevados níveis de estradiol provocam *feedback* negativo no eixo hipófise-hipotálamo, resultando em diminuição dos níveis circulantes de testosterona livre⁵¹. A testosterona promove a diferenciação do epitélio normal da próstata, por isso, é possível que os baixos níveis de testosterona afetem a diferenciação do tumor⁵². Vários estudos descobriram que entre os pacientes com CaP, a diminuição dos níveis séricos de testosterona estava associada a tumores mais avançados e pouco diferenciado aquando do diagnóstico⁵³. Tem sido sugerido que a manutenção de níveis normais de testosterona pode prevenir o aparecimento de CaP⁵⁴, embora este seja um ponto muito controverso.

Além de alterações nos andrógenos, a obesidade está associada a um aumento dos níveis séricos de insulina⁵¹, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1)⁵⁵ e leptina⁵², e diminuição dos níveis de adiponectina⁵².

Embora existam dados conflituosos, vários estudos constataram que tanto o síndrome metabólico, o aumento dos níveis séricos de insulina, a resistência à insulina ou polimorfismos do gene da insulina se encontram associados a risco aumentado de CaP^{56,57}.

Além de insulina, alguns⁵⁸ mas nem todos os estudos⁵⁹, descobriram que a obesidade está associada a aumento da IGF-1 livre. A IGF-1 é uma potente hormona capaz de estimular o crescimento de linhas de células humanas de CaP *in vitro*⁶⁰.

Por último, o tecido adiposo produz também leptina e adiponeptina, que parecem ser capazes de modular a biologia da célula cancerígena⁶¹. Os níveis séricos de leptina aumentam proporcionalmente com o aumento da gordura visceral⁶². Pelo contrário, os níveis de adiponeptina diminuem com o aumento da gordura visceral⁶³. Os doentes com CaP de alto grau têm níveis de leptina circulantes superiores⁶⁴ e os doentes com doença menos agressiva têm níveis superiores de adiponeptina⁶⁵. Foram identificados recetores de leptina e adiponeptina nas células cancerígenas prostáticas⁶⁶. *In vitro*, a leptina e adiponeptina têm efeitos opostos nas células cancerígenas, enquanto a primeira é pro-mitótica⁶⁶, a segunda inibe a proliferação das células cancerígenas⁶⁷. É importante salientar que, simplesmente porque os doentes obesos neste estudo apresentaram maior risco de PCaP, não implica que a PR não seja uma boa opção terapêutica para doentes com IMC superior, uma vez que a obesidade se relaciona com maior risco de progressão de CaP, independentemente da técnica cirúrgica, isto é, do estado das margens cirúrgicas³⁷. Consequentemente, são necessários estudos futuros com vista a determinar o impacto da obesidade quando se opta por outras opções terapêuticas, tais como a radioterapia ou a terapia hormonal.

Apesar dos resultados obtidos, devem ser reconhecidas várias limitações ao estudo. Uma das principais é o método de recolha do IMC. Nos doentes que não possuíam registo do peso e altura pré-operatório, estes dados foram obtidos por contacto telefónico com o doente. Isto cria um viés de aferição, na medida em que o doente pode não se recordar com precisão do seu peso antes da PR. Outra limitação é que a população em estudo se encontra limitada aos homens sujeitos a PR como tratamento primário. Isto condiciona um potencial viés de seleção, uma vez que a população em estudo poderá não refletir o verdadeiro espectro de doentes obesos e não obesos, na medida em que alguns cirurgiões tendem a recomendar tratamento não cirúrgico em homens com obesidade moderada e severa. Isto reflete-se na população em estudo, já que apenas um doente tinha obesidade severa ($IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$). Adicionalmente, o tempo de acompanhamento foi relativamente curto. Por último, medições adicionais da distribuição do tecido adiposo corporal, tais como o perímetro abdominal, e o rácio cintura/anca não estavam disponíveis e deveriam ser utilizadas em estudos futuros.

