

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI UDINE

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE E TECNOLOGIE CLINICHE

CICLO XXIII

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA

**RUOLO PROGNOSTICO E PREDITTIVO DEL *BODY MASS INDEX*
NEL TUMORE DELLA MAMMELLA AVANZATO**

RELATRICE

Prof.ssa Carla Di Loreto

DOTTORANDA

Dott.ssa Claudia Andretta

CORRELATORE

Prof. Aggr. Fabio Puglisi

ANNO ACCADEMICO 2011-2012

SOMMARIO

PARTE I	Pag.
• Epidemiologia del carcinoma mammario	4
• Fattori di rischio per il carcinoma mammario	4
• Definizione di sovrappeso e obesità ed epidemiologia	5
• Relazione tra sovrappeso e aumentato rischio di carcinoma mammario	6
• Relazione tra sovrappeso/obesità e carcinoma mammario	8
PARTE II	
• Obiettivi dello studio	12
• Materiali e metodi	12
• Disegno statistico	16
• Risultati	16
• Discussione	24
BIBLIOGRAFIA	27
Ringraziamenti	32

PARTE I

Epidemiologia del carcinoma mammario

Il carcinoma mammario rappresenta la neoplasia maligna più frequente nelle donne, si stimano 1.38 milioni di nuovi casi diagnosticati nel mondo nel 2008 (23% di tutte le neoplasie).

Il carcinoma mammario rappresenta la neoplasia maligna più frequente sia nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo. I tassi di incidenza variano dal 19.3 per 100,000 donne nei paesi dell'Africa orientale all'89.7 per 100,000 donne nell'Europa occidentale e sono più alti nei paesi sviluppati (>80 per 100,000) rispetto ai paesi in via di sviluppo (<40 per 100,000 donne).

In Italia il tasso di incidenza si attesta intorno all'86 per 100,000 donne con una mortalità stimata di 16.1 per 100,000 donne [1].

Si stima che in Italia nel 2011 vengano diagnosticati circa 45.000 nuovi casi di carcinoma mammario. Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, il tumore della mammella rappresenta il tumore più frequentemente diagnosticato sia nella fascia d'età 0-49 anni (40%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%) che nella fascia d'età più anziana ≥ 70 anni (20%). Anche in termini di mortalità il carcinoma mammario rappresenta la prima causa di morte tumore-specifica: nel 2011 sono attesi 12.000 casi di decesso per carcinoma mammario. Dalla fine degli anni '80 si osserva una moderata ma persistente riduzione della mortalità per carcinoma mammario (-1.7%/anno) attribuibile ad una più alta sensibilità e anticipazione diagnostica e ai progressi terapeutici [2].

Fattori di rischio per il carcinoma mammario

L'eziologia, nella maggior parte dei casi di carcinoma mammario, rimane sconosciuta. Vi sono comunque dei fattori di rischio accertati tra i quali il sesso femminile, l'età, la familiarità per carcinoma mammario, il menarca precoce, la menopausa tardiva, l'età avanzata al primo parto, una terapia ormonale sostitutiva prolungata, la precedente esposizione a radioterapia toracica, lesioni proliferative benigne della mammella, mutazioni genetiche (in particolare dei geni BRCA1-2) [3].

Anche il sovrappeso e l'obesità sono associati ad un aumentato rischio di sviluppare un carcinoma mammario.

Si stima che il tasso di mortalità per tumore mammario sia attribuibile per il 30-50% al sovrappeso nelle donne americane in post-menopausa [4].

Il peso corporeo costituisce un fattore di rischio modificabile, pertanto molti studi negli ultimi anni si sono focalizzati sulla relazione tra incremento del peso corporeo e rischio di sviluppare un carcinoma mammario, nonché sull'impatto prognostico del sovrappeso nelle pazienti affette da carcinoma mammario. Dalla letteratura emerge infatti come l'obesità nelle pazienti con carcinoma mammario conferisca un aumentato rischio di recidiva e morte [5].

Definizione di sovrappeso e obesità. Dati epidemiologici.

Il valore di riferimento per definire una persona normopeso, sottopeso, sovrappeso o obesa è costituito dal Body Mass Index (BMI) inteso come il rapporto tra il peso (espresso in kg) e l'altezza (espressa in m) al quadrato. In accordo alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, il sottopeso viene definito da un BMI < 18.5, il normopeso da un BMI 18.5-25, il sovrappeso da un BMI > 25 e l'obesità da un BMI >30 [6].

Si stima che nel 2005 il 23.2% della popolazione mondiale adulta fosse sovrappeso (24% degli uomini e 22.4% delle donne) e il 9.8% della popolazione obeso (7.7% degli uomini e 11.9% delle donne) che corrispondono a 937 milioni di persone in sovrappeso e 396 milioni di persone obese. Le proiezioni prevedono che nel 2030 vi saranno 1.35 miliardi di persone sovrappeso e 573 milioni di persone obese [7].

L'obesità costituisce un problema di salute pubblica emergente e impellente soprattutto nei Paesi sviluppati. Programmi nazionali di controllo del sovrappeso rivestono un ruolo sempre più cruciale nel controllo delle comorbidità e della mortalità associata all'eccesso di peso. La letteratura ha ampiamente evidenziato come il sovrappeso aumenti l'incidenza di diabete di tipo II, malattie cardiovascolari, alcuni tipi di neoplasie (tumore della mammella, dell'endometrio, renale, dell'esofago e cardiaca, colo-rettale). Il diabete di tipo II frequentemente associato al sovrappeso predispone inoltre ad un aumentato rischio di malattie renali ed epatiche, polmoniti, numerose malattie infettive e patologie del sistema nervoso centrale [8, 9].

