

РОЛЬ ОЖИРЕНИЯ В ТЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ожорбаев М.Т.

ГАНЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, e-mail: Ozhorbaev2014@yandex.ru

Ожирение – это серьезная проблема современной медицины, которая отрицательно влияет на течение многих онкологических заболеваний, в том числе и рака молочной железы. Являясь защитным механизмом при голоде, ожирение в XX в. стало патологическим из-за доступности еды и вестернизации диеты многих народов мира. Количество людей с ожирением с каждым годом растет; по данным ВОЗ, к 2025 г. 50% женщин земного шара будут страдать избыточным весом и ожирением. Параллельно растет количество больных раком молочной железы с ожирением. Несмотря на скрининг и выявление ранних стадий рака молочной железы, при ожирении генерализация наступает раньше, большинство пациенток подвергаются радикальной мастэктомии. К тому же при хирургическом лечении пациенток с ожирением возникают местные специфические осложнения, например длительная лимфоррея, дефект подмышечной ямки в виде «собачьего уха», лимфостаз. В статье проведен анализ течения рака молочной железы у 120 пациентов с ожирением и без. Все пациенты подверглись радикальной мастэктомии. Из исследования исключены больные после органосохраняющих операций, пациенты старше 75 лет с выраженными сопутствующими заболеваниями. Рассмотрены влияние ожирения на течение рака молочной железы, дифференцировку и биологический подтип опухоли, местные специфические осложнения после мастэктомии у пациентов с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, рак молочной железы, дифференцировка опухоли и биологический подтип, «собачье ухо», лимфоррея, лимфостаз.

THE ROLE OF OBESITY IN THE COURSE OF BREAST CANCER

Ozhorbaev M.T.

GAUS SO «Sverdlovsk regional oncology dispensary», Ekaterinburg, e-mail: Ozhorbaev2014@yandex.ru

Obesity is a serious problem in modern medicine that negatively affects the course of many cancers, including breast cancer. As a defense mechanism against hunger, obesity in the 20th century became pathological due to the availability of food and the westernization of the diet of many peoples of the world. The number of obese people is growing every year, according to WHO, by 2025, 50% of women in the world will be overweight and obese. Despite screening and detection of early stages of breast cancer, generalization occurs earlier in obesity, and most patients undergo radical mastectomy. In addition, during the surgical treatment of obese patients, local specific complications arise, such as prolonged lymphorrhea, a defect in the axillary fossa in the form of a «dog's ear», lymphedema. The article analyzes the course of breast cancer in 120 obese and non-obese patients. All patients underwent radical mastectomy. The study excluded patients after breast-conserving surgery, patients over 75 years of age with severe concomitant diseases. The influence of obesity on the course of breast cancer, differentiation and biological subtype of the tumor is considered. Local specific complications after mastectomy in obese patients.

Keywords: obesity, breast cancer, tumor differentiation and biological subtype, «dog's ear», lymphorrhea, lymphedema.

Ожирение – это рецидивирующее полиэтиологическое заболевание, главным патофизиологическим механизмом которого является инсулинорезистентность [1–3]. S. Kaplan называл ожирение, сахарный диабет, артериальную гипертензию и атеросклероз смертельным квартетом. Ожирение, нарушение углеводного, липидного обмена и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии имеют общий патогенетический механизм – снижение чувствительности тканей организма к действию инсулина, т.е. инсулинорезистентность. В свою очередь, инсулинорезистентность запускает порочный круг: инсулинорезистентность – гиперинсулинемия – ожирение –

инсулинорезистентность. Повышение индекса массы тела давно рассматривается как эпидемия и заслуживает серьезного внимания [4–6].

Ожирение является защитным механизмом от голода. O. Necl объясняет наличие «экономной генетики» у человека, способность к быстрому накоплению жира эффективным выбросом инсулина. В XX в. этот механизм стал патологическим из-за обилия еды, вестернизации питания и изменения образа жизни многих людей [1, 7]. Однако есть понятие «постменопаузальное ожирение», которым страдают 10% женщин земного шара. Очевидно, что данный вид ожирения наступает за счет недостатка секс-гормонов. С наступлением менопаузы метаболизм значительно замедляется – каждые 10 лет на 4–6%. Дефицит эстрадиола способствует инсулиновой резистентности, снижается концентрация соматотропного гормона, который является антагонистом лептина, который подавляет глюконеогенез, гликогенез, усиливает отложение жировой ткани, что приводит к инсулиновой резистентности. Большое количество жирового депо приводит к увеличению риска развития гормонозависимых опухолей, таких как рак молочной железы, рак эндометрия, яичников, шейки матки [7, 8].

В 1974 г. ожирение было отмечено у 20% мужчин, 30% женщин; в 1990 г. 63% женщин в возрасте 55–65 лет страдали избытком веса [1]. По данным ВОЗ, к 2025 г. 50% женщин будут страдать от избыточного веса и ожирения. Лишний вес является причиной 14% смертей у мужчин, 20% смертей у женщин. Ожирение служит одним из компонентов метаболического синдрома, самостоятельным фактором риска развития рака молочной железы, рака тела матки, колоректального рака [9, 10].

Механизм системного влияния ожирения на течение рака молочной железы следующий.

1. Происходит синтез жировой тканью фермента ароматазы, которая регулирует переход андростендиола в эстрон, что при ожирении приводит к гиперэстрогемии, которая запускает гиперплазию и пролиферацию паренхимы молочной железы [2, 4, 6].

2. Гиперинсулинемия при ожирении повышает концентрацию инсулиноподобного фактора роста (IGF-I, IGF-II). Данные факторы роста, во-первых, способствуют пролиферации и неопластической трансформации [2, 6, 9]. Во-вторых, инсулиновые рецепторы А опухолевых клеток остаются чувствительными к инсулину, что дополнительно стимулирует неопластический процесс [9, 10].

3. Происходит увеличение количества адипоцитов, их аутокринных и паракринных взаимодействий. Отмечаются избыточный синтез лептина, снижение концентрации адипонектина. Лептин как регулятор аппетита работает по типу обратной связи: чем больше его в крови, тем меньше потребление пищи. Но при ожирении всегда имеется положительный

баланс лептина. Лептину очень чувствительны опухолевые клетки, стимулирует рост опухоли, снижает сигнал к апоптозу, повышает активность провоспалительных процессов [4].

4. С увеличением массы тела увеличиваются количество и объем адипоцитов, имеет место хроническое воспаление белой жировой ткани молочной железы за счет скопления макрофагов, формирующих тельце в виде короны. В этих участках ткани молочной железы имеется повышенный баланс ароматазы [11–13]. Уровень лептина при постменопаузальном ожирении у больных раком молочной железы имеет важное значение в стимуляции онкологического процесса. За счет хронического воспаления и скопления макрофагов увеличивается количество провоспалительных веществ, таких как ИЛ-6, ИЛ1В, ФНО- α [6].

Хирургическое вмешательство остается основным способом лечения рака молочной железы, при этом чаще применяется радикальная мастэктомия. Технические особенности данной операции обуславливают возникновение местных осложнений; операции проводят исключительно подключично-подлопаточно-подмышечной лимфаденэктомией из эллипсоидного окаймляющего разреза. Общеизвестно, что у пациентов с ожирением после мастэктомии возникают специфические местные осложнения, такие как длительная лимфорея, дефект мягких тканей подмышечной ямки в виде «собачьего уха», лимфедема разной степени выраженности. Большой хабитус, гипертрофия молочных желез, избыточное скопление жировой ткани при мастэктомии приводят к образованию дефекта мягких тканей в подмышечной ямке, «собачьего уха» [9, 10].

По данным Д.Н. Джинчвиладзе, имеется прямая связь длительности лимфорей с увеличением индекса массы тела. Происходит значительное накопление лимфатической жидкости, вызывающей отслоение прилегающих лоскутов от грудной клетки, что создает дискомфорт у пациенток, увеличивает продолжительность госпитализации в связи с необходимостью выполнять многократные пункции и дренирования [10]. Длительная обильная лимфорея приводит к грубому и хаотичному разрастанию рубцовой соединительной ткани в области лимфаденэктомии и на участках отсепарованных кожных лоскутов, что способствует развитию постмастэктомического синдрома.

Цель работы: оценить морфологические характеристики влияния ожирения на течение рака молочной железы, местные осложнения после мастэктомии у пациентов с ожирением.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ течения заболевания у 120 пациентов, которые получали комплексное и комбинированное лечение в Свердловском областном онкологическом диспансере по поводу рака молочной железы с 2016 по 2020 гг. Пациенты разделены на две группы: основная группа – пациенты с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$); контрольная – без ожирения ($\leq 30 \text{ кг/м}^2$). Средний возраст пациенток группы с ожирением – 63,5 года, пациенток без ожирения – 61,5

года. В группе с ожирением: с ожирением I степени – 21, II степени – 24, III степени – 15 больных. Критериями исключения были: пациенты после органосохраняющей операции, генерализация процесса, возраст старше 75 лет, выраженные сопутствующие заболевания. Стадии заболевания указаны в таблице 1. Все пациенты до начала лечения проходили маммографию, УЗИ регионарных лимфоузлов, рентгенографию легких, УЗИ брюшной полости. У всех пациентов диагноз был верифицирован на основании светооптической гистологии и ИГХ. Все пациенты перенесли радикальную мастэктомию по Мадден из эллипсоидного разреза. В исследовании не преследовали цель изучения течения заболевания в зависимости от стадии в связи с известностью данного факта.

Таблица 1

Стадии заболевания

| Группа больных Стадия заболевания | Основная группа (абсолютное число) | Основная группа (удельный вес) | Контрольная группа (абсолютное число) | Контрольная группа (удельный вес) |
|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|--|--------------------------------------|
| I | 16 | 26,6 | 10 | 16,6 |
| IIA | 25 | 41,66 | 14 | 23,3 |
| IIB | 7 | 11,6 | 5 | 8,3 |
| IIIA | 3 | 5 | 10 | 16,6 |
| IIIB | 9 | 15 | 9 | 15 |
| IIIC | 0 | 0 | 12 | 20 |

Результаты исследования и их обсуждение

В основной группе преобладали пациенты с I и II степенью заболевания, в контрольной было больше пациентов с III стадией заболевания. Низкодифференцированный процесс преобладал в контрольной группе (33 против 27), умеренно дифференцированный – в основной (29 против 19), высокодифференцированный – в контрольной группе (4 против 8) (табл. 2). Люминальный тип A преобладал в основной группе, люминальный тип B – в контрольной, люминальный B Her 2 neu+ – в контрольной, Her 2 neu+ – одинаково в обеих группах, трижды негативный процесс – в основной группе (табл. 3).

Таблица 2

Степени дифференцировки

| Группа больных Степень дифференцировки | Основная группа (абсолютное число) | Основная группа (удельный вес) | Контрольная группа (абсолютное число) | Контрольная группа (удельный вес) |
|---|---------------------------------------|-----------------------------------|--|--------------------------------------|
| G-3 | 27 | 45 | 33 | 55 |
| G-2 | 29 | 48,3 | 19 | 31,66 |
| G-1 | 4 | 6,6 | 8 | 13,3 |

Таблица 3

Биологические подтипы

| Группа больных Биологический подтип | Основная группа (абсолютное число) | Основная группа (удельный вес) | Контрольная группа (абсолютное число) | Контрольная группа (удельный вес) |
|--|---------------------------------------|-----------------------------------|--|--------------------------------------|
| Люминальный А | 27 | 45 | 11 | 18,3 |
| Люминальный В | 16 | 26,6 | 37 | 61,6 |
| Люминальный В HER2 neu+ | 2 | 3,3 | 5 | 8,3 |
| HER2 neu+ | 3 | 5 | 3 | 5 |
| Трижды негативный | 12 | 20 | 4 | 6,6 |

Среди больных преобладали пациентки, находящиеся в постменопаузе, – это самый опасный возрастной период, потому что на фоне перестройки организма у женщины происходит снижение адаптационных возможностей и устойчивости эндокринной системы (Н.Ю. Трифонова, 2012 г.).

В нашем исследовании в обеих группах средний возраст превышал 60 лет. Страдали длительной лимфореей 53,3% пациенток основной группы, 28,3% контрольной группы. Формирование дефекта в подмышечной ямке в виде «собачьего уха» составило 68,3% против 10%. Лимфедема в основной группе наблюдалась у 28,3% пациенток, в контрольной – у 3,3%. Местные рецидивы в основной группе составили 6,6% случаев, в контрольной – 13,3% случаев, отдаленные метастазы в основной – 16,6% случаев, в контрольной – 11,6% случаев. В основной группе умерли 10 пациенток (16,6%), в контрольной – 2 (3,3%) (табл. 4).

Таблица 4

Осложнения

| Группа больных Осложнения | Основная группа (абсолютное число) | Основная группа (удельный вес) | Контрольная группа (абсолютное число) | Контрольная группа (удельный вес) |
|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|--|--------------------------------------|
| Длительная лимфорея | 32 | 53,3 | 17 | 28,3 |
| Дефект мягких тканей подмышечной ямки | 23 | 68,3 | 6 | 10 |

| | | | | |
|----------------------|----|------|---|------|
| («собачье ухо») | | | | |
| Лимфедема | 17 | 28,3 | 2 | 3,3 |
| Местный рецидив | 4 | 6,6 | 8 | 13,3 |
| Отдаленные метастазы | 10 | 16,6 | 7 | 11,6 |
| Смерть | 10 | 16,6 | 2 | 3,3 |

Ожирение и избыток массы тела рассматриваются как самостоятельный фактор риска длительной лимфореи [9], что мы наблюдали в собственных исследованиях [10]. Существуют различные варианты профилактики лимфореи: использование цитокинов в предоперационном периоде, дренирование, применение рассасывающегося клея, подшивание кожных лоскутов к мышцам грудной клетки, а также миопластика подмышечной ямки, которые окончательно не решают проблему длительной лимфореи у пациенток с ожирением.

С увеличением массы тела расширяется объем грудной клетки, увеличивается отложение жира в подмышечной ямке с образованием жировой ножки, что способствует формированию боковых «собачьих ушей» после мастэктомии у пациентов с ожирением [11]. Общеизвестные методы радикальной мастэктомии (точнее, формы разрезов) не предотвращают появления различных дефектов мягких тканей подмышечной области. У таких пациенток требуется тщательный подход при планировании разреза при мастэктомии.

Влияние ожирения на факт развития лимфедемы до конца не изучено. Предполагается, что при подмышечной лимфаденэктомии удаляются большое количество ткани подмышечной ямки, лимфатические узлы, соответственно, образуется большая рубцовая площадка, которая нарушает лимфодренаж из конечности. Однако лучевая терапия, гормонотерапия, сам факт мастэктомии заметно ухудшают лимфедему [12].

В имеющейся литературе не найдена информация о зависимости степени дифференцировки опухоли от массы тела у пациентов раком молочной железы. По нашим данным, в группе с ожирением преобладали умеренно-дифференцированные формы опухоли.

M.L. Nenhouser (2015 г.) в рандомизированном исследовании показал у женщин старше 50 лет с ожирением II–III степеней развитие люминального рака молочной железы. M.F. Munsell et al. (2014 г.) отметили преобладание трижды негативного и Her 2neu+ рака молочной железы у пациенток с ожирением в пременопаузе. В нашем исследовании тоже замечено преобладание люминального типа А, трипл негативного процесса в основной группе. В основной группе также больше генерализации и летальных исходов, несмотря на большое количество пациенток с начальными стадиями заболевания. В контрольной группе чаще возникали местные рецидивы из-за тяжелых стадий заболевания. Однако тот же Munsell

утверждает, что нет связи между ожирением и гормоночувствительностью опухоли, менструальным статусом пациенток с РМЖ.

Ожирение ухудшает прогноз заболевания: как правило, отмечаются опухоли больших размеров, метастазы в лимфоузлах, частые рецидивы, большая смертность в пре- и постменопаузе [2, 13]. С увеличением массы тела наблюдается больше нелюминальных типов [9]. Статистические данные говорят о том, что у пациенток без ожирения общая выживаемость, общая безрецидивная выживаемость выше, наблюдается корреляция между поражением лимфоузлов и ожирением [3]. DSM Chan et al. (2014 г.) в своих исследованиях выявили, что при $ИМТ \geq 30$ кг/м² результаты лечения хуже, чем при $ИМТ \leq 30$ кг/м², с повышением ИМТ на 5 кг/м² риск смерти увеличивается на 18%, а от рака молочной железы – на 14%. У пациенток с индексом массы тела 40 кг/м² риск смерти в 2 раза выше, чем у больных с индексом массы тела 18–24,9 кг/м² [13].

Таким образом, ожирение и рак молочной железы – заболевания, при которых происходит взаимное ухудшение процессов, как системных, так и местных. Нужно корректировать вес больных, параметры гликемии и сердечно-сосудистых нарушений, лечить осложнения хирургического вмешательства, такие как лимфорея, дефект мягких тканей подмышечной ямки, лимфедема.

Выводы

1. У пациенток с ожирением преобладают умеренно-дифференцированные карциномы, люминальный тип А и трижды негативные подтипы рака молочной железы.
2. Рак молочной железы при ожирении течет заметно хуже, даже на ранних стадиях.
3. У пациенток с ожирением часто возникают местные осложнения: длительная лимфорея, дефект подмышечной ямки в виде «собачьего уха», лимфедемы.

Список литературы

1. Дмитриев А.Н. Ожирение и метаболический синдром. Екатеринбург, 2001. С. 6-46.
2. Трошина Е.А., Румянцев П.О., Алташина М.В., Плохая А.А. Перспективы в лечении рака молочной железы у женщин в постменопаузе с избыточной массой тела и ожирением // Ожирение и метаболизм. 2013. № 3. С. 3-10.
3. Hojouj M.I.M., Bondarenko I.N., Zavizion V.F., Artemenko M.V., Hojouj T.V., Bondarenko Yu.N., Soloviova N.E., Shevchenko Y.A. Breast cancer and body weight index: the role of l-carnitine in prediction of answer to treatment and outcome of tumor in patients with obesity. *Medicni perspektivi*. 2018. XXIII. 1. P. 134-138.

4. Laura Garcia-Estevez, Gema Moreno-Bueno. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2019. P. 21-35. DOI: 10.1186/s13058-019-1124-1.
5. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Фурсенко В.А. Ожирение-угроза репродуктивного потенциала России // *Ожирение и метаболизм*. 2019. Т. 16. № 1. С. 20-28.
6. Егоренкова Н.В., Брюкова Е.В. Роль эндокринных факторов в развитии рака молочной железы // *Наука и современность*. 2011. № 11. С. 141-146.
7. Франциянц Е.М., Верескунова М.И., Кечеджиева Э.Э., Кечеджиева С. М., Черярина Н.Д. Проявление метаболического синдрома у больных с ожирением при сочетании с миомой матки // *Фундаментальные исследования*. 2015. № 7. С. 57-60.
8. Коваленко В.Н., Бернштейн Л.М. Сравнительные гормон-ассоциированные и клинико-морфологические особенности рака молочной железы и эндометрия у больных, страдающих и не страдающих диабетом // *Вопросы онкологии*. 2017. Т. 63. № 5. С. 752-757.
9. Пак Д.Д., Ермощенко М.В. Профилактика осложнений радикальной мастэктомии при раке молочной железы // *Сибирский онкологический журнал*. 2011. № 6. С. 17-22.
10. Ожорбаев М.Т., Будлянский А.В., Худалева Е.А, Профилактика лимфореи после радикальной мастэктомии // *Уральский медицинский журнал*. 2020. № 2. С. 59-61.
11. Krishna B., Eleanore J. Massey, Mahadev G.K, Gabriel J. Kaufman, Claude Nos, Isabelle Sarfati. Oncoplastic Technique for the Elimination of the Lateral “Dog Ear” During Mastectomy. *The breast journal*. 2012. Vol. 18. No 6. P. 588-590. DOI: 10.1111/tbj.12011.
12. Rebegea L., Firescu D., Dumitru M., Anghel R. The Incidence and Risk Factors for occurrence of Arm Lymphedema after Treatment of Breast Cancer. *Chirurgia*. 2015. Vol. 110 (1). P. 33-37.
13. Picon-Ruiz M., Morata-Tarifa C., Valle-Goffin J.J., Friedman E.R., Slingerland J.M. Obesity and Adverse Breast Cancer Risk and Outcome: Mechanistic Insights and Strategies for Intervention. *A Cancer J. Clin*. 2017. Vol. 67. P. 378-397.