



Revista Chilena de Nutrición

ISSN: 0716-1549

sochinut@tie.cl

Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y
Toxicología
Chile

Murray M., Nigel P.; Leighton G., Gonzalo
Relación entre el índice de masa corporal y la detección de células prostáticas en la circulación
sanguínea (CPCS) en hombres sanos: un estudio piloto.
Revista Chilena de Nutrición, vol. 34, núm. 4, diciembre, 2007, p. 0
Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46934408>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y LA DETECCIÓN DE
CÉLULAS PROSTÁTICAS EN LA CIRCULACIÓN SANGUÍNEA (CPCS) EN HOMBRES
SANOS: UN ESTUDIO PILOTO.

RELATION BETWEEN BODY MASS INDEX (BMI) AND DETECTION OF
CIRCULATING PROSTATIC CELLS IN HEALTHY MEN: A PILOT STUDY.

Nigel P. Murray M. (1), Gonzalo Leighton G. (2)

(1) Instituto Nacional de Geriatría

(2) Edificio Médico Galleno, Providencia, Santiago.

Dirigir la correspondencia a:

Dr. Nigel P. Murray

Instituto Nacional de Geriatría

José M Infante 370

Providencia

Santiago.

Fono/Fax 225 6168

E-mail: nigelpetermurray@gmail.com

Resumen:

Objetivos: La relación entre la obesidad y cáncer es controversial, diferentes estudios han dado diferentes resultados. El propósito del estudio fue determinar la presencia de CPCs en hombres sanos y sus correlaciones con el índice de masa corporal (IMC). **Método:** 110 hombres sanos y 10 mujeres participaron, cuya edad promedio fue de 64,2 años (rango de 42 a 88 años) y un antígeno prostático específico (APE) promedio de 3,92 ng/mL (0,02-40 ng/mL). Las células mononucleares fueron separadas en 4 ml por centrifugación diferencial en sangre venosa, identificadas con anticuerpos monoclonales contra APE y CD45. Células APE positivas y CD45 negativas fueron identificadas como prostáticas. **Resultados:** Un 0% de las mujeres y un 28 % de los hombres tuvieron CPCs detectadas. Los varones positivos tuvieron un IMC promedio más elevada ($p < 0,005$), y hubo una correlación entre la frecuencia de casos positivos y el IMC ($P < 0,0005$). En hombres con un APE menor que 10 ng/mL no hubo una correlación con el IMC. **Conclusiones:** La incidencia de CPCs aumenta con el IMC, apoyando la hipótesis que el cáncer prostático se asocia con la obesidad. Si los resultados son confirmados en una población mayor, la detección de CPCs será útil en la identificación precoz de pacientes con cáncer prostático, especialmente en pacientes con sobrepeso o obesidad donde el APE ha sido cuestionado.

Palabras claves: cáncer prostático, sobrepeso, obesidad, células tumorales en la circulación sanguínea.

Abstract

Objective. The association between obesity and prostatic cancer is controversial, different studies have given conflicting results. The objective of this study was to determine the presence of CPCs in healthy men and the relation with BMI (Body Mass Index). **Method:** 110 healthy men and 10 women took part in the study with an average age of 64.2 years (range 42 to 88 years) and an average PSA of 3.92 ng/mL (range 0.02-40 ng/mL). The mononuclear cells were separated using differential centrifugation and identified using monoclonal antibodies against PSA and CD45. Cells PSA positive and CD45 negative were classified as prostatic. **Results:** 0% of the women and 28% of men had CPCs detected. Positive men had an average BMI higher than negative men ($P < 0,005$) there was a correlation between the frequency of positive cases and the BMI ($p < 0,0005$). In men with a PSA of less than 10ng/ml there was no correlation with the BMI. **Conclusions:** The incidence of CPCs increases with BMI, supporting the hypothesis that prostatic cancer is associated with obesity. If the results are confirmed in a larger population, the detection of CPCs would be a powerful tool in early identification of patients with prostatic cancer, especially in overweight or obese men where the PSA has been questioned.

Key words: prostatic cancer, obesity, overweight, circulating tumour cells.

Introducción:

Los hábitos de vida poco saludables de la sociedad occidental han condicionado un ambiente favorable para que individuos genéticamente susceptibles desarrollen obesidad. Los cambios socio-económicos experimentados en Chile durante los últimos 30 años han producido, como consecuencia, cambios profundos y muy importantes en el perfil epidemiológico de la población chilena. El aumento progresivo del consumo de grasa en la dieta, como porcentaje del total de calorías ingeridas (1), el bajo consumo de frutas (2), el sedentarismo en aproximadamente 90% de la población (2,3,4) ha significado que los niveles de obesidad han aumentado en forma alarmante en Chile. La Encuesta Nacional de Salud 2003 (4) muestra que un 38% de la población tiene sobrepeso, 22% es obesa, es decir, con un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor de 30 y 1,3% tiene obesidad mórbida, lo que en total suma 61,3%.

Aunque la tasa de mortalidad general y de mortalidad por enfermedades cardiovasculares y cáncer han disminuido, las enfermedades asociadas con la dieta han aumentado progresivamente (1). Estas enfermedades incluyen la diabetes, el cáncer de mama, de próstata y de vesícula.

El cáncer prostático es la segunda causa de muerte por neoplasia en la población masculina chilena y con la transición demográfica experimentada en nuestro país la mortalidad y morbilidad causada por este cáncer aumentarán. La asociación entre la obesidad y el cáncer prostático es controversial; el IMC no afecta el valor del antígeno prostático específico (APE) en el suero o su fracción libre (5) según los resultados de un estudio de varones en Canadá, en contraste una investigación Francés mostró que hay una correlación inversa entre el APE y el IMC (6). Los hombres obesos tienen un peor pronóstico cuando el cáncer es detectado, tienen más posibilidades de una etapa más avanzada, un cáncer de alto grado, un aumento en el riesgo de una recaída y mayor mortalidad, independiente de tumores órgano confinado o márgenes de resección libres de tumor (7 - 11). En contraste el uso del APE para la detección de cáncer prostático es más frecuente en hombres obesos y en hombres más jóvenes (12), posiblemente por su interacción con la comunidad médica más frecuente. Hay un número de mecanismos posibles para explicar porque la obesidad podría promover el desarrollar del cáncer o causar una mortalidad elevada, incluyendo niveles de testosterona disminuidos, niveles de estrógenos elevadas,

aumento en el nivel de factor de crecimiento insulina tipo 1, aumento en los niveles de leptina y disminución en los niveles de adiponectin (9). Además por razones técnicas hay una disminución en la sensibilidad de detección de cáncer como consecuencia del tamaño (10), y cuarto hay a diferencia entre varones menores de 70 años y ellos mayores de 70 años (6).

Recientemente hemos descrito un nuevo método para la detección de cáncer prostático (13), complementario al APE (sérico) y basada en la detección de células prostáticas en la circulación sanguínea (CPCs) utilizando anticuerpos monoclonales para identificar las células prostáticas entre el componente de células mono-nucleares. Hay una asociación entre la presencia de las CPCs y la edad, el APE sérico y una biopsia prostática positiva para cáncer. A diferencia del examen de APE no hay un punto de corte para recomendar una biopsia prostática, permitiendo la detección de cánceres en varones con un APE normal.

Presentamos un estudio prospectivo de todos los varones enviados por su médico tratante por el nuevo examen, comparando la presencia de CPCs detectados usando anticuerpos monoclonales con el IMC en hombres sanos (sin evidencia o historia de cáncer prostático), para tratar de clarificar algunas de las controversias mencionadas anteriormente.

Pacientes y Método:

Se incluyeron todos los hombres sanos mayores de 50 años y mayores de 40 años que tuvieron un pariente con cáncer prostático (CaP) atendidos en un Centro Médico y enviados para un APE sérico entre enero de 2006 y mayo de 2006. Los criterios de exclusión fueron, 1) hombres con CaP con o sin tratamiento, sin autorización por escrito. Los criterios de inclusión fueron, hombres sin evidencia o historia de cáncer prostático, sin o con resección prostática por hiperplasia benigna, autorización por escrito, mayores de 50 años sin historia familiar de CaP o mayores de 40 años con historia familiar de CaP, además 10 mujeres participaron como controles.

Para cada paciente se registraron los siguientes datos; edad, APE sérico total, operación prostática previa, diagnóstico, peso y talla. Después de una autorización por escrito una muestra de 4 mL de sangre venosa fue obtenida de la vena cubital usando un aguja de 21G y colectada en un tubo con EDTA (Beckinson-Vacutainer®).

a) separación de las células mono-nucleares:

4 mL de sangre venosa fueron extendidos en 4 mL de Histopaque 1.077® (Sigma-Aldrich) a temperatura ambiente y centrifugada a 400 g durante 30 minutos. Después de la centrifugación la capa superior hasta 5 mm de la zona opaca fue aspirada y desechada. La zona opaca fue transferida a un tubo limpio y 8 mL de solución salina tamponada con fosfato pH 7,4 (PBS). Fue añadida y mezclada por aspiración suave.

Fue centrifugado a 250 g durante 10 minutos y el centrifugado de las células formada fue lavado con PBS 2 veces más y finalmente re-suspendido en 100 Φ 1 de plasma autólogo. 25 Φ 1 de la suspensión fue usado para preparar cada frotis (porta-objetos sialinizado-DAKO, EEUU). Los frotis fueron secados en aire y fijados en una solución de 70 % etanol, 5% de formol y 25% de PBS por 5 minutos. Finalmente fueron lavados con PBS.

b) inmunocitoquímica:

Se utilizaron anticuerpos monoclonales contra el APE, clon 28A4 (Novocastro Laboratory, Reino Unido) en una concentración de 2,5 Φ g/mL para detectar células prostáticas. La reacción se desarrolló con un sistema de detección basada en fosfatasa alcalina-antifosfatasa alcalina (Histostain LAB-SA, Zymed, EEUU) con rojo rápido como cromógeno (según las instrucciones del fabricante). La identificación de células positivas fue según los criterios de ISHAGE de 1994 y 1999 (14,15). Para permitir la identificación rápida de células positivas no hubo una contra-tinción con hematoxilina de Mayer.

Muestras positivas para APE tuvieron una segunda etapa de procesamiento para la detección de CD45 (antígeno pan-leucocito) clon 2B11 + PD7/26 (DAKO, EEUU). No hubo una etapa de recuperación de antígeno después de consultar con DAKO para prevenir la destrucción del extendido. La reacción se desarrolló con un sistema de detección basada en peroxidasa (DAKO, EEUU) con DAB como cromógeno.

La definición de una CPC fue basada en los siguientes criterios, la presencia de un núcleo, expresión de APE, negativa para CD45 y la morfología de la célula.

c) Análisis estadístico:

Se usaron las estadísticas descriptivas para las variables demográficas, la prueba de T para la comparación de promedios, la prueba de Chi-cuadrado y de Fisher para las diferencias en las frecuencias de células positivas entre los diferentes subgrupos de pacientes. Se consideró un error alfa de 0,05, un error beta de 0,20 y $p < 0,05$ como significativo. El programa EpiInfo para Windows 98 fue usado, todas las pruebas fueron de dos colas.

d) Consideraciones éticas: el estudio estuvo dirigido en completa conformidad de los principios de la declaración de Helsinki (como las modificaciones de Tokio, Venecia y Hong Kong) y el grupo de trabajo ministerial ad hoc (Departamento de Programas de las Personas, MINSAL).

Resultados:

De 115 sujetos, 110 autorizaron su participación en el estudio con una edad promedio de 64,2 (+/-DE 11,59) años rango de 42 a 88 años. De los 110 varones, hubo 5 a los que les faltó el IMC y fueron excluidos del análisis.

1) Distribución según el IMC:

De los 105 hombres 56 fueron de peso normal o de bajo peso (53%), 44 (42%) tuvieron sobrepeso y 5 (5%) obesos.

2) Comparación entre el IMC y la edad (Tabla 1):

Utilizando bandas de 10 años por los diferentes grupos, no hubo diferencias entre el IMC promedio y la edad.

Tabla 1: Comparación entre el IMC y la edad.

| | < 55 años | 55-65 años | 66-75 años | > 75 años |
|--------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Nº pacientes | 26 | 29 | 31 | 19 |
| IMC promedio | 23,2 kg/m ² | 25,3 kg/m ² | 24,4 kg/m ² | 26,9 kg/m ² |
| Rango IMC | 20,5-28,7 | 18,1-39,2 | 18,5-28,0 | 18,6-32,5 |
| Student T | | NS | NS | NS |

Utilizando la prueba Student T

NS = no significativa.

3) La comparación entre el IMC y el APE (sérico) (tabla 2):

Los hombres se dividieron en 4 grupos según el valor del APE sérico; < 2,0 ng/mL, 2- <4 ng/mL, 4-10 ng/mL y >10 ng/mL, correspondiendo a 2 grupos con un valor normal (<4 ng/mL) y 2 grupos con un valor anormal (> 4,0 ng/mL). Los hombres con un APE sérico mayor de 10 ng/mL tuvieron un IMC promedio mayor que los con un APE normal; los hombres con un APE en el rango de 4-10ng/mL (considerado anormal) no tuvieron un IMC promedio diferente.

Tabla 2: Comparación entre el APE sérico y el IMC.

APE sérico (ng/mL)

| | < 2,0 | 2,0- < 4,0 | 4-10 | >10 |
|--------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Nº pacientes | 56 | 18 | 22 | 10 |
| IMC promedio | 24,2 kg/m ² | 24,7 kg/m ² | 24,5 kg/m ² | 27,9 kg/m ² |
| rango | 18,5-39,2 | 20,5-31,6 | 18,6-28,7 | 25,2-31,6 |
| P = | | NS | NS | <0,005 |

Utilizando la prueba de Student T

NS = no significativa.

4) Comparación entre el IMC y la presencia de CPCs en la sangre venosa.

De los 105 varones 33 (31,4%) fueron positivos para CPCs, el grupo de hombres positivos tuvieron un IMC promedio significativamente mayor que el grupo negativo; 27,7 kg/m² (+/- DE 2,58 rango 21,8-32,5) contra 23,74 kg/m² (+/- DE 3,15 rango 18,1-39,5) respectivamente (p<0,005 prueba de Student T). Los pacientes se dividieron en 3 grupos según el IMC, =24,9 kg/m² (normal y bajo peso), entre 25 y 29,9 kg/m² (sobrepeso) y =30 kg/m² (obeso) y las frecuencias de pacientes CPC positivos calculado (ver tabla 3).

Tabla 3: Frecuencia de pacientes positivos para CPCs según el IMC.

| | IMC =24,9 | IMC 25-29,9 | IMC = 30 | Total |
|----------|------------|-------------|-----------|-------------|
| Positivo | 7 | 23 | 3 | 33 |
| Negativo | 49 | 21 | 2 | 72 |
| Total | 56 (12,5%) | 44 (52,2%) | 5 (60,0%) | 105 (31,4%) |
| | | P 0,0005 | P<0,05 | |

Utilizando la prueba Chi-cuadrado con 1 grado de libertad.

La frecuencia de pacientes positivos aumentó significativamente con el IMC, pero no hubo una diferencia entre los grupos con sobrepeso y obesos, probablemente como consecuencia del pequeño número de pacientes obesos.

Discusión:

El examen del APE sérico ha revolucionado la detección de CaP precoz, pero el porcentaje de biopsias negativas en varones con un APE elevado como la definición del límite menor del APE son temas de preocupación (16). Actualmente entre un 25-30% de los casos de cáncer prostático son detectados con un valor sérico del APE entre 2,5 y 4,0 ng/mL, considerado como normal, y la mayoría son clínicamente significativos (17). Como

consecuencia la asociación entre la obesidad y la presencia de cáncer prostático utilizando el APE sérico como marcador puede ser de baja sensibilidad y/o especificidad y no demuestra una verdadera relación entre la obesidad y cáncer prostático. El uso de la inmunocitoquímica podrá evitar la variación en APE sensibilidad en hombres obesos.

La detección de células prostáticas en muestras de sangre por métodos de inmunocitoquímica podría tener beneficios en el diagnóstico molecular y en el pronóstico del cáncer prostático (18). Aún la detección de CPCs es controversial y su papel en el desarrollo de metástasis no es claro; los resultados demuestran que puede tener utilidad en el manejo de cáncer prostático. CPCs son detectadas en 30% de pacientes en etapa A y 40% en etapa B (19). Hay una correlación entre la presencia de las CPCs con los factores de pronóstico establecidos, la etapa y el puntaje de Gleason (19). En hombres aparentemente sanos, CPCs fueron detectadas en 28% de los casos, hubo una asociación con el APE sérico, la edad y probablemente más importante con los resultados de la biopsia prostática (13). Por lo tanto, sí hay una relación entre la obesidad y el cáncer prostático el uso de la detección de CPCs puede ser un mejor marcador para investigarla. Hemos demostrado que hay una correlación entre la presencia de CPCs y el IMC, apoyando el hipótesis que hay una asociación entre la obesidad y cáncer prostático. A la inversa no hubo una relación entre el IMC y un APE sérico menos que 10 ng/mL. En estos casos no hubo diferencias entre hombres con un APE considerado como normal y anormal. En estos varones el uso de la CPC detectada por inmunocitoquímica será más útil por el seguimiento de estudios de dieta y/o sobrepeso y cáncer prostático.

A diferencia del IMC, la frecuencia de CPCs aumenta con la edad y el nivel sérico del APE, dos parámetros que en estudios respectivos y longitudinales han demostrado que el riesgo de cáncer prostático es dependiente (16).

Los resultados muestran que no hubo una relación entre el APE (sérico) y el IMC, pero hay una asociación entre la presencia de CPCs y el IMC. La hipertrofia benigna de la próstata y prostatitis causan una elevación en el nivel del APE sérico pero los pacientes con estas enfermedades son CPC negativos. A diferencia CPCs se encuentran en pacientes con cáncer prostático, por lo

tanto sí hay una relación entre la obesidad o sobrepeso con el desarrollo de cáncer prostático, un examen utilizando la detección de CPCs será más apropiado. Estos hallazgos merecen investigaciones adicionales con un mayor número de hombres sin evidencia de cáncer prostático para confirmar los resultados. Si se confirma, el examen será una herramienta útil en el estudio del efecto de factores como la dieta, las consecuencias de la modificación de la dieta y/o peso y el desarrollo de cáncer prostático.

Constituye un examen de bajo costo, puede ser fácilmente automatizado, dando resultados visibles y cuantitativos, no es un examen invasivo y podrá ser implementada en un laboratorio de rutina.

Agradecimientos: Se reconoce y agradece la labor y paciencia de mi señora Ana María en la redacción del manuscrito.

Bibliografía

- 1) Vio F, Albala C. Nutrition transition in Chile: a case study. In: Globalization of food systems in eveloping countries: impact on food security and nutrition. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome. FA Food and Nutrition Paper 2004; 83: 275-284.
- 2) Ministerio de Salud. Departamento de Epidemiología. Departamento de Promoción de Salud. Encuesta Nacional de Calidad de Vida y Salud. Chile 2000.
- 3) Instituto Nacional de Estadísticas, Chile. Encuesta de Caracterización Socioeconómica (CASEN) 2000.
- 4) Ministerio de Salud/Instituto Nacional de Estadísticas Chile. Encuesta Nacional de Salud 2003.
- 5) Hutterer G, Perrotte P, Gallina A et al. Body mass index does not predict prostate specific antigen or percent free prostate specific antigen in men undergoing prostate cancer screening. Eur J Cancer 2007; 43: 1180-7.

- 6) Larré S, Azzouzi AR, Cancel-Tassin G et al. Impact of obesity on PSA in prostate cancer screening. *Prog Urol* 2007;17:815-8.
- 7) Gonz Z, Neuhouser ML, Goodman PJ et al. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1977-83.
- 8) Kane CJ, Bassett WW, Sadetsky N et al. Obesity and prostate cancer clinical risk factors at presentation: data from CaPSURE. *J Urol* 2005; 173: 732-6.
- 9) Baillargeon J, Platz EA, Rose DP et al. Obesity, adipokines and prostate cancer in a prospective population based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 7: 1331-5.
- 10) Amling CL. Relationship between obesity and prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2005; 15: 167-71.
- 11) 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 Access Regional Cancer Hospital database study group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 446-53.
- 12) Scales CD, Curtis LH, Norris RD et al. Relationship between body index mass and prostate cancer screening in the United States. *J Urol* 2007, 177: 493-8.
- 13) Murray NP, Leighton G. Estudio preliminar de la detección de células prostáticas en la circulación sanguínea (CPCs) en hombres sanos. Temas libres XVI Congreso Chileno de Cancerología Pucón 2006. *Rev Chil Cancerología y Hematología* 2006: 15: 107.
- 14) Pantel K, Schlimok G, Angswurm M. Methodological analysis of immunocytochemical screening for disseminated epithelial tumor cells in bone marrow. *J Hemather* 1994; 3: 165-73.

- 15) Borgen G. Standardization of the immunocytochemical detection of cancer cells in BM and blood I: Establishment of objective criteria for the evaluation of immunostained cells ISHAGE. *Cytotherapy* 1999; 5: 377-88.
- 16) Barry MJ. PSA testing for early diagnosis of prostate cancer. *NEJM* 2001; 344: 1374-77.
- 17) Pepe P, Panella PD, Arrigo L et al. Should men with serum prostate specific antigen ≤ 4 ng/mL and normal digital rectal examination undergo a prostate biopsy? A literature review. *Oncol* 2006; 70: 81-89.
- 18) Gao CL, Rawal SC, Sun Ri et al. Diagnostic potential of PSA expressing epithelial cells in blood of prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2545-2550.
- 19) Murray NP. El uso de doble-inmunomarcación para detectar células prostáticas en la circulación sanguínea (CPCS) en pacientes con cáncer prostático y las correlaciones con los parámetros clínicos. *Rev Chil Urol* 2006, 71: 135-140.