Relazione tra sovrappeso e aumentato rischio di carcinoma mammario

Nelle donne in postmenopausa un elevato indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) o un peso elevato, costituiscono un fattore di rischio sia per il rischio di sviluppare un carcinoma mammario sia per il rischio di recidiva in pazienti con diagnosi di carcinoma mammario (fattore prognostico sfavorevole) [10, 11, 12].

In particolare, sia il BMI elevato (>25) sia il rapporto vita/fianchi (*waist-to-hip ratio*, WHR) elevato (≥ 0.80), rappresentano due fattori di rischio indipendenti di cattiva prognosi nelle pazienti con carcinoma mammario. Tale relazione è particolarmente forte in pazienti che presentano un aumentato BMI e/o WHR durante tutta l'età adulta rispetto alle pazienti che presentano un improvviso aumento dei due indici in prossimità della diagnosi di carcinoma mammario. Questo dato può essere spiegato con una prolungata esposizione ad estrogeni circolanti o insulina [13].

Nella metanalisi condotta da Vrieling e coll. [14] emerge come l'aumento di peso sia significativamente associato ad un aumento di rischio di carcinoma mammario in post-menopausa mentre appare associato ad un ridotto rischio in pre-menopausa. Il maggior rischio evidenziato in donne in post-menopausa è verosimilmente legato ad un'iperstimolazione estrogenica legata ad un aumento dei livelli di estrogeno circolanti e bassi livelli di *sex hormone-binding globulin*.

In pre-menopausa il sovrappeso può essere causa di cicli anovulatori e le donne possono presentare una maggior *clearance* epatica degli estrogeni rispetto alle donne normopeso, risultando perciò in bassi livelli di estrogeni e progesterone circolante.

Uno studio pubblicato su *Journal of American Medical Association* (JAMA) nel 2006, ha riportato i dati relativi ad una ricerca condotta su 87,143 donne tra i 30 e 55 anni seguite per 26 anni monitorando le modificazioni di peso. L'analisi ha evidenziato lo sviluppo di 4,393 casi di carcinoma mammario. Un aumento di rischio di carcinoma mammario è stato osservato fra le donne che hanno presentato un aumento di peso ≥ 25 kg dall'età di 18 anni in poi (RR=1.45, 95% CI 1.27-1.66, $p<0.001$) [15]. Questi dati confermano che l'aumento di peso durante la vita adulta si associa ad un incremento di rischio di carcinoma mammario nelle donne, soprattutto in post-menopausa mentre il calo ponderale dopo la menopausa è associato a riduzione del rischio di tumore mammario.

Dawood e coll [16] hanno indagato retrospettivamente 602 casi di carcinoma mammario localmente avanzato (LABC) trattate in clinical trials prospettici di chemioterapia con antracicline +/- taxani, evidenziando come pazienti obese (BMI ≥ 30) presentassero un rischio maggiore di sviluppare un

quadro di carcinoma mammario infiammatorio rispetto alle paziente normopeso e sovrappeso ($25 < \text{BMI} < 30$). Inoltre, pazienti obese e sovrappeso ($\text{BMI} \geq 25$) presentavano una sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) e una sopravvivenza libera da recidiva (*recurrence-free survival*, RFS) inferiore in misura statisticamente significativa rispetto alle pazienti normopeso e sottopeso, con un rischio aumentato di metastasi viscerali. In particolare per l'OS le pazienti obese vs normopeso presentavano un HR=1.40 (95% CI 1.03-1.91, $p=0.03$) e le pazienti sovrappeso vs normopeso un HR=1.64 (95% CI 1.22-2.21, $p=0.001$). per quanto riguarda la PFS le pazienti obese vs normopeso presentavano un HR=1.42 (95% CI 1.05-1.92, $p=0.02$), le pazienti sovrappeso vs normopeso presentavano un HR=1.55 (95% CI 1.16-2.09, $p=0.004$).

L'analisi retrospettiva condotta dallo studio di chemioterapia adiuvante BIG 02-98 ha valutato il ruolo del BMI in 2.887 pazienti con carcinoma mammario e stato linfonodale positivo trattate con diversi schemi di chemioterapia (A → CMF vs AC → CMF vs A → docetaxel → CMF vs A-docetaxel → CMF). L'OS a 5 anni era pari a 87.5% per le pazienti non obese rispetto a 82.9% delle pazienti obese (HR 1.34, 95%CI 1.06-1.69, $p=0.013$). La sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival*, DFS) a 5 anni era 75.9% nelle pazienti non obese rispetto al 70.0% nelle pazienti obese (HR 1.20, 95%CI 1.01-1.44, $p=0.041$) [17]. Le pazienti obese prese in considerazione in questo studio erano più frequentemente in post-menopausa, con età >50 anni, presentavano neoplasie di dimensioni maggiori (2.1-5 cm) e 4 o più linfonodi positivi rispetto alle pazienti non obese.

Un altro studio condotto su 18,967 donne trattate per carcinoma mammario precoce in Danimarca dal 1977 al 2006 ha evidenziato come l'obesità rappresenti un fattore prognostico indipendente nello sviluppo di metastasi a distanza e di morte tumore-relata; gli effetti delle terapie adiuvanti sembrano essere persi più rapidamente nelle pazienti con tumore della mammella ed obese [18]. Alcuni studi in setting neoadiuvante hanno dimostrato che le pazienti obese tendono a presentare più frequentemente neoplasie mammarie con recettori-negativi ($p=0.01$), in stadio III ($p<0.01$) e peggior OS ($p=0.006$) rispetto alle pazienti non obese [19].