Apesar das limitações apresentadas, este estudo foi o primeiro estudo clínico português a relacionar o impacto da obesidade no CaP. Os resultados obtidos contrapõem o que se pensava. É possível concluir que o tecido adiposo corporal é um fator de risco de agressividade e recorrência de cancro da próstata, independentemente das características da população em estudo. Assim, o facto de os estudos europeus aparentemente, não apresentarem associação entre obesidade e CaP, não poderá ser explicado apenas pelo facto de a obesidade não ser um fator de risco na população europeia, ou pelo maior número de afro-americanos nos E.U.A., como referido anteriormente e defendido por alguns autores^{48,58}. Parece-nos mais provável, que a ausência de associação noutros estudos europeus se deva à reduzida percentagem de obesos, sendo nestes casos, outras medidas de distribuição do tecido adiposo corporal mais adequadas⁶⁴. Uma observação notável neste estudo é a associação positiva, ainda que sem significância estatística ($p=0,117$) entre o IMC e o valor do PSA pré-operatório. Alguns estudos observaram, como referido anteriormente, uma associação inversa entre o IMC e o valor do PSA-pré-operatório^{22,23,24}, a hipótese da hemodiluição era usada como possível explicação²⁴. Contudo, esta hipótese não foi confirmada neste estudo e vários outros estudos obtiveram resultados semelhantes^{9,22,36,48}.

Conclusão

Os resultados deste estudo sugerem que a obesidade se relaciona com CaP clinicamente mais agressivo e maior risco de PCaP. Contudo, a hipótese de que a obesidade se relaciona com o CaP continua a ser uma área de interesse, apesar de ainda não existirem dados conclusivos. Assim, o IMC, o perímetro abdominal e o rácio cintura/anca deveriam ser parte da avaliação sistemática dos doentes com risco de CaP. Devido à forte associação observada na população dos E.U.A., a compreensão da relação entre CaP e obesidade nos homens europeus pode ser crítica para definir o risco para doentes obesos de diferentes países. Além disto, a análise de uma única população pode ser útil para avaliar, em estudos futuros, os possíveis fatores alimentares e biológicos responsáveis pela relação entre a composição da gordura corporal e o desenvolvimento e progressão de CaP.

São necessários mais estudos na Europa, com grandes populações de doentes, com instituições de vários países para confirmar os resultados obtidos neste estudo, e compreender como estes efeitos são mediados a nível molecular.

Agradecimentos

A autora agradece ao Prof. Dr. Estevão Lima, Assistente Graduado de Urologia do Hospital de Braga e Professor Auxiliar da Escola de Ciências da Saúde, por toda a orientação que permitiu a realização deste estudo; ao Dr. Carlos Oliveira, Interno Complementar de Urologia do Serviço de Urologia do Hospital de Braga, pela sua disponibilidade e cedência de informação; ao Prof. Dr. Michael Kattan pela sua disponibilidade em esclarecer-lhe dúvidas.

Por último, os autores agradecem a todos os doentes, em particular aos que aceitaram participar no estudo, sem os quais a sua realização seria impossível.

Bibliografia

- Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA* 1999; 282(16):1530-8.
- Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:200
- Rapp K, Schroeder J, Klenk J, et al. Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria. *Br J Cancer* 2005;93(9):1062-7
- American Cancer Society. *Cancer facts & figures 2010*. Atlanta: American Cancer Society, 2010:23-4.
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3):581-92.
- Nunes P, Pimentel FL, Pina F, Rolo F. Registo Nacional de Cancro da Próstata, em Portugal - ReNaCaP. *Acta Urológica* 2010;3:39-45.
- Pinheiro PS, Tyczyński JE, Bray F, Amado J, Matos E, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in Portugal. *Eur J Cancer* 2003;39(17): 2507-20.
- De Nunzio C, Freedland SJ, Miano L, Finazzi Agrò E, Bañez L, Tubaro A. The uncertain relationship between obesity and prostate cancer: an Italian biopsy cohort analysis. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(12):1025-9.
- Amling CL, Riffenburgh RH, Sun L, et al. Pathologic variables and recurrence rates as related to obesity and race in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2004;22(3):439-45.
- Flegál KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288(14):1723-7.
- Instituto Nacional de Estatística. Inquérito Nacional de Saúde 2005/2006. Lisboa: INE, I.P./ INSA, I.P.,2009.
- Andersson SO, Wolk A, Bergström R, et al.. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(5):385-9.
- Freedland SJ, Bañez LL, Sun LL, Fitzsimons NJ, Moul JW. Obese men have higher-grade and larger tumors: an analysis of the duke prostate center database. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12(3):259-63.
- Freedland SJ, Wen J, Wuerstle M, et al. Obesity is a significant risk factor for prostate cancer at the time of biopsy. *Urology* 2008;72(5):1102-5.
- Freedland SJ, Terris MK, Platz EA, Presti JC Jr. Body mass index as a predictor of prostate cancer: development versus detection on biopsy. *Urology* 2005;66(1):108-13.
- Ganesh B, Saoba SL, Sarade MN, Pinjari SV. Risk factors for prostate cancer: An hospital-based case-control study from Mumbai, India. *Indian J Urol* 2011;27(3):345-50.
- Hernandez BY, Park SY, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Relationship of body mass, height, and weight gain to prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(9):2413-21.
- Rodríguez C, Freedland SJ, Deka A, et al. 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.
- Chun FK, Briganti A, Graefen M, et al. Body mass index does not improve the ability to predict biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur J Cancer* 2007;43(2):375-82.
- Freedland SJ, Grubb KA, Yiu SK, et al. Obesity and risk of biochemical progression following radical prostatectomy at a tertiary care referral center. *J Urol* 2005;174(3):919-22.
- Magheli A, Rais-Bahrami S, Trock BJ, et al. Impact of body mass index on biochemical recurrence rates after radical prostatectomy: an analysis utilizing propensity score matching. *Urology* 2008;72(6):1246-51.
- Major JM, Klonoff-Cohen HS, Pierce JP, et al. Prostate cancer postoperative nomogram scores and obesity. *PLoS One* 2011;6(2):e17382.
- Motamedinia P, Korets R, Spencer BA, Benson MC, McKiernan JM. Body mass index trends and role of obesity in predicting outcome after radical prostatectomy. *Urology* 2008;72(5):1106-10.

24. Siddiqui SA, Inman BA, Sengupta S, et al. Obesity and survival after radical prostatectomy: A 10-year prospective cohort study. *Cancer* 2006;107(3):521-9.
25. Bassett WW, Cooperberg MR, Sadetsky N, et al. Impact of obesity on prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE. *Urology*. 2005;66(5):1060-5.
26. Gallina A, Karakiewicz PI, Hutterer GC, et al. Obesity does not predispose to more aggressive prostate cancer either at biopsy or radical prostatectomy in European men. *Int J Cancer* 2007;121(4):791-5.
27. Isbarn H, Jeldres C, Budäus L, et al. Effect of body mass index on histopathologic parameters: results of large European contemporary consecutive open radical prostatectomy series. *Urology* 2009;73(3):615-9.
28. Pfitzenmaier J, Pritsch M, Haferkamp A, et al. Is the body mass index predictor of adverse outcome in prostate cancer after radical prostatectomy in a mid-European study population? *BJU Int* 2009;103(7):877-82.
29. van Roermund JG, Kok DE, Wildhagen MF, et al. Body mass index as a prognostic marker for biochemical recurrence in Dutch men treated with radical prostatectomy. *BJU Int* 2009;104(3):321-5.
30. Ribeiro R, Lopes C, Medeiros R. The link between obesity and prostate cancer: the leptin pathway and therapeutic perspectives. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9(1):19-24
31. Oliveira AG. *Bioestatística, Epidemiologia e Investigação*. 1ª ed. Lisboa: Lidel, 2009:77-102.
32. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452.
33. Jayachandran J, Bañez LL, Aronson WJ, et al. Obesity as a predictor of adverse outcome across black and white race: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) Database. *Cancer* 2009; 115(22):5263-71.
34. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7005-12.
35. Rodríguez C, Patel AV, Calle EE, Jacobs EJ, Chao A, Thun MJ. Body mass index, height, and prostate cancer mortality in two large cohorts of adult men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(4):345-53.
36. Kok DEG, van Roermund JGH, Aben KK, et al. Body mass index is not a predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy in Dutch men diagnosed with prostate cancer. *World J Urol* 2011; 29:695-701.
37. Freedland SJ, Terris MK, Presti JC Jr, et al. Obesity and biochemical outcome following radical prostatectomy for organ confined disease with negative surgical margins. *J Urol* 2004;172(2):520-4.
38. Kattan MW, Scardino PT. Prediction of progression: nomograms of clinical utility. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(2):90-6.
39. Eggner SE, Vickers AJ, Serio AM, et al. Comparison of models to predict clinical failure after radical prostatectomy. *Cancer* 2009;115(2):303-10.
40. Dagnelie PC, Schuurman AG, Goldbohm RA, Van den Brandt PA. Diet, anthropometric measures and prostate cancer risk: a review of prospective cohort and intervention studies. *BJU Int* 2004;93(8):1139-50.
41. Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, et al. Impact of obesity on biochemical control after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: a report by the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database study group. *J Clin Oncol* 2004;22(3):446-53.
42. von Hafe P, Pina F, Pérez A, Tavares M, Barros H. Visceral fat accumulation as a risk factor for prostate cancer. *Obes Res* 2004;12(12):1930-5.
43. Zilli T, Chagnon M, Van Nguyen T, et al. Influence of abdominal adiposity, waist circumference, and body mass index on clinical and pathologic findings in patients treated with radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2010;116(24):5650-8.
44. Price GM, Uauy R, Breeze E, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *Am J Clin Nutr* 2006 Aug;84(2):449-60.
45. van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17:187-96.
46. Kim JM, Song PH, Kim HT, Moon KH. Effect of obesity on prostate-specific antigen, prostate volume, and international prostate symptom score in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2011;52(6):401-5.
47. Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *JAMA* 2007;298 (19):2275-80.
48. Mitchell CR, Umbreit EC, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Karnes RJ. Does body mass index "dilute" the predictive property of prostate-specific antigen for tumor volume at radical prostatectomy? *Urology* 2011;78(4):868-72.
49. Freedland SJ, Grubb KA, Yiu SK, et al. Obesity and capsular incision at the time of open

- retropubic radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 174(5):1798-801.
- ⁵⁰Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance - the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;345(18):1345-6.
- ⁵¹Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4(8):579-91.
- ⁵²Buschemeyer WC, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. *Eur Urol* 2007;52(2):331-43.
- ⁵³Schatzl G, Madersbacher S, Thurnher T, et al. High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate* 2001;47(1):52-8.
- ⁵⁴Algarté-Génin M, Cussenot O, Costa P. Prevention of prostate cancer by androgens: experimental paradox or clinical reality. *Eur Urol* 2004; 46(3):285-94;discussion 294-5.
- ⁵⁵Nam SY, Lee EJ, Kim KR, et al. Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(5):355-9.
- ⁵⁶Tande AJ, Platz EA, Folsom AR. The metabolic syndrome is associated with reduced risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2006;164(11): 1094-102.
- ⁵⁷Pelucchi C, Serraino D, Negri E, et al. The metabolic syndrome and risk of prostate cancer in Italy. *Ann Epidemiol* 2011;21(11):835-41.
- ⁵⁸Kaaks R, Lukanova A, Sommersberg B. Plasma androgens, IGF-1, body size, and prostate cancer risk: a synthetic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2000;3(3):157-172.
- ⁵⁹Holmes MD, Pollak MN, Hankinson SE. Lifestyle correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:862-7.
- ⁶⁰Iwamura M, Sluss PM, Casamento JB, Cockett AT. Insulin-like growth factor I: action and receptor characterization in human prostate cancer cell lines. *Prostate* 1993;22(3):243-52.
- ⁶¹Baillargeon J, Rose DP. Obesity, adipokines, and prostate cancer (review). *Int J Oncol.* 2006; 28(3):737-45.
- ⁶²Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334(5):292-5.
- ⁶³Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257(1):79-83.
- ⁶⁴Chang S, Hursting SD, Contois JH, et al. Leptin and prostate cancer. *Prostate* 2001;46(1):62-7.
- ⁶⁵Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, Sonmez A, Kilic S, Bedir S. Prostate cancer and adiponectin. *Urology* 2005;65(6):1168-72.
- ⁶⁶Onuma M, Bub JD, Rummel TL, Iwamoto Y. Prostate cancer cell-adipocyte interaction: leptin mediates androgen-independent prostate cancer cell proliferation through c-Jun NH2-terminal kinase. *J Biol Chem* 2003;278(43):42660-7.
- ⁶⁷Bub JD, Miyazaki T, Iwamoto Y. Adiponectin as a growth inhibitor in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;340(4):1158-66.