

Związki otyłości z rakiem piersi

Association between obesity and breast cancer

STRESZCZENIE

Rak piersi i otyłość należą do schorzeń cywilizacyjnych, których częstość występowania wzrasta. U kobiet otyłych, przede wszystkim po menopauzie, obserwuje się wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi, wzrost trudności diagnostycznych, wzrost ryzyka powikłań w trakcie leczenia, wzrost ryzyka nawrotu choroby, jej uogólnienia i zgonu z powodu raka piersi oraz wzrost ryzyka zachorowania na raka drugiej piersi. Tkanka tłuszczowa jest definiowana jako narząd o dokrewnym wydzielaniu substancji biologicznie czynnych. Prawdopodobny mechanizm związku otyłości z rakiem piersi jest pochodną skomplikowanej gry metabolicznej pomiędzy trzema składowymi: krążącymi estrogenami pochodzącymi z obwodowej aromatyizacji, rolą osi insulina/insulinopodobny czynnik wzrostu oraz funkcją adipocytów jako narządu dokrewnego. Ryzyko zachorowania na raka piersi u otyłych kobiet po menopauzie jest oceniane w większości publikacji na 3-krotnie wyższe niż u kobiet szczupłych. Ograniczona wydolność badania klinicznego i niechęć do udziału w badaniach przesiewowych skutkują wyższym stopniem zaawansowania choroby w chwili rozpoznania, co przekłada się na gorsze wyniki leczenia. Obserwowane jest większe ryzyko każdego rodzaju znieczulenia, wzrost trudności technicznych w chirurgii raka piersi, wzrost liczby zakażeń rany, wzrost odsetka rewizji rany z powodu krwawienia, a także wzrost liczby powikłań zatokowo-zakrzepowych oraz wzrost ryzyka obrzęku kończyny po chirurgii układu chłonnego. Przebieg choroby jest gorszy u chorych otyłych, co potwierdzają wyniki randomizowanych badań klinicznych i bieżące publikacje. Otyłość jest modyfikowalnym czynnikiem ryzyka raka piersi. Walka wydana niezdrowemu stylowi życia dla ograniczenia nadwagi i otyłości w społeczeństwie może mieć istotny wpływ na zmniejszenie liczby zachorowań i zgonów z powodu raka piersi. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011, tom 2, nr 4, 231–238)

słowa kluczowe: otyłość, rak piersi, ryzyko zachorowania

ABSTRACT

Breast cancer and obesity are the civilization diseases of increasing prevalence. In obese postmenopausal women it can be noticed the rise of breast cancer morbidity and diagnostic problems, rise of complication rate and recurrence rate, its extensiveness and mortality rate as well as of bilateral breast cancer incidence rate. The fat tissue is defined as en-

Sylvia Grodecka-Gazdecka

Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu
Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Sylvia Grodecka-Gazdecka
Katedra i Klinika Onkologii UM
ul. Szamarzewskiego 82/84, 60–569 Poznań
tel: (61) 854 90 29
faks: (61) 854 90 72
e-mail:
sylvia.grodecka-
-gazdecka@skpp.edu.pl

▶▶ U kobiet otyłych, przede wszystkim po menopauzie, obserwuje się wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi ◀◀

endocrine organ producing biologically active substances. Possible mechanism of liasons between the obesity and breast cancer is related to metabolic game among circulating estrogens of peripheral aromatisation, the role of insuline/insuline dirived growth factor and endocrine activity of adipocytes. The breast cancer risk in postmenopausal obese women is estimated as three fold higher than in thin ones. The limited competence of clinical studies and reluctance to participate in screening tests leads to more advanced disease in the time of diagnosis and poorer therapy results. It can be observed the higher risk of every type of anaesthesia, the rise in surgery technical problems, the rise in wound infections rate, the rise in rate of wound revisions due to bleeding, the rise in thromboembolic complications rate and oedema of the extremitie due to lymphatic system surgery. The worse course of disease in obese patients has been confirmed in clinical studies and publications. Obesity is a modifiable risk factor of breast cancer. The battle against unhealthy life style to limit overweight and obesity in population can have influence on decreasing the breast cancer morbidity and mortality rate. (*Forum Zaburzen Metabolicznych* 2011; vol. 2, no 4, 231–238)