Sempre in setting adiuvante nel trial ABCSG 12, condotto in donne con tumore della mammella recettori ormonali positivi e randomizzate e ricevere goserelin+anastrozolo vs goserelin+tamoxifen, il BMI elevato è risultato associarsi a ridotta efficacia del trattamento con LHRH analogo+antiaromatasi. In particolare, le pazienti sovrappeso rispetto a quelle normopeso trattate con anastrozolo presentavano un incremento del rischio di ripresa di malattia del 60% e un incremento di due volte del rischio di morte (HR 2.14, 95% CI 1.17-3.92, $p=0.01$). Sempre nel gruppo di pazienti in sovrappeso trattate con anastrozolo il rischio di ripresa di malattia era

incrementato del 50% rispetto alle pazienti in sovrappeso trattate con tamoxifen e il rischio di morte era incrementato di circa 3 volte (HR=3.03, 95% CI 1.35-6.82, p=0.004) [20]

Altri studi hanno inoltre evidenziato che le pazienti obese presentano un rischio aumentato di carcinoma mammario controlaterale e secondi tumori primitivi mammari [21, 22]

Relazione tra sovrappeso/obesità e carcinoma mammario

Il principale meccanismo biologico alla base della relazione tra sovrappeso/obesità e prognosi è rappresentato dall'aromatizzazione dell'androstenedione a estradiolo nel tessuto adiposo periferico e da bassi livelli di *sex-hormone binding globulin* che determinano un aumento degli estrogeni circolanti [23].

Il sovrappeso e l'obesità sono inoltre condizioni caratterizzate da iperinsulinemia, insulino-resistenza e disregolazione dei livelli di adipochine, come l'adiponectina.

L'insulina può stimolare la proliferazione cellulare attraverso una via di segnale mediata dal suo recettore (*insulin-like growth factor receptor*, IGF-R) sia nelle cellule normali che nelle cellule neoplastiche. Inoltre, l'insulina determina una *downregulation* delle IGF-binding-proteins (IGFBP) e delle globuline legate agli ormoni sessuali, aumentando così la biodisponibilità di agenti mitogeni come gli ormoni sessuali steroidei e IGF-1, con i relativi effetti a cascata a livello intracellulare [24, 25, 26] come illustrato in figura 1.

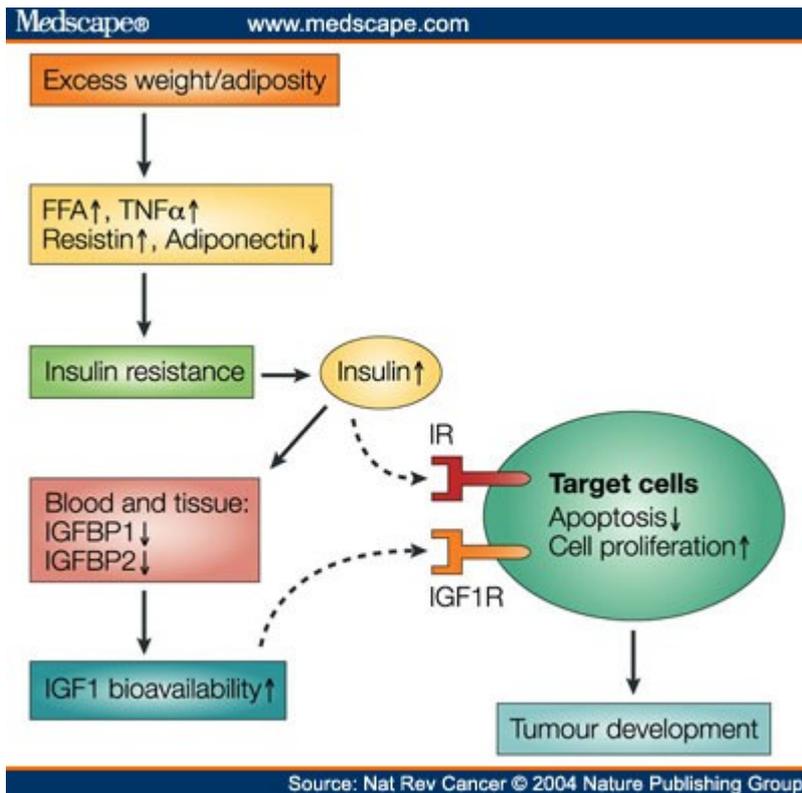


Fig.1 Meccanismo d'azione dell'insulina come stimolo proliferativo cellulare.

L'adiponectina è un ormone peptidico secreto dalle cellule del tessuto adiposo e gioca un ruolo centrale nella regolazione dell'introito energetico e nel metabolismo [27]. I livelli di adiponectina sono inversamente correlati al BMI e alla massa adiposa e la secrezione di adiponectina è *downregolata* nelle condizioni di sovrappeso e obesità.

L'adiponectina presenta effetti sulla proliferazione cellulare e la produzione di citochine; esperimenti in vitro [28] e in modelli animali suggeriscono un'interazione tra adiponectina e recettore per gli estrogeni (ER) [29, 30].

Nello studio di Duggan [31] sono state valutate 527 pazienti con carcinoma mammario con evidenza di miglior prognosi nelle pazienti che presentavano elevati livelli di adiponectina. In particolare lo studio conferma l'importanza dell'iperinsulinemia come fattore di rischio indipendente di cattiva prognosi in pazienti con carcinoma mammario e l'associazione tra bassi livelli di adiponectina e ridotta sopravvivenza tumore-relata.

La sindrome metabolica è un gruppo di condizioni metaboliche che include l'obesità addominale, la dislipidemia, l'ipertensione e l'insulino-resistenza. La sindrome metabolica è noto essere una condizione patologica favorente lo sviluppo di malattie cardiovascolari e diabete nonché essere associata ad un aumentato rischio di carcinoma mammario [32]. Dati recenti hanno dimostrato in donne in post-menopausa, con diabete tipo 2, che il trattamento con metformina, ipoglicemizzante

orale della famiglia delle biguanidi, riduce l'incidenza di carcinoma mammario con recettori ormonali positivi (riduzione del 38%, $p=0.02$) [33,34].

In uno studio retrospettivo condotto in setting neoadiuvante, il trattamento con metformina (nel sottogruppo di pazienti diabetici) era associato a un incremento del tasso di risposte patologiche complete (pCR) quando combinato alla chemioterapia. La metformina era un fattore predittivo indipendente di pCR (odds ratio= 2.95, $p=0.04$) dopo aggiustamento per diabete, BMI, età, stadio, grado, stato recettoriale e uso di taxani in neoadiuvante [35].

PARTE II

Tipo (viscerali/non viscerali/ <i>bone only</i>)	Per le linee di trattamento dalla I alla IV:
Data biopsia	<i>Performance status</i> ad inizio trattamento (ECOG)
Istologia	Data inizio
Grado istologico	Farmaci utilizzati
Stato di ER	Data progressione
Stato di PgR	Numero totale di linee eseguite
Stato di HER2	
MIB-1	
Stato menopausale	
Diabete	<i># Per ogni tipo di trattamento: ormonale/chemioterapico (linee totali), chemioterapico, ormonale.</i>

Tabella 1. Dati clinico-patologici raccolti per singolo paziente.

La data di diagnosi del tumore primitivo corrisponde alla data della biopsia della lesione.

La data di diagnosi della localizzazione a distanza corrisponde alla data del primo esame clinico-radiologico o anatomo-patologico che fornisce evidenza di diffusione metastatica.

Il Performance Status (PS) è descritto secondo la scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) riportata in tabella 2.

Stato di validità secondo WHO (o ECOG) e secondo Karnofsky (KPS)		
KPS	ECOG	Descrizione
100	0	Capace di condurre una normale attività e una normale vita di relazione, senza alcuna restrizione.
90		
80	1	Capace di condurre una attività lavorativa leggera, in grado di affrontare cure ambulatoriali.
70		
60	2	Incapace di compiere una attività lavorativa, capace di accudire a se stesso e di affrontare cure ambulatoriali, in riposo assoluto per meno del 50% delle ore diurne.
50		
40	3	Limitato nell'accudire alla propria persona, costretto a letto per più del 50% delle ore diurne.
30		
20	4	Totalmente costretto al letto, incapace di accudire a se stesso, necessita di continua assistenza.
10		

Tabella 2: Performance status

E' stato scelto di studiare i fattori prognostici, riportati in tabella 3. Per quanto riguarda le variabili dicotomiche, la categoria non evidenziata in neretto è da considerarsi la categoria di confronto (0).

Gli immunofenotipi sono descritti in tabella 4.

Stato dei recettori ormonali

ER			
Pos ($\geq 1\%$)		Neg ($< 1\%$)	
<i>Variabile continua</i>			
PgR			
Pos ($\geq 1\%$)		Neg ($< 1\%$)	
<i>Variabile continua</i>			
HER2			
Pos		Neg	
MIB-1			
>14%		$\leq 14\%$	
Immunofenotipi			
<i>Luminal A</i>	<i>Luminal B</i>	HER2	<i>Triple negative</i>
Stadio di malattia alla diagnosi			
Avanzato		Precoce	
Classe d'età (anni)			
<35	35-65	65-70	>70
Sesso			
Femmina		Maschio	
Stato menopausale			
Premenopausa		Postmenopausa	
Body Mass Index			
>25 kg/m²		≤ 25 kg/m²	
Diabete			
Si		No	
ECOG			
≤ 1		>1	

Tabella 3. Fattori prognostici presi in esame.

Immunofenotipi			
Luminal A	Luminal B	HER2	Triple negative
ER/PgR +/ +/ -/+	ER/PgR +/ +/ -/+	ER/PgR qualsiasi	ER/PgR -/-
HER2 -	HER2 -	HER2 +	HER2 -
MIB-1 ≤14%	MIB-1 >14%	MIB-1 qualsiasi	MIB-1 qualsiasi

Tabella 4. Definizione degli immunofenotipi

Gli *outcome* esaminati sono:

- Overall Survival (OS) calcolata dall'inizio del trattamento alla morte o alla data dell'ultimo follow-up
- Progression-Free Survival (PFS) calcolata dall'inizio del trattamento alla progressione clinica o radiologica di malattia o alla data di morte. Le osservazioni dei pazienti, vivi senza progressione di malattia alla data dell'ultimo follow-up (inclusi i pazienti che hanno ricevuto una successiva terapia antitumorale in assenza di una documentata progressione di malattia) sono ugualmente considerate "*censored*" (non sono quindi assimilate all'evento).

DISEGNO STATISTICO

Sono state eseguite analisi della variabile BMI con le principali misure di prognosi (OS, PFS) e sono stati elaborati anche modelli di analisi multivariata. La variabile PFS è stata analizzata nelle diverse linee (prima, seconda e terza) di trattamento sia chemioterapico (PFS CT1, PFS CT2, PFS CT3, PF CT4) che ormonoterapico (PFS OT1, PFS OT2, PFS OT3, PFS OT4). L'associazione di BMI con le variabili clinico-patologiche è stata valutata attraverso il test di Chi-Quadrato per le variabili categoriche o di Wilcoxon per le variabili continue. Le differenze di sopravvivenza in relazione a BMI come variabile continua e categorica sono state valutate con test di regressione di Cox e con test di Kaplan Meier, rispettivamente.

RISULTATI

Le caratteristiche cliniche della popolazione studiata sono riportate in tabella 5.

	Campione	Media	Mediana	25^{mo}-75^{mo} percentile
Età	400	58.03	58	48-68.5

Classe d'età	
<35 anni	17 (4.25%)
35-65 anni	252 (63%)
65-70 anni	37 (9.25%)
>70 anni	94 (23.5%)
Sesso	
Femmina	395 (99%)
Maschio	5 (1%)
Stato menopausale	
Premenopausa	53 (13%)
Postmenopausa	335 (83%)
Missing data	7
Body Mass Index	
>25 kg/m ²	207 (51.75%)
≤25 kg/m ²	183 (45.75%)
Missing data	10
Diabete	
Si	29 (0.7%)
No	364 (91%)
Missing data	7

Tabella 5. Caratteristiche cliniche della popolazione studiata.

Le caratteristiche patologiche della popolazione studiata sono riportate in tabella 6.

Istologia primitivo	Frequenza
Duttale	293 (73.25%)
Lobulare	71 (17.75%)
Carcinoma NAS	19 (4,75%)
Mucinoso	2 (0,5%)
Altro	14 (3.5%)

Stato recettori ormonali (cut-off $\geq 1\%$)			
ER			
Pos	303 (75.75%)		
Neg	80 (20%)		
Missing data	17		
PgR			
Pos	244 (61%)		
Neg	137 (34.25%)		
Missing data	19		
Stato recettori ormonali (cut-off $>10\%$)			
ER			
Pos	297 (74.25%)		
Neg	86 (21.5%)		
Missing data	17		
PgR			
Pos	220 (55%)		
Neg	161 (40.25%)		
Missing data	19		
Stato recettori ormonali (variabile continua)			
ER			
N	Media	Mediana	25 ^{mo} -75 ^{mo} percentile
365	57.80	70	13.75-90
PgR			
N	Media	Mediana	25 ^{mo} -75 ^{mo} percentile
364	32.95	15	0-70
HER2			
Pos	71 (17.75%)		
Borderline	3 (0.75%)		
Neg	265 (66.25%)		
Missing data	61		
MIB-1			
>14 %	177 (44.25%)		
≤ 14 %	76 (19%)		
Missing data	144		
Immunofenotipi (cut-off 1%)			
HER2	71 (17.75%)		
Luminal A	67 (16.75%)		
Luminal B	105 (26.25%)		
Triple negative	36 (9%)		
Missing data	121		
Stadio di malattia alla diagnosi			
Precoce	319 (79.75%)		
Avanzato	81 (20.25%)		

Tabella 6. Caratteristiche patologiche della popolazione studiata

Le mediane della OS e delle diverse PFS sono riportate in tabella 7.

		Campione	Media	Mediana	25 ^{mo} -75 ^{mo} percentile	
OS	<i>Dalla prima linea</i>		400	37.59	33.71	13.37-66.37
PFS	<i>Linee totali</i>	1	400	17.91	9.33	4.70-19.35
		2	254	8.85	5.06	2.50-10.97
		3	178	6.57	3.58	2.23-8.25
		4	118	5.70	3.19	1.97-6.21
	<i>Terapia ormonale</i>	1	280	18.99	10.05	4.80-21.06
		2	140	9.34	5.26	2.63-10.91
		3	58	5.70	4.17	2.43-8.35
		4	10	9.79	9.10	3.22-15.41
	<i>Chemioterapia</i>	1	291	13.47	7.39	3.48-14.23
		2	169	8.14	4.07	2.20-10.35
		3	111	4.75	3.15	1.97-5.29
		4	63	3.30	2.30	1.77-4.11

Tabella 7. Medie e mediane della OS e delle diverse PFS (in mesi).

La variabile BMI ($BMI > 25$ vs ≤ 25) non è associata in maniera significativa con l'OS del campione in studio sia in analisi univariata che in multivariata. L'analisi multivariata per la OS è riportata in tabella 8.

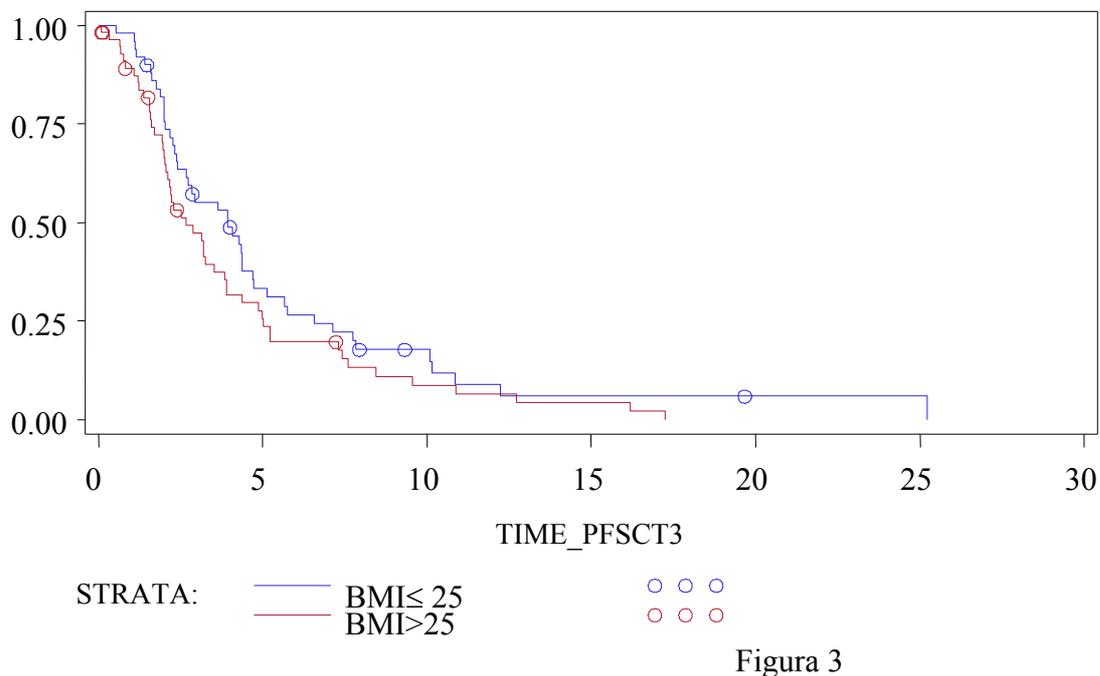
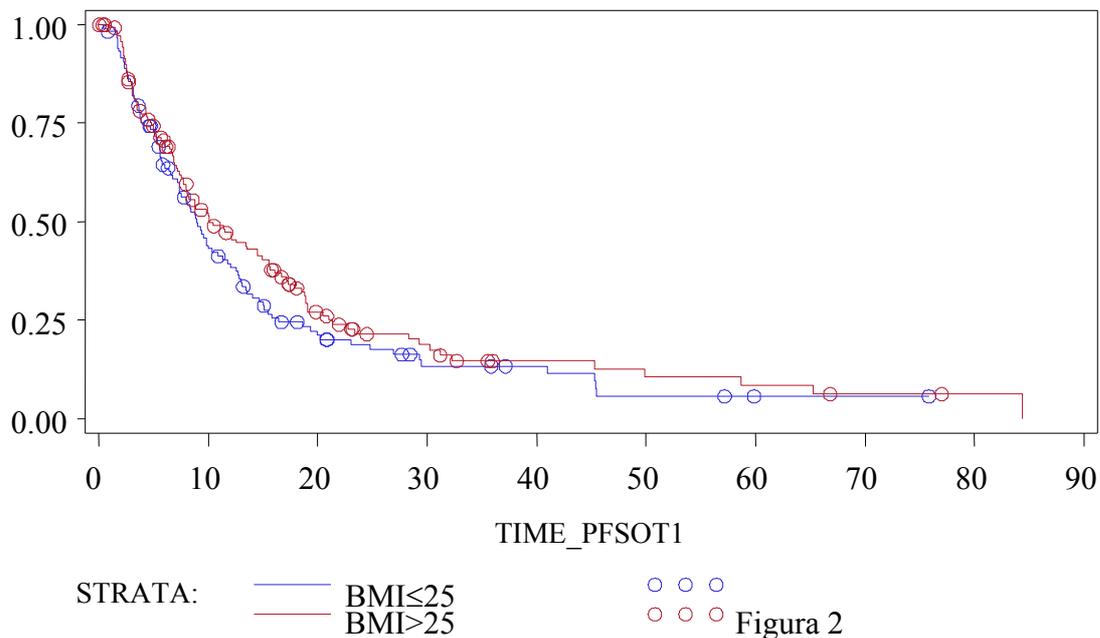
Analysis of Maximum Likelihood Estimates								
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
ER Positivi	1	-1.11844	0.28065	15.8822	<.0001	0.327	0.189	0.566
PgR Positivi	1	-0.07250	0.22734	0.1017	0.7498	0.930	0.596	1.452
HER2 Positivo	1	-1.00556	0.24987	16.1946	<.0001	0.366	0.224	0.597
HER2 Missing	1	-0.24106	0.27984	0.7421	0.3890	0.786	0.454	1.360
MIB1 Positivo	1	0.61536	0.26661	5.3274	0.0210	1.850	1.097	3.120
MIB1 missing	1	0.09005	0.27116	0.1103	0.7398	1.094	0.643	1.862
AGE >70	1	0.49020	0.25812	3.6066	0.0576	1.633	0.984	2.708
AGE 65-69	1	0.03225	0.31675	0.0104	0.9189	1.033	0.555	1.921
AGE <35	1	0.57903	0.49509	1.3678	0.2422	1.784	0.676	4.709
CT adiuvante o neoadiuvante	1	0.44107	0.20658	4.5584	0.0328	1.554	1.037	2.330
OT adiuvante o neoadiuvante	1	0.17023	0.22586	0.5681	0.4510	1.186	0.762	1.846
Status post-menopausale	1	0.56833	0.33434	2.8895	0.0892	1.765	0.917	3.400
BMI >25	1	-0.09784	0.17705	0.3054	0.5805	0.907	0.641	1.283
Diabete	1	-0.40254	0.35854	1.2605	0.2616	0.669	0.331	1.350
DFI (var continua)	1	-0.0009632	0.00250	0.1483	0.7002	0.999	0.994	1.004

Tabella 8. Analisi multivariata per OS

L'analisi univariata inoltre non evidenzia associazioni significative della variabile BMI con la PFS nelle diverse valutazioni che esaminano separatamente i diversi trattamenti chemioterapici e ormonali, in base alla linea di trattamento (PFS CT1, PFS CT2, PFS CT3, PFS CT4, PFS OT1, PFS OT2, PFS OT3, PFS OT4).

L'analisi multivariata del BMI con la PFS nelle diverse linee di CT e OT evidenzia come dati significativi solo l'associazione del BMI>25 con PFS alla terza linea di CT (HR=2.17, 95% CI 1.24-3.81) e con la PFS alla prima linea ormonale (HR= 0.68, 95% CI 0.46-0.99).

La mediana della PFS OT1 per BMI>25 e ≤25 è risultata essere 10.2 mesi e 9.0 mesi, rispettivamente; la mediana della PFS CT3 per BMI>25 e ≤25 è risultata essere 2.6 mesi e 3.9 mesi, rispettivamente. Le curve di sopravvivenza per PFS OT1 e PFS CT3 sono riportate in figura 2 e 3.



Altre variabili associate significativamente alla PFS alla terza linea di CT sono: status post-menopausale (HR=0.42, 95%CI 0.2-0.9), ECOG PS>1 (HR=5.32, 95% CI 2.32-10.92).

Altre variabili associate significativamente alla PFS alla prima linea ormonale sono: MIB1 >14% (HR=2.0, 95%CI 1.18-3.40); precedente trattamento ormonale in setting adiuvante o neoadiuvante (HR=2.52, 95%CI 1.48-4.31); status post-menopausale (HR=2.47, 95% CI 1.17-5.24).

L'analisi multivariata completa per la PFS alla prima linea ormonale è riportata in tabella 9, l'analisi multivariata completa per la PFS alla terza linea di CT è riportata in tabella 10.

Analysis of Maximum Likelihood Estimates								
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
ER Positivi	1	-1.11868	0.72862	2.3573	0.1247	0.327	0.078	1.363
PgR Positivi	1	0.31097	0.28287	1.2085	0.2716	1.365	0.784	2.376
HER2 Positivo	1	-0.44958	0.33383	1.8137	0.1781	0.638	0.332	1.227
HER2 missing	1	-0.22510	0.30369	0.5494	0.4586	0.798	0.440	1.448
MIB1 Positivo	1	0.69452	0.27101	6.5677	0.0104	2.003	1.177	3.407
MIB1 missing	1	0.48173	0.27027	3.1769	0.0747	1.619	0.953	2.750
AGE >70	1	0.36402	0.29864	1.4858	0.2229	1.439	0.801	2.584
AGE 65-69	1	0.67489	0.36256	3.4650	0.0627	1.964	0.965	3.997
AGE <35	1	0.38517	0.65013	0.3510	0.5535	1.470	0.411	5.256
CT adiuvante o neoadiuvante	1	0.21917	0.24390	0.8075	0.3689	1.245	0.772	2.008
OT adiuvante o neoadiuvante	1	0.92594	0.27400	11.4203	0.0007	2.524	1.475	4.319
Status post-menopausale	1	0.90633	0.38233	5.6194	0.0178	2.475	1.170	5.237
BMI >25	1	-0.38866	0.19765	3.8669	0.0492	0.678	0.460	0.999
Diabete	1	0.17379	0.36723	0.2240	0.6360	1.190	0.579	2.444
DFI (var continua)	1	-0.00394	0.00257	2.3497	0.1253	0.996	0.991	1.001
ECOG PS >1	1	0.08654	0.32828	0.0695	0.7921	1.090	0.573	2.075

Tabella 9. Analisi multivariata PFS alla prima linea ormonale (PFS OT1)

Le terapie ormonali ricevute in prima linea (n=280) sono state: antiaromatasi steroideo n=121 (43.2%), antiaromatasi non steroideo n=126 (45%), antiestrogeno n=33 (11.8%).

Analysis of Maximum Likelihood Estimates								
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
ER Positivi	1	-0.01267	0.49923	0.0006	0.9798	0.987	0.371	2.627
PgR Positivi	1	-0.19149	0.48321	0.1570	0.6919	0.826	0.320	2.129
HER2 Positivo	1	-0.56543	0.36223	2.4367	0.1185	0.568	0.279	1.155
HER2 missing	1	-0.14544	0.58869	0.0610	0.8049	0.865	0.273	2.741
MIB1 Positivo	1	-0.93135	0.49966	3.4744	0.0623	0.394	0.148	1.049
MIB1 missing	1	-1.06524	0.46169	5.3234	0.0210	0.345	0.139	0.852
AGE >70	1	-0.12998	0.54953	0.0559	0.8130	0.878	0.299	2.578
AGE 65-69	1	-0.38792	0.57900	0.4489	0.5029	0.678	0.218	2.110
AGE <35	1	-0.60145	0.61656	0.9516	0.3293	0.548	0.164	1.835
CT adiuvante o neoadiuvante	1	0.08605	0.34814	0.0611	0.8048	1.090	0.551	2.156
OT adiuvante o neoadiuvante	1	-0.01984	0.34045	0.0034	0.9535	0.980	0.503	1.911
Status post-menopausale	1	-0.47513	0.45129	1.1084	0.2924	0.622	0.257	1.506
BMI >25	1	0.77720	0.28648	7.3602	0.0067	2.175	1.241	3.814
Diabete	1	0.40654	0.72562	0.3139	0.5753	1.502	0.362	6.226
DFIMONTHS	1	-0.01177	0.00572	4.2277	0.0398	0.988	0.977	0.999
ECOG PS >1	1	1.78985	0.44890	15.8976	<.0001	5.989	2.484	14.435

Tabella 10. Analisi multivariata PFS alla terza linea di CT.

Sempre in analisi multivariata, il BMI non è associato con la PFS nella seconda, terza e quarta linea ormonale (PFS OT2, PFS OT3 e PFS OT4).

Limitando l'analisi ai soli casi tripli negativi (setting in cui non trova indicazione la terapia ormonale per assenza di endocrinoresponsività della neoplasia) non si è evidenziata nessuna associazione significativa del BMI con le misure di OS e PFS.

I casi con BMI > 25 presentavano un'associazione significativa con l'età alla diagnosi e lo status menopausale. In particolare, per le pazienti con BMI > 25 vs ≤ 25 la mediana dell'età era 61 vs 53 rispettivamente (Wilcoxon two-sample test, p=0.0001), lo status menopausale si riscontrava nel 55% vs 44% rispettivamente (Chi quadrato, p=0.008). In tabella 11 è riportata l'associazione del BMI con lo status menopausale.

BMI	MENOPAUSA		
	No	Si	Total
N (%)			
BMI ≤ 25	34 (8.99)	145 (38.36)	179 (47.35)
BMI > 25	19 (5.03)	180 (47.62)	199 (52.65)
Total	53 (14.02)	325 (85.98)	378 (100)
Frequency Missing = 10			

Tabella 11. Associazione del BMI con lo status menopausale.

Inoltre i casi con BMI >25 erano associati maggiormente a un immunofenotipo tipo luminal B e triple negative (Chi quadrato, p=0.02).

La distribuzione degli immunofenotipi rispetto al BMI è riportata in tabella 12.

BMI	IMMUNOFENOTIPO				Total
	HER2 POSITIVE	LUMINAL A	LUMINAL B	TRIPLE NEG	
N (%)					
BMI ≤ 25	39 (14.55)	38 (14.18)	40 (14.93)	14 (5.22)	131 (48.88)
BMI > 25	31 (11.57)	24 (8.96)	62 (23.13)	20 (7.46)	137 (51.12)
Total	70 (26.12)	62 (23.13)	102 (38.06)	34 (12.69)	268 (100.0)
Frequency Missing = 120					

Tabella 12. La distribuzione degli immunofenotipi rispetto al BMI.

E' stata eseguita anche un'analisi esplorativa del valore di BMI > 30 per il significato predittivo e prognostico, senza rilevare associazioni statisticamente significative per le stesse misure analizzate in precedenza.

DISCUSSIONE

Il nostro studio non evidenzia un'associazione significativa tra BMI e l'OS.

I dati in setting adiuvante [17-19] dimostrano una significativa riduzione dell'OS per le pazienti con BMI >25; questo dato non sembra replicarsi in setting avanzato, ovvero dopo la ripresa di malattia a distanza. L'apparente discrepanza tra i due risultati può essere interpretata tenendo in considerazione le diverse cause di mortalità. Nel setting avanzato, oggetto del nostro studio, prevale senz'altro la mortalità causa specifica (tumore della mammella) mentre nel setting precoce bisogna considerare l'impatto delle cause competitive di morte. Nella fattispecie, considerato il rischio cardiovascolare associato all'aumentato BMI, la mortalità nelle serie di pazienti con tumore della mammella precoce è parzialmente rappresentata dalla mortalità di natura cardiovascolare.

Dal nostro studio emerge inoltre che il BMI elevato (>25) è significativamente associato a una più breve PFS alla terza linea di CT mentre è significativamente associato a una più lunga PFS alla prima linea ormonale.

L'impatto negativo del BMI sulla PFS in pazienti pesantemente pretrattate (terza linea di CT) potrebbe essere legato ad una peggiore *compliance* dei trattamenti nelle pazienti sovrappeso (anche a causa delle comorbidità associate), a cui si aggiunge la tendenza a ridurre le dosi dei farmaci antitumorali nelle pazienti in sovrappeso (con dosaggi <85% della dose prevista) come riportato in letteratura, con un impatto negativo sull'*outcome*, in particolare delle pazienti con tumori recettori negativi [36].

L'associazione apparentemente favorevole tra BMI elevato e risposta alla terapia ormonale di prima linea evidente nella nostra casistica (pur in presenza di una modesta differenza nella mediana di PFS, il dato risulta statisticamente significativo considerato come Hazard Ratio in analisi multivariata), potrebbe essere il risultato di una maggiore endocrinosensibilità della malattia metastatica con positività dei recettori ormonali, sviluppata nel contesto ormonale caratterizzante il paziente in sovrappeso. Nel paziente in sovrappeso si ipotizza infatti un aumento della stimolazione estrogenica legata ad un'aumentata attività dell'enzima aromatasi e all'iperinsulinemia, condizione che causa una maggiore biodisponibilità degli estrogeni legata a riduzione della *sex-hormone binding globuline* [23].

I dati degli studi di terapia adiuvante riportano un incremento del rischio di ripresa di malattia per le pazienti con BMI > 25 (ridotto *disease free interval*) e questo potrebbe essere legato alle seguenti condizioni: ridotta endocrinosensibilità della neoplasia; ridotta efficacia della terapia ormonale (es. incapacità ad inibire completamente l'attività aromatasi nel tessuto adiposo); ambiente ormonale

favorente lo sviluppo di lesioni secondarie. L'aumentato rischio di ripresa di malattia nelle donne con BMI>25 con tumore della mammella precoce, non implica però che la malattia metastatica non sia sensibile a ulteriori manipolazioni ormonali, specialmente nelle linee precoci di trattamento (es. prima linea metastatica)

Nel nostro studio l'indice di proliferazione elevato (MIB1> 14%) si associa a ridotta PFS alla prima linea ormonale. E' noto in letteratura come l'indice di proliferazione costituisca un fattore predittivo importante in setting adiuvante con evidenza di ridotta DFS dopo chemioterapia e terapia endocrina nelle pazienti con neoplasia ad alto MIB1 [37, 38].

Nella nostra casistica le pazienti con BMI>25 erano più frequentemente in post-menopausa. In letteratura questo dato trova conferma in numerosi studi pubblicati. MacInnis e coll. hanno condotto uno studio prospettico in una popolazione di 13,598 donne tra 27 e 75 anni: ad un follow-up mediano di 9.1 anni registrarono 357 carcinomi mammari invasivi. L'età media alla diagnosi era 66.1 anni e le donne affette da carcinoma mammario erano prevalentemente in sovrappeso e il rischio aumentava sostanzialmente dopo 15 anni dall'inizio della menopausa [39].

Gli autori giustificano questo aumento del rischio negli anni successivi la menopausa con un aumento dell'adiposità viscerale che determina un'insulino-resistenza, soprattutto nelle donne >60 anni [40]. Ed è noto, e già estesamente spiegato, il ruolo dell'insulino-resistenza come fattore di rischio per lo sviluppo di carcinoma mammario (vedi introduzione).

Gli immunofenotipi di tumore della mammella che si associano al BMI elevato nel nostro studio sono il luminal B e il *triple negative*.

Questo dato conferma i dati della letteratura secondo cui il BMI elevato si associa più frequentemente a tumori luminal B e *triple negative*. Nello studio di Millikan et al. si dimostra, in un campione di 1,424 donne con carcinoma mammario, come un elevato WHR si associ a maggior incidenza dell'immunofenotipo triplo negativo sia in pre- che in post-menopausa [41]. Lo stesso risultato è stato recentemente pubblicato da Gaudet et al. su un campione di 890 donne affette da carcinoma mammario con età <56 anni: l'aumento del BMI in queste donne in pre-menopausa si associa più frequentemente all'immunofenotipo luminal B (OR=1.73, 95%CI 1.07-2.77) e triple negative (OR=1.67, 95%CI 1.22-2.28) [42].

Il nostro studio è il primo studio che valuta il significato prognostico e predittivo del BMI nel tumