

Obezita a její vliv na karcinom prostaty

Obesity and risk of prostate cancer

Igor Hartmann, Milan Král, Šárka Kudláčková

Urologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Došlo: 20. 2. 2023

Přijato: 14. 3. 2023

Korespondující autor:

MUDr. Šárka Kudláčková, Ph.D.

Urologická klinika FN Olomouc

Zdravotníků 7

779 00 Olomouc

e-mail: kudlacks@seznam.cz

Prohlášení o podpoře: Nezávislý článek.

Střet zájmů: Žádný.

Hlavní stanovisko práce: Obezita je i v ČR jedno z nejčastějších civilizačních onemocnění. Je spojována s agresivnějším typem karcinomu prostaty. Vyhodnotili jsme soubor pacientů, kteří podstoupili radikální prostatektomii. V daném souboru mělo 86 % pacientů nadváhu či bylo obézních, a přesto jsme neprokázali očekávaný vyšší výskyt agresivnějšího karcinomu prostaty.

Major statement: Obesity is one of the most common diseases of civilization in the Czech Republic. It is associated with a more aggressive type of prostate cancer. We evaluated a group of patients who underwent radical prostatectomy. 86 % were overweight or obese, and yet we didn't demonstrate the expected higher incidence of more aggressive prostate cancer.

ABSTRAKT

Hartmann I, Král M, Kudláčková Š. Obezita a její vliv na karcinom prostaty.

Cíl: Obezita jako jedno z nejčastějších civilizačních onemocnění má obrovský vliv na celkový zdravotní stav populace. Zvýšená morbidita a mortalita obézních pacientů je dána obezitou samotnou a dále pak také zvýšeným výskytem onemocnění, které nejsou s obezitou spjaty přímočaře, a přesto je jejich výskyt u obézních častější. Naším cílem bylo prokázat tuto souvislost u obézních pacientů s karcinomem prostaty (KP), což by mohlo vést k úpravě doporučení ohledně časně diagnostiky KP.

Soubor a metody: Vyhodnotili jsme soubor 200 pacientů, kteří u nás v období 12/2017 až 4/2019 podstoupili robotickou radikální prostatektomii pro biopsicky potvrzený karcinom prostaty. U těchto pacientů byl vyhodnocen věk, předoperační PSA (prostatický specifický antigen), objem prostaty, BMI (body mass index), pozitivní rodinná anamnéza, pooperační stadium dle TNM klasifikace a rizikovitost karcinomu prostaty dle ISUP (International Society of Urological Pathology) grade group.

Výsledky: V našem souboru bylo 34 % pacientů s nadváhou (BMI 25–30) a 52 % pacientů obézních (BMI > 30). U pacientů s BMI nad 30 je objem prostaty statisticky významně větší než u skupiny s BMI pod 30 ($p = 0,034$). Nepotvrdili jsme vztah mezi hodnotou BMI a hladinou PSA ($p = 0,944$). Dále jsme hodnotili vztah mezi BMI a agresivitou karcinomu. Neprokázali jsme statisticky signifi-

kantní rozdíl ($p = 0,995$) mezi BMI a agresivitou karcinomu prostaty. Při hodnocení pooperačního stagingu byl častější klinicky pokročilý KP (pT3) stadium u pacientů s BMI nad 30 ($p = 0,100$).

Závěr: Ačkoliv v České republice je procento obézních pacientů nemalé, nepotvrdili jsme jasnou souvislost mezi agresivním karcinomem prostaty a obezitou.

KLÍČOVÁ SLOVA

Obezita, nadváha, agresivní karcinom prostaty, radikální prostatektomie.

SUMMARY

Hartmann I, Král M, Kudláčková Š. Obesity and risk of prostate cancer.

Aim: Obesity, as one of the most common diseases of civilization, which has a huge impact on the overall health status of the population. The increased morbidity and mortality of obese patients is due to obesity itself and also due to the increased incidence of diseases that are not directly related to obesity, and yet their occurrence is more frequent in obese patients. Our aim was to demonstrate this association in obese patients with prostate cancer, which could lead to the modification of recommendations regarding the early diagnosis of prostate cancer.

Material and methods: we evaluated a set of 200 patients who underwent robotic radical prostatectomy for prostate cancer between December 2017 and April 2019. Age, preoperative PSA (prostatic specific antigen), prostate volume, BMI (Body Mass Index), positive family history, postoperative stage according to TNM classification, and risk of aggressive prostate cancer according to ISUP (International Society of Urological pathology) grade group were evaluated in these patients.

Results: In our group, 34 % of patients were overweight (BMI 25–30) and 52 % of patients were obese (BMI > 30). In patients with BMI over 30, the volume of the prostate was statistically significantly greater than in the group with BMI < 30 ($p = 0,034$). We didn't confirm the relationship between BMI and PSA level ($p = 0,944$). Furthermore, we evaluated the relationship between BMI and cancer aggressive-

ness. We didn't confirm a statistically significant difference ($p = 0,995$) between BMI and aggressive prostate cancer. When evaluating postoperative staging, locally advanced prostate carcinoma (pT3 stage) was more common in patients with a BMI over 30 ($p = 0,100$).

Conclusion: Although the percentage of obese patients in the Czech Republic is considerable, we didn't confirm a clear connection between aggressive prostate cancer and obesity.

KEY WORDS

Obesity, overweight, aggressive prostate cancer, radical prostatectomy.

.....

ÚVOD

Odhaduje se, že cca 30 % populace v USA je obézní. V České republice je udáváno obézních kolem 20 % mužů a 18 % žen (1). Obezita je svázána s řadou nádorových onemocnění např. kolorektálního karcinomu nebo nádoru prsu žen po menopauze. Vztah mezi obezitou a karcinomem prostaty (KP) je méně jasný (2). Ačkoliv mnoho studií potvrdilo, že zvýšený BMI je spojen s vysoce rizikovým KP, jiné toto nepotvrdily či poukázaly spíše na inverzní vztah. Ve studiích, kdy byl prokázán inverzní vztah, bylo poukazováno na větší objem prostaty u obézních mužů a z toho plynoucí obtížnější diagnostiku karcinomu (3–6). Mezi rizikové faktory KP patří rodinná anamnéza, záněty a infekce, sexuální aktivita/sexuálně přenosné choroby, kouření, dietní zvyklosti, a s tím související obezita. Normální hodnota BMI se pohybuje od 18,5 do 25. Nad 25 mluvíme o nadváze a nad 30 pak o obezitě. Při hodnotě 35 a víc pak již jde o obezitu morbidní. Jako příčiny obezity jsou uváděny až v 60 % genetické dispozice, dále pak nepoměr mezi příjmem a výdejem kalorií, hormonální a metabolické vlivy. Výsledky uváděných souvislostí mezi obezitou a KP jsou závislé na dvou skupinách vlivů. Za prvé se jedná o vlivy, které při obezitě ovlivňují diagnostiku tzv. detekční bias. Sem patří PSA hemodiluce ve

větším objemu plazmy, prostata s větším objemem, obtížnější digitální rektální vyšetření, což vše vede k nižší detekci karcinomu při biopsii (7). Zde pak může dojít k prodlevě v diagnostice karcinomu. Za druhé jsou zde faktory ovlivňující přímo metabolismus jako hyperinzulinemie, zvýšené množství cirkulujících růstových faktorů, konverze testosteronu na estrogény probíhající v tukové tkáni, vysoká hladina leptinu, která následně vede k chronickým zánětlivým procesům (Obr. 1). Všechny tyto faktory pak mohou vyústit ve vznik agresivnějšího KP (8).

CÍL PRÁCE

Vzhledem k rozporupným výsledkům týkajících se vlivu obezity na agresivitu KP bylo naším cílem vyhodnotit tyto vlivy v souboru pacientů z České republiky, která se řadí mezi ekonomicky vyspělé země s odpovídajícími dietními zvyklostmi. Výskyt obezity však v populaci mužů nad 40 let, kterých se KP týká, u nás stále nedosahuje alarmujících čísel vyskytujících se v USA. V souhrnu lze z posledních studií říci, že u obézních mužů bylo přítomno méně lokalizovaných onemocnění a více lokálně pokro-

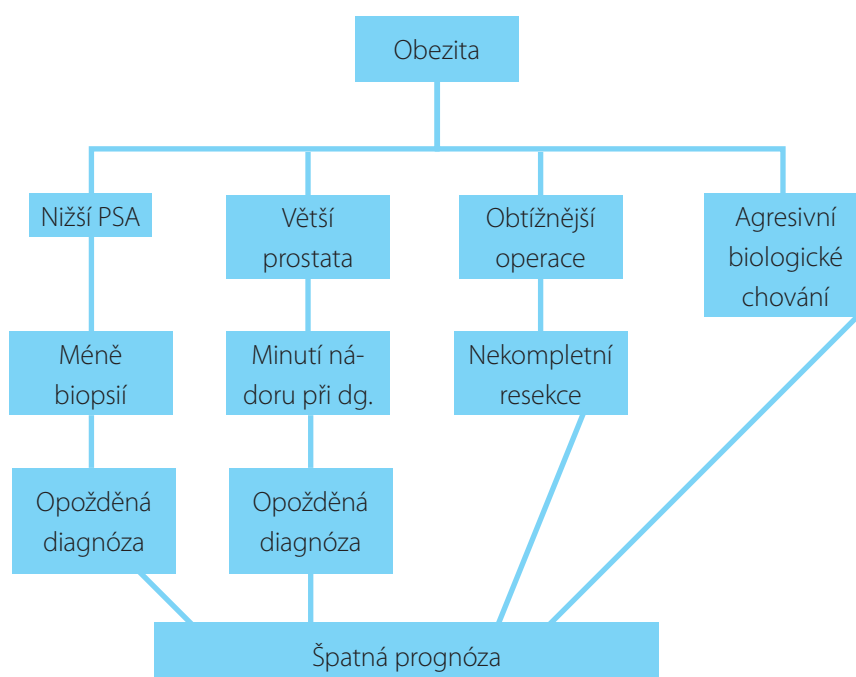
čilých onemocnění s vyšším stupněm dle ISUP (7). Část těchto výsledků je ale na vrub „detekční bias“ tj. u obézních mužů se vzhledem k jejich konstituci předpokládá obtížnější diagnostika (při digitálním rektálním vyšetření), je také uváděn větší objem prostaty jako důvod nezachycení karcinomu v biopsii a třeba i „naředění“ PSA v séru pacientů, neboť obéznější pacienti mají větší objem krve. Nicméně tyto skutečnosti nevysvětlí všechny epidemiologické možnosti vztahu mezi obezitou a KP (7, 9). Zejména jsme se soustředili na tvrzení, že u obézních pacientů je vyšší riziko agresivního KP. Pokud bychom toto tvrzení potvrdili, pak by bylo vhodné, stejně jako u karcinomu prsu, v rámci časné diagnostiky a edukace se soustředit nejen na věk a pozitivní rodinnou anamnézu, ale také na hmotnost pacienta.

SOUBOR A METODY

Retrospektivně jsme vyhodnotili soubor 200 pacientů, kteří v období 12/2017 až 4/2019 podstoupili na našem pracovišti robotickou radikální prostatektomii pro biopsicky potvrzený KP. U těchto pa-

Obr. 1. Hypotéza vzniku agresivnějšího karcinomu prostaty (převzato z Buschemeyer, 2007)

Fig. 1. Hypotheses for prostate cancer aggressiveness (according to Buschemeyer, 2007)



Tab. 1. Charakteristika souboru**Tab. 1.** File characteristics

Charakteristiky		celkem (n = 200)	BMI			
			do 25 (n = 27)	25–29 (n = 105)	nad 30 (n = 68)	p-value
Věk: medián (rozsah)		65,5 (46–78)	64 (58–77)	66 (46–78)	65 (48–78)	0,73
PSA: medián (rozsah)		6,03 (0,74–53)	41 (19–109)	41 (12–99)	48 (24–254)	0,082
Objem prostaty: medián (rozsah)		42 (12–254)	6 (2–35)	6 (1–27)	6 (0,74–53)	0,102
ISUP: n (%)	1	12 (6 %)	0 (0 %)	9 (8,5 %)	3 (4,4 %)	0,534
	2	114 (57 %)	15 (55,5 %)	63 (60 %)	36 (53 %)	
	3	51 (25,5 %)	9 (33,3 %)	21 (20 %)	21 (30,1 %)	
	4	4 (2 %)	1 (3,7 %)	2 (2 %)	1 (1,5 %)	
	5	19 (9,5 %)	2 (7,5 %)	10 (9,5 %)	7 (11 %)	
Rodinná anamnéza: n (%)	ne	179 (89,5 %)	25 (92,6 %)	92 (87,6 %)	62 (92 %)	0,764
	ano	21 (10,5 %)	2 (7,4 %)	13 (12,4 %)	6 (8,8 %)	
Pooperační staging: n (%)	pT2	142 (71 %)	21 (78 %)	78 (74,3 %)	43 (63,2 %)	0,208
	pT3	58 (29 %)	6 (22 %)	27 (25,7 %)	25 (36,8 %)	

cientů byl vyhodnocen: věk, předoperační PSA, objem prostaty, BMI, pozitivní rodinná anamnéza, pooperační stadium dle TNM klasifikace a rizikovost karcinomu prostaty dle ISUP grade group. Průměrný věk pacientů byl 65 let, průměrné PSA 8,12 ng/ml, průměrný BMI 28,43 a průměrná velikost prostaty 50 ml. Detailní charakteristika souboru je uvedena v tabulce 1. Pozitivní rodinná anamnéza byla u 10,5 % pacientů. Spojité veličiny byly analyzovány pomocí Kruskal-Wallis ANOVA testu v případě více skupin a Mann-Whitney U testu v případě dvou skupin. KATEGORIÁLNÍ data byla zpracována do kontingenčních tabulek a vyhodnocena pomocí Chí-kvadrát testu, případně Fisherova exaktního testu. K vizualizaci byly použity krabicové grafy pro spojité veličiny a sloupcové grafy pro kategoriální data. Výsledky byly zpracovány v software Statistica V.13. 4. 0.14 (Tibco Software Inc., VA, USA). Hladinu významnosti jsme stanovili pro všechny testy na 5 %.

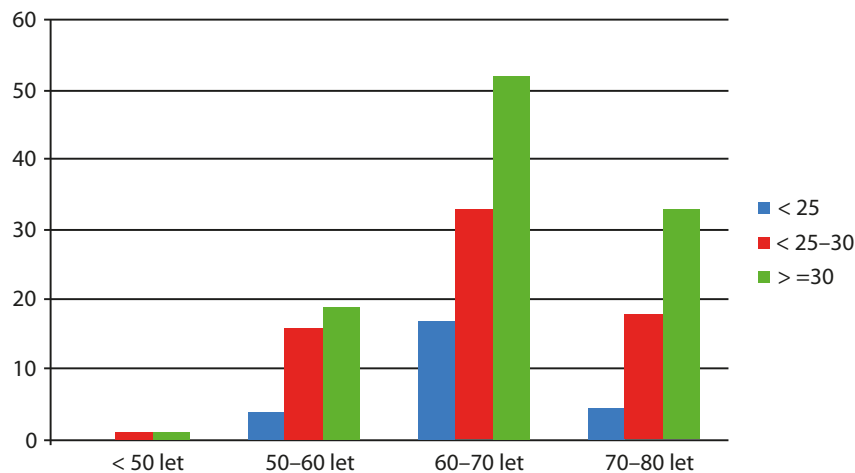
V našem souboru bylo 34 % pacientů s nadváhou a 52 % pacientů obézních (Graf 1). Pokud jsme rozdělili pacienty do skupin podle grade group (GG dle ISUP), pak BMI v jednotlivých GG bylo taktéž statisticky nesignifikantní ($p = 0,807$). U pacientů s BMI nad 30 je objem prostaty statisticky významně větší než u skupiny s BMI pod 30 ($p = 0,034$), což potvrzují publikovaná data (Graf 2). Nepotvrdili jsme vztah mezi hodnotou BMI a hladinou PSA, tj. obéznější pacienti nemají signifikantně vyšší PSA ($p = 0,944$) (Graf 3). Dále jsme hodnotili vztah mezi BMI a agresivitou karcinomu (GG). Neprokázali jsme statisticky signifikantní rozdíl ($p = 0,995$), pokud jsme hodnotili pacienty s normální váhou vs. s nadváhou či obézní. Taktéž nebyl statisticky signifikantní rozdíl ($p = 0,715$), pokud jsme zvlášť vyhodnotili jen skupinu obézní (s BMI nad 30) (Graf 4). Při hodnocení pooperačního stagingu byl častější pokročilý KP (pT3) stadium u pacientů s BMI nad 30 ($p = 0,100$).

VÝSLEDKY

Vzhledem k vzrůstající incidenci karcinomu prostaty v dekáдах jsme rozdělili pacienty do čtyř skupin od 40. roku věku. Stanovili jsme BMI pro jednotlivé dekády. Průměrné BMI v celém souboru bylo 28,43.

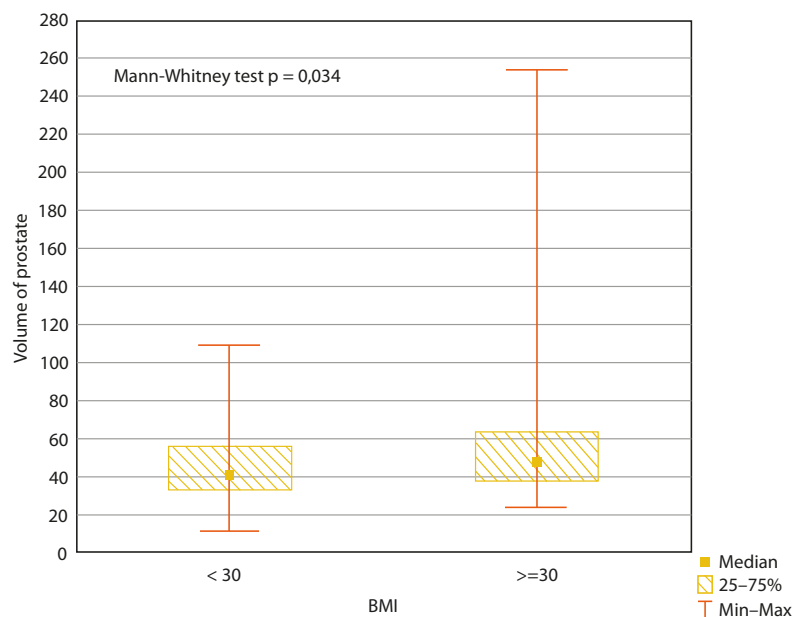
DISKUZE

Studie zabývající se závislostí obezity a karcinomu prostaty zveřejnily výsledky s odlišnými závěry. Četné studie potvrdily zvýšené riziko agresivního nádoru prostaty v souvislosti se zvý-



Graf 1. Hodnoty BMI v dekáдах věku

Graph 1. BMI value according to decade of age

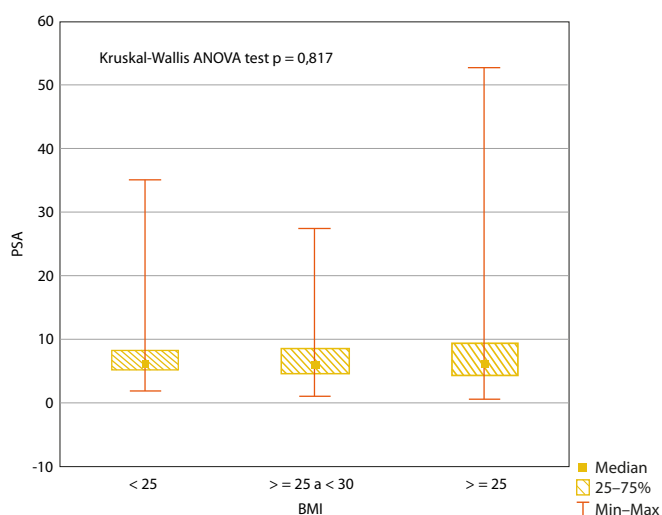


Graf 2. Vztah mezi objemem prostaty u pacientů s normální váhou či nadváhou vs. obézních pacientů s BMI nad 30

Graph 2. Relationship between prostate volume in patients with normal weight or overweight vs. obese patients with BMI over 30

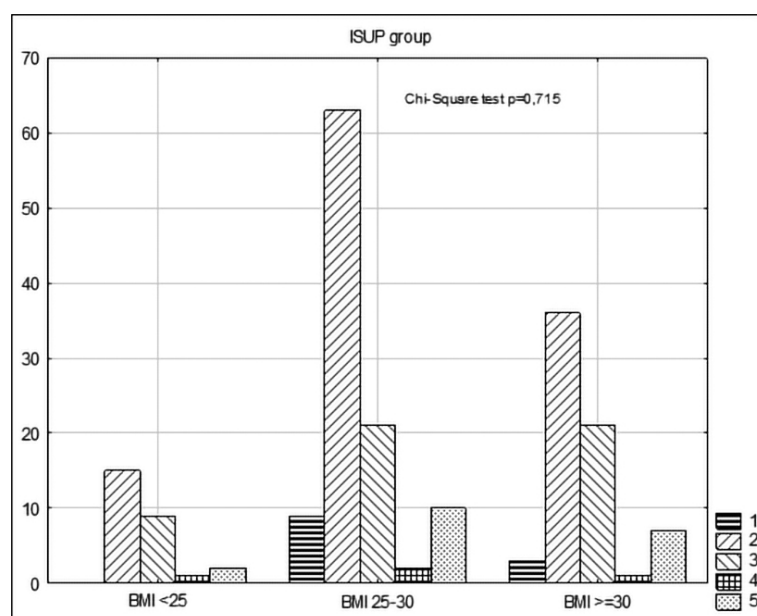
šeným BMI (10, 11). Nicméně jiné prospektivní studie tuto souvislost nepotvrdily (12, 13). V našem souboru jsme neprokázali zvýšený výskyt agresivnějších karcinomů (stratifikace dle GG) ani u pacientů s nadváhou, ani u pacientů obézních. Domníváme se, že nepotvrzení výsledků studií prováděných v USA by mohlo být na vrub

obéznější americké populace. V našem souboru však překvapivě bylo pacientů s nadváhou 34 % a obézních 52 %. Tato čísla převyšující celostátní průměr a dosahující hodnot v USA pravděpodobně odráží stravovací zvyklosti v našem regionu. Byl vyhodnocen i vztah pooperační stagingu a BMI. Zde jsme prokázali častější klinic-



Graf 3. Vztah mezi PSA a BMI u pacientů s normální váhou, nadváhou a obézních

Graph 3. Relationship between PSA and BMI in normal weight, overweight and obese patients



Graf 4. Zastoupení ISUP grade group dle hodnoty BMI

Graph 4. Frequency of ISUP grade group according to BMI

ky pokročilý KP u obézních pacientů, rozdíl však byl pouze na hranici statistické signifikantnosti (14). U pacientů s BMI nad 30 jsme prokázali signifikantně větší objem prostaty ($p = 0,034$), což je v souladu s literárně uváděnými údaji (7). V naší studii je nutno uvažovat o možné selekční bias ve smyslu indikace radikální prostatektomie. Jinými slovy, obézní pacienti jsou s více komorbiditami, a tedy mohou být častěji indikováni

spíše k radioterapii než k radikální prostatektomii. Jelikož náš soubor zahrnoval pouze pacienty po radikální prostatektomii, pak i tento faktor může vysvětlovat nepotvrzení hypotézy o častějším výskytu agresivního karcinomu u obézních pacientů. K potvrzení této domněnky bude nutné ještě vyhodnotit soubor všech pacientů s diagnostikovaným karcinomem prostaty a nejen těch, kteří podstoupili operaci.

ZÁVĚR

Ačkoliv i v České republice je procento obézních pacientů nemalé, nepotvrdili jsme jasnou souvislost mezi agresivním karcinomem prostaty a obezitou.

Přesto vzhledem ke studiím z USA a vzhledem k vzrůstajícímu počtu obézních pacientů v mladších věkových kategoriích se dá předpokládat, že dosáhneme podobných statistik jak v počtu obézních, tak i v počtu pacientů se zvýšeným BMI a agresivním KP.

LITERATURA

1. **Český statistický úřad.** Jak jsou na tom Češi s chudobou, obezitou či sportováním? At <<https://www.czso.cz/csu/stoletistatistiky/jak-jsou-na-tom-cesi-s-chudobou-obezitou-ci-sportovanim>> Přístup 4. 10. 2022.
2. **svod.cz.** Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice (2018). at <<http://www.svod.cz/?sec=aktuality>> Přístup 4. 10. 2022.
3. **Veierod MB, Laake P, Thelle DS.** Dietary fat intake and risk of prostate cancer: a prospective study of 25,708 Norwegian men. *Int J Cancer.* 1997; 73: 634–8.
4. **Engeland A, Tretli S, Bjorge T.** Height, body mass index and prostate cancer: a follow-up of 950000 Norwegianmen. *Br J Cancer.* 2003; 89: 1237–42.
5. **Andersson SO, Wolk A, Bergstrom 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: 385–9.
6. **Putnam SD, Cerhan JR, Parker AS, et al.** Lifestyle and anthropometric risk factors for prostate cancer in a cohort of Iowa men. *Ann Epidemiol.* 2000; 10: 361–9.
7. **Buschemeyer WC, Freedland SJ.** Obesity and prostate cancer: Epidemiology and Clinical Implications, *Eur Urol.* 2007; 52: 331–343.
8. **Stephenson AJ, Klein EA.** Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: *Cambell-Walsh Urology 11th edition.* Elsevier 2016.
9. **Freedland SJ, Terris MK, Platz EA, et al.** Body mass index as a predictor of prostate cancer: Development versus detection on biopsy. *Urology.* 2005; 66: 108–113.
10. **Allott EH, Masko EM, Freedland SJ.** Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol.* 2013; 63: 800–809.
11. **Fang X, Wei J, He X, et al.** Quantitative association between body mass index and the risk of cancer: a global meta-analysis of prospective cohort studies. *Int.J.Cancer.* 2018; 143: 1595–1603.
12. **Schuurman AG, Goldbohm RA, Dorant E, van den Brandt PA.** Anthropometry in relation to prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2000; 151: 541.
13. **Nilsen TI, Vatten LJ.** Anthropometry and prostate cancer risk: a prospective study of 22,248 Norwegian men. *Cancer Causes Control.* 1999; 10: 269–75.
14. **Rodriguez 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: 63–69.
15. **Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al.** The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40: 244–52.