key words: obesity, breast cancer, risk

Rak piersi i otyłość należą do schorzeń cywilizacyjnych, których częstość występowania wzrasta. Mimo niekwestionowanej poprawy wyników leczenia raka piersi (jako pochodnej wczesnego wykrycia, dobrej jakościowo chirurgii i dostępności nowych leków, w tym terapii celowanych) bezwzględna liczba zachorowań rośnie. Rak piersi pozostaje najczęstszą przyczyną zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce i drugą (po raku płuca) przyczyną zgonu z powodów nowotworowych. Otyłość definiowana jako stan patologicznego nadmiaru tkanki tłuszczowej powyżej 25% należnej masy ciała u kobiet i 15% u mężczyzn jest przyczyną wielu schorzeń, w tym nowotworowych. Metabolicznie otyłość brzuszno-trzewna (typ jabłkowy), charakteryzująca się u kobiet wskaźnikiem talia–biodra (WHI, *wast-hip ratio*) > 80 cm i obwodem w tali > 80 cm, jest związana z czynnościowym hiperandrogenizmem jajnikowym, natomiast otyłość udowo-posiadkowa (typ gruszki — WHI < 80) podwyższa ryzyko nowotworów hormonozależnych, w związku z wyższym stężeniem estrogenów.

Znane są związki pomiędzy wysokim wskaźnikiem masy ciała BMI (*body mass index*) a wzrostem ryzyka zachorowania na takie nowotwory, jak: rak jelita grubego, rak pęcherzyka żółciowego, rak piersi u kobiet po menopauzie, rak jajnika, rak endometrium, rak gruczołu krokowego, rak nerki, rak tarczycy, białaczki, szpiczak mnogi i niektóre chłoniaki [1]. W krajach rozwiniętych otyłość występuje u ponad 20% populacji, a jednocześnie otyłość zwiększyła ryzyko zachorowania na wymienione nowotwory nawet 3,5-krotnie.

U kobiet otyłych, przede wszystkim po menopauzie, obserwuje się wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi, wzrost trudności diagnostycznych, wzrost ryzyka powikłań w trakcie leczenia, wzrost ryzyka nawrotu choroby, jej uogólnienia i zgonu z powodu raka piersi oraz wzrost ryzyka zachorowania na raka drugiej piersi. Ryzyko zgonu w ciągu 5 lat od rozpoznania choroby jest u otyłych chorych na raka piersi 2,5 razy wyższe niż u pacjentek szczupłych [2].

Tkanka tłuszczowa jest postrzegana obecnie jako narząd o dokrewnym wydzielaniu substancji biologicznie czynnych, w tym.: insu-

▶▶ Tkanka tłuszczowa jest postrzegana obecnie jako narząd o dokrewnym wydzielaniu substancji biologicznie czynnych ◀◀

liny, insulinopodobnego czynnika wzrostu, hormonów płciowych, czynnika jądrowego $\kappa\beta$, czynnika martwicy nowotworów α , interleukiny 6, adiponektyny, leptyny, inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1, angiotensyny. Prawdopodobny mechanizm związku otyłości z rakiem piersi jest pochodną skomplikowanej gry metabolicznej pomiędzy trzema składowymi: krążącymi estrogenami pochodzącymi z obwodowej aromatyzacji, rolą osi insulina/insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) oraz funkcją adipocytów jako narządu dokrewnego [3]. Hiperinsulinemia rozpoznawana u części otyłych kobiet może promować karcinogenezę w piersi poprzez wzrost stężeń insulinopodobnego czynnika wzrostu i leptyny, które oddziałują synergistycznie z estrogenem na komórki nabłonkowe gruczołu piersiowego, pobudzając angiogenezę [4].

W raku piersi zaobserwowano między innymi: zwiększone stężenie białka C oraz insuliny na czczo, istnienie „pojedynku” pomiędzy IGF a ścieżką sygnałową estrogenów, nadekspresję SHIP2 — regulatora funkcji insuliny, nadmiar leptyny, który tłumia ekspresję transformującego czynnika wzrostu (TGF- β , *transforming growth factor beta*), aktywuje cykliny D i G oraz cyklinozależną kinazę 2, p21, p21, p16 oraz brak ochronnego działania adiponektyny.

W badaniach *in vitro* proliferacyjny wpływ leptyny obserwowano na liniach komórkowych zarówno raka estrogenododatniego, jak i estrogenoujemnego. Oznacza to, że proliferacja indukowana przez leptynę nie może być tłumaczona tylko przez mechanizm estrogenozależności. Modele zwierzęce wskazują, że otyłość jest bardziej skojarzona z powstaniem raków hormonozależnych, co jest zgodne z obserwacjami u kobiet po menopauzie. U ludzi leptyna nie jest obecna w komórkach zdrowego gruczołu piersiowego, ale stwierdzano ją w „zdrowej” tkance przyległej do przewodowego raka

piersi. Badania nad koekspresją leptyny i jej receptora w pierwotnym raku przewodowym wskazują na autokryny mechanizm wpływu na komórki guza. Leptyna może promować wzrost komórek raka piersi poprzez potrójny mechanizm: modulację środowiska pozakomórkowego, obniżenie zdolności do apoptozy i wzrost aktywności genów antyapoptotycznych. Jarde i wsp. cytują wyniki badań immunohistochemicznych tkanki nowotworowej, które uwidocznily statystycznie istotny związek pomiędzy leptyną a antyapoptotycznym białkiem Bcl-xL oraz leptyną a proapoptotycznymi Bak i Bax. Ci sami autorzy obserwowali statystycznie znamienne korelację ekspresji receptora Ob z ekspresją receptora ER- α , sugerując interakcję pomiędzy leptyną a estrogenami w promowaniu kancerogenezy raka piersi. Niejasny pozostaje mechanizm wpływu leptyny na raki receptoro-ujemne [5]. Mimo obserwowanego w rakach potrójnie ujemnych (ER⁻, PgR⁻, HER⁻) wyższego stężenia leptyny w badanej grupie 418 chorych nie stwierdzono statystycznie istotnego związku pomiędzy otyłością a czasem wolnym od nawrotu ani całkowitym czasem przeżycia w tej grupie chorych [6].

W przeciwieństwie do leptyny adiponektyna jest postrzegana jako czynnik antykancerogeny. W modelu zwierzęcym dożylnie podanie rekombinowanego adenowirusa wykazującego ekspresję adiponektyny powoduje wzrost stężenia krążącej adiponektyny oraz zmniejszenie masy guza w ciągu 2 tygodni od iniekcji, a także finalne zmniejszenie wagi guza. Jarde i wsp. znaleźli w badaniach immunohistochemicznych tkanki nowotworowej pochodzącej z biopsji raka piersi obecność adiponektyny tylko u 15% chorych, podczas gdy leptyny u 80% badanych, natomiast Korner i wsp. odnotowali obecność receptorów AdipoR1 i AdipoR2 u 25–30% chorych na raka piersi. Co interesujące, w komórkach zrębu jest obecny tylko receptor AdipoR1 (a nie AdipoR2). Natomiast brak re-

» Ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet otyłych, będących po menopauzie, jest oceniane w większości publikacji na 3-krotnie wyższe niż u kobiet szczupłych ◀◀

ceptora AdipoR1 ułatwia progresję zmian przedinwazyjnych. Te obserwacje wygenerowały hipotezę o czynnościowych różnicach obu receptorów adiponektyny w raku piersi oraz sugestię, że stosunek adiponektyna:leptyna może się stać nowym czynnikiem prognostycznym u chorych na raka piersi będących po menopauzie [5]. Więcej informacji na temat związków przyczynowo-skutkowych pomiędzy otyłością a rakiem piersi zawiera nasza poprzednia publikacja [1].

Od lat jest podnoszony problem wzrostu ryzyka zachorowania na raka piersi u otyłych kobiet. Jednocześnie zaobserwowano, że redukcja masy ciała, zwłaszcza w okresie przedmenopauzalnym, stanowi czynnik ochronny obniżający ryzyko zachorowania. W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), przeprowadzonym w 23 ośrodkach w 10 krajach Europy Zachodniej wśród 519 978 uczestników, w tym u 366 521 kobiet i 153 457 mężczyzn w wieku 35–70 lat, stwierdzono, że wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi jest sprzężony ze spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych oraz alkoholu, a u kobiet po menopauzie wzrost ryzyka powodują wysokie BMI i mała aktywność fizyczna [7].

Ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet otyłych, będących po menopauzie, jest oceniane w większości publikacji na 3-krotnie wyższe niż u kobiet szczupłych [8].

W badaniu klinicznym *Women's Health Initiative Study*, które objęło 85 917 kobiet, stwierdzono, że masa ciała 82,2 v. 58,7 jest powodem względnego ryzyka (RR, *relative risk*) zachorowania na raka piersi na poziomie 2,85 (95% CI [*confidence interval*] 1,85–4,49) [9]. W tegorocznej publikacji badaczy holenderskich jest raportowany wzrost ryzyka także u otyłych po menopauzie nosicielek mutacji genu *BRCA*. Badanie przeprowadzono wśród 719 nosicielek mutacji *BRCA1/2*, u których w ciągu 10 lat zdiagnozowano 218 przypadków raka piersi. Nie

stwierdzano wzrostu ryzyka u kobiet młodych, natomiast w wieku pomenopauzalnym ryzyko szacowano na 1,7–2,1 razy wyższe niż u kobiet o prawidłowej masie ciała. Obserwowane w całej populacji ochronne działanie utrzymania prawidłowej masy ciała w ciągu życia może zmniejszać także ryzyko u nosicielek mutacji *BRCA1/2* [10].

Pacjentki otyłe mają większe ryzyko występowania chorób układu krążenia, cukrzycy i innych zaburzeń metabolicznych. W badaniu typu *case-control* przeprowadzonym w latach 1983–2007 we Włoszech i Szwajcarii, opublikowanym przez Rosato i wsp. w bieżącym roku, stwierdzono bezpośredni związek pomiędzy zespołem metabolicznym a ryzykiem raka piersi u kobiet po menopauzie. Badanie przeprowadzono w grupie 3869 chorych na raka piersi będących po menopauzie. Grupę kontrolą stanowiły 4082 kobiety po menopauzie. Zespół metaboliczny rozpoznawano, jeżeli występowały przynajmniej 3 spośród następujących: cukrzyca, leczone nadciśnienie, leczona hiperlipidemia, otyłość. Ryzyko raka piersi wyniosło OR [*odds ratio*] = 1,75 (95% CI 1,37–2,22); $p < 0,000$, gdzie istotność statystyczna rosła wraz z liczbą schorzeń. Ryzyko istotnie wzrastało także z wiekiem — w populacji kobiet > 70. roku życia osiągnęło wartość OR = 3,04 [11].

W kontekście stałego zainteresowania ryzykiem kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) ciekawe są wyniki metaanalizy 51 badań, które dotyczyły 52 705 chorych na raka i 108 411 „zdrowych” kobiet. Stwierdzono, że wzrost ryzyka raka piersi jest większy z powodu otyłości niż HTZ. Hormonalna terapia zastępcza nie powodowała istotnie wyższego ryzyka raka piersi u otyłych kobiet po menopauzie (RR = 1,02 dla BMI [*body mass index*] > 25 kg/m²), podczas gdy utrzymuje się znamienne ryzyko przy HTZ dla kobiet o prawidłowej masie ciała (RR = 1,73) [12].

W literaturze jest podnoszony problem aktywności fizycznej jako czynnika pozwalają-

cego na utrzymanie prawidłowej masy ciała, a tym samym zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi. To stwierdzenie jest prawdziwe zarówno w ogólnej populacji, u nosicielek mutacji BRCA, a także jako czynnik ochronny przed zachorowaniem na raka drugiej piersi [13]. Już systematyczna, umiarkowana aktywność fizyczna trwająca 30–60 min/dobę obniża ryzyko zachorowania. W dwuśrodkowym, dwuramiennym, kanadyjskim randomizowanym badaniu klinicznym wykazano skuteczność rocznego programu ćwiczeń w redukcji masy ciała u kobiet po menopauzie z grupy wysokiego ryzyka raka piersi [14].

W codziennej praktyce klinicznej obserwuje się większą trudność w badaniu palpacyjnym gruczołów piersiowych i okolicznych węzłów chłonnych u kobiet z nadwagą i otyłych. Ze względu na dużą ilość tkanki tłuszczowej zwłaszcza małe, głęboko położone guzy nowotworowe mogą być niedostępne do badania. Podobnie trudna i myląca jest ocena stanu pachowych węzłów chłonnych. Z uwagi na niewydolność badania klinicznego u kobiet otyłych rozpoznawanie raka piersi jest opóźnione. Ponadto kobiety otyłe, zwłaszcza rasy białej, rzadziej korzystają ze skriningu mammograficznego. Według autorów publikacji jest to związane między innymi z większym poczuciem dyskomfortu i zawstyżenia swoją sylwetką i wielkością biustu [15]. W sumie ograniczona wydolność badania klinicznego i niechęć do wykonywania badań przesiewowych skutkują wyższym stopniem zaawansowania choroby w chwili rozpoznania, co przekłada się na gorsze wyniki leczenia.

Wśród otyłych kobiet obserwuje się wiele niedogodności w leczeniu wynikających z samego nadmiaru tkanki tłuszczowej lub w związku ze współistnieniem licznych schorzeń dodatkowych. Obserwuje się większe ryzyko anestetyczologiczne każdego rodzaju znieczulenia (w tym doopłucnowego i przykręgowego), wzrost trudności technicznych

w chirurgii raka piersi, wzrost liczby zakażeń rany, wzrost odsetka rewizji rany z powodu krwawienia, a także wzrost liczby powikłań zatorowo-zakrzepowych. Z punktu widzenia chirurga onkologa istotne są odległe konsekwencje działań operacyjnych, w tym wzrost ryzyka obrzęku limfatycznego po chirurgii układu chłonnego, i to nie tylko po całkowitej dysekcji węzłów chłonnych, ale także po procedurze biopsji węzła wartownika. W badaniu kanadyjskim przeprowadzonym u 137 pacjentek po 6 i 24 miesiącach stwierdzono obrzęk kończyny u 16 (11%). Ryzyko obrzęku było statystycznie istotnie związane z BMI, $p = 0,003$. Wskaźnik ryzyka OR wyniósł 2,93 (1,0–8,31) dla BMI > 30 kg/m² v. BMI < 25 kg/m² [16]. W badaniu obejmującym 936 pacjentek leczonych w *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* porównano efekt samej biopsji węzła wartownika (SNB, *sentinel node biopsy*) i usunięcia węzłów chłonnych pachowych po biopsji węzła wartownika (SNB/ALND, *axillary lymph node dissection*). Średni czas obserwacji wyniósł 5 lat. Obrzęk kończyny stwierdzono u 5% po SNB v. 16% po limfadenektomii. W badanej grupie statystycznie istotnie wyższe ryzyko obrzęku stwierdzono przy otyłości oraz zakażeniach [17]. Obserwowana jest także gorsza estetyka blizny po mastektomii, a także gorsze warunki do zabiegów rekonstrukcyjnych. Jedną z możliwości poprawy efektu estetycznego i uniknięcia lub usunięcia defektu w postaci „psiego ucha” jest korekta poprzez technikę Y [18].

Wśród otyłych chorych występuje ponadto gorsza odpowiedź na leczenie systemowe, w tym na chemioterapię przedoperacyjną. W badaniu zrealizowanym w *M.D. Anderson Cancer Center* w grupie 1169 chorych na raka piersi, leczonych w latach 1990–2004, oceniono relację pomiędzy otyłością a możliwością uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej na neoadiuwantową chemioterapię. Średni wiek chorych wyniósł 50 lat. Otyłe stanowiły 30% badanej grupy, a kolejne

►► Ograniczona wydolność badania klinicznego u kobiet otyłych i ich niechęć do wykonywania badań przesiewowych skutkują wyższym stopniem zaawansowania choroby w chwili rozpoznania, co przekłada się na gorsze wyniki leczenia ◀◀

►► Wśród otyłych chorych występuje ponadto gorsza odpowiedź na leczenie systemowe, w tym na chemioterapię przedoperacyjną ◀◀

32% miało nadwagę. U pacjentek z BMI > 30 kg/m² rzadziej stwierdzano całkowitą regresję (która warunkuje lepsze wyniki leczenia) w badaniu mikroskopowym. Chore z nadwagą i otyłe częściej były pozbawione receptora dla estrogenów (ER⁻); miały wyższy stopień złośliwości histologicznej G3 i krótszy czas przeżycia [19].

W badaniu *Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination* (ATAC), które objęło 5172 kobiet po menopauzie, BMI 25–30 kg/m² stwierdzano u 36,7%, a BMI > 30 kg/m² u 27,3% pacjentek. Odnotowano znamienny wzrost ryzyka nawrotu i śmierci po nawrocie u otyłych (ale brak wzrostu ryzyka śmierci, jeżeli nie było nawrotu) oraz znamienny wzrost ryzyka nawrotu u otyłych stosujących anastrozol, a nie tamoksyfen [20]. Ponadto w trakcie leczenia anastrozolem u kobiet otyłych stwierdzano większe ryzyko nawrotu miejscowego niż u kobiet bez nadwagi. Wygenerowało to hipotezę, że standardowa dawka inhibitorów aromatazy jest niewystarczająca w grupie kobiet otyłych [21].

W przeglądzie publikacji i metaanalizie 43 badań z lat 1963–2005, których autorami są Protani i wsp., liczba badanych wynosiła 100–424 168 (średnio 1192). Stwierdzono: krótszy czas przeżycia u otyłych, zależność czasu przeżycia od wskaźnika BMI oraz od wskaźnika talia–biodra, a także zależność czasu przeżycia od stanu menopauzalnego. Wynik badania nie udowodnił natomiast zysku z obniżenia masy ciała po postawieniu rozpoznania raka piersi [22].

Odmienne wyniki uzyskano w prospektywnym, randomizowanym badaniu III fazy (*TEAM trial*), w którym wzięło udział 9779 pacjentek z 7 krajów i porównano dwa schematy hormonoterapii u chorych receptorododatnich (ER⁺) będących po menopauzie. Nadwagę i otyłość stwierdzono u 62% chorych. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic co do czasu wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*) w trakcie 2,75 i 5-letniej obserwacji, pomiędzy dwoma

schematami podawanych przez 5 lat leków (tamoksyfen, a następnie eksemestan v. eksemestan). Stwierdzono ponadto, że pacjentki z nadwagą i otyłe częściej były starsze, miały większe guzy oraz rzadziej były leczone cytostatykami. Po 2,75 roku obserwacji stwierdzono tendencję do nieco mniejszej liczby przerzutów do narządów odległych u otyłych leczonych eksemestaniem [23].

W związku z wcześniejszymi obserwacjami, że wysokie BMI podnosi ryzyko nawrotów u chorych leczonych z powodu raka piersi, przedstawiono w trakcie *San Antonio Breast Cancer Symposium 2010* wyniki retrospektywnej analizy 3 dużych badań klinicznych zrealizowanych przez *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), w których chore na operacyjnego raka piersi były leczone uzupełniająco cytostatykami: E1199 — n = 3484, E5188 — n = 1502 oraz E3189 — n = 613. Chore z BMI > 30 stanowiły 25–38% badanych grup. Stwierdzono znamiennej zależność pomiędzy otyłością a krótszym czasem wolnym od choroby (p = 0,012) i całkowitym czasem przeżycia (p = 0,0008) w grupie chorych ER⁺, HER2⁻. Nie stwierdzono podobnej zależności dla chorych potrójnie negatywnych (ER⁻, PgR⁻, HER⁻) ani HER2-dodatnich. Najgorsze wyniki stwierdzono u otyłych, po menopauzie, starszych kobiet rasy czarnej, które nie otrzymały pełnej dawki paklitakselu. Dodatkowo stwierdzono statystycznie częstszą (40% v. 32%) neutropenię 4. stopnia u kobiet otyłych leczonych według schematu AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) przy mniejszym odsetku ciężkich infekcji i neuropatii (5% v. 7%) u leczonych taksanami. Badacze sugerują, że hiperinsulinemia lub inne czynniki zależne od gospodarza mają wpływ na ryzyko nawrotu przede wszystkim w rakach hormonozależnych. Do identyfikacji modyfikowalnych czynników związanych z niepomyślnym przebiegiem choroby są niezbędne badania prospektywne [24].

Godną uwagi jest publikacja Ewertz i wsp. omawiająca wpływ otyłości na prognozę po

leczeniu wczesnego raka piersi. W badaniu *Danish Breast Cancer Cooperative Group* (DBCG) z 30-letnim czasem obserwacji przeanalizowano dane dotyczące 18 967 (spośród 53 816 kobiet), u których było znane BMI. Kobiety otyłe były częściej starsze, po menopauzie. Guzy pierwotne u kobiet otyłych były większe, o wysokim stopniu złośliwości histologicznej G3, częściej dawały przerzuty do węzłów chłonnych. Stwierdzono, że wzrost ryzyka nawrotu rośnie od 5. roku obserwacji i po 10 latach osiąga 46% (HR [hazard ratio] 1,46; 95% CI 1,11–1,92; $p = 0,007$). Ryzyko powstania przerzutów do narządów odległych było większe niż ryzyko wznowy miejscowej. Ryzyko zgonu po 30-letniej obserwacji wzrasta do 38% (HR 1,38; 95% CI 1,11–1,71; $p = 0,003$). Otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka przerzutów do narządów odległych i zgonu z powodu raka piersi. Dodatkowe obserwacje z powyższej analizy były następujące: chemioterapia i hormonoterapia jest mniej skuteczna u kobiet otyłych — efekt uwidacznia się po 10 latach obserwacji; kobiety otyłe były starsze i rzadziej leczone cytostatykami 39% v. 49%; niedoleczenie wynika z większej toksyczności chemioterapii z uwagi na dawkę liczoną według masy ciała [25].

Gorszy przebieg choroby u kobiet z wyższym BMI raportują także Majed i wsp. po analizie losów 15 000 pacjentek. Co więcej, stwierdzono wyższy wzrost ryzyka raka drugiej piersi. Obustronny rak piersi rozpoznano u 8,8/1000 osobołat i wzrastał. Po 10-letniej obserwacji wzrost był statystycznie istotny dla BMI > 25 kg/m²; HR 1,50, $p = 0,001$ [26]. Otyłość jako czynnik ryzyka wcześniejszego występowania raka drugiej piersi ($p = 0,04$) była także przedmiotem obserwacji w materiale własnym obejmującym chore na obustronny rak piersi, leczone w Klinice Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu [27]. Implikacje kliniczne dla profilaktyki i leczenia to skojarzenie badania lekarskiego

z mammografią. Zalecana jest redukcja masy ciała dla: obniżenia stężenia estronu, estradiolu, leptyny, lipidów oraz insuliny, podniesienia stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*) oraz adiponektyny oraz obniżenia stężenia cytokin zapalnych. Ponieważ zaburzenia endokrynne i metaboliczne skojarzone z otyłością są odwracalne poprzez redukcję masy ciała, zaleca się zmianę stylu życia w celu profilaktyki raka piersi. Utrata 10% masy ciała obniża stężenie estradiolu, leptyny i insuliny w surowicy [13]. Dyskutowana jest chemoprewencja w postaci stosowania antyestrogenów, inhibitorów aromatazy, agonistów receptorów adiponektyny i IGF1, a także metforminy. Wyniki duńskiego badania populacyjnego wskazują, że metformina może obniżać ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet przed menopauzą i po menopauzie chorych na cukrzycę typu 2 [28]. W czasie tegorocznego spotkania *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) poinformowano o randomizowanym badaniu III fazy sprawdzającym wpływ metforminy na ryzyko nawrotu i przeżycia całkowite chorych na wczesnego raka piersi. Uzasadnieniem jest prawdopodobieństwo działania metforminy pośrednio poprzez obniżanie stężenia krążącej insuliny lub bezpośrednio na komórkę nowotworową, prowadząc do zahamowania kinazy mTOR.

PODSUMOWANIE

Otyłość jest modyfikowalnym czynnikiem ryzyka raka piersi. Walka wydana niezdrowemu stylowi życia dla ograniczenia nadwagi i otyłości w społeczeństwie może mieć istotny wpływ na zmniejszenie liczby zachorowań i zgonów z powodu raka piersi.

PIŚMIENNICTWO

1. Mazur-Roszak M., Litwiniuk M., Grodecka-Gazdecka S. Otyłość a rak piersi. *Współ. Onkol.* 2010; 14 (4): 270–275.
2. Dal Maso L., Zucchetto A., Talamini R. i wsp. Prospective analysis of case-control studies on envi-

►► Ponieważ zaburzenia endokrynne i metaboliczne skojarzone z otyłością są odwracalne poprzez redukcję masy ciała, zaleca się zmianę stylu życia w celu profilaktyki raka piersi ◀◀

- ronmental factors and health (PACE) study group. Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. *Int. J. Cancer* 2008; 123: 2188–2194.
3. Sinicrope F.A., Dannenberg A.J. Obesity and breast cancer prognosis: weight of the evidence. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (1): 4–7.
 4. Duggan C., Irwin M.L., Xiao L. i wsp. Associations of insulin resistance and adiponectin with mortality in women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (1): 32–39.
 5. Jarde T., Perrier S., Vasson M.P., Caldefie-Chez F. Molecular mechanism of leptin and adiponectin. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 33–43.
 6. Ademuyiwa F.O., Groman A., O'Connor T. i wsp. Impact of body mass index on clinical outcomes in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2011; 117 (18): 4132–4140.
 7. Gonzalez C.A., Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur. J. Cancer* 2010; 46: 2555–2562.
 8. Montazeri A., Sadighi J., Farzadi F. i wsp. Weight, height, body mass index and risk of breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. *BMC Cancer* 2008; 8: 278.
 9. Reeves G.K., Pirie K., Beral V. i wsp. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007; 335: 1134.
 10. Manders P., Pijpe A., Hoening M.J. i wsp. Body weight and risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 126 (1): 193–202.
 11. Rosato V., Bosetti C., Talamini R. i wsp. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (12): 2687–2692.
 12. Kulie T., Slattengren A., Redmer J. i wsp. Obesity and women health: an evidence-based review. *J. Am. Board Fam. Med.* 2011; 24 (1): 75–85.
 13. George S.M., Irwin M.L., Smith A.W. i wsp. Post-diagnosis diet quality, the combination of diet quality and recreational physical activity, and prognosis after early-stage breast cancer. *Canc. Causes Contr.* 2011; 22 (4): 589–598.
 14. Friedenreich C.M., Woolcott C.G., McTieman A. i wsp. Adiposity changes after 1-year aerobic exercise intervention among postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Int. J. Obes. (Lond)* 2010; 35 (3): 427–435.
 15. Destounis S., Newell M., Pinsky R. Breast imaging and intervention in the overweight and obese patients. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 196 (2): 296–301.
 16. Helyer L.K., Varnic W., Le L.W. i wsp. Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients. *Breast J.* 2010; 16 (1): 48–54.
 17. McLaughlin S.A., Wright M.J., Morris K.T. i wsp. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (32): 5213–5219.
 18. Szynglarewicz B., Matkowski R., Kasprzak P. i wsp. Mastectomy approach with Y-shaped incision: a technique designer for women with obesity. *Int. J. Gynaecol. Cancer* 2009; 19 (8): 1454–1458.
 19. Litton J.K., Gonzales-Angulo A.M., Warneke C.L. i wsp. Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4072–4077.
 20. Goodwin P.J., Pritchard K.I. Obesity and hormone therapy in breast cancer: an unfinished puzzle. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3405–3407.
 21. Sestak I., Distler W., Forbes J.F. i wsp. Effect of body mass index on recurrence in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3411–3415.
 22. Protani M., Coory M., Martin J.H. Effect of obesity on survival of women with Breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 123: 627–635.
 23. van de Velde C.J., Rea D., Seynaeve C. i wsp. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377 (9762): 321–331.
 24. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG), Davis C., Godwin J. i wsp. Relevance of breast hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2011; 378 (9793): 771–784.
 25. Ewertz M., Jensen M.B., Gunnarsdottir K.A. i wsp. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 25–31.
 26. Majed B., Dozol A., Ribassin-Majed L. i wsp. Increased risk of contralateral breast cancers among overweight and obese women: a time-dependent association. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 126 (3): 729–736.
 27. Mazur-Roszak M., Litwiniuk M., Filas V., Grodecka-Gazdecka S. Obesity as a risk factor of earlier occurrence of contralateral breast cancer. *Abstract Book of EBCC 7 Barcelona, EJC* 2010; 8 (3): 520S.
 28. Bosco J.I., Antonsen S., Sorensen H.T. i wsp. Metformin and incident breast cancer among diabetic women: a population based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol. Biom. Prev.* 2001; 20: 101–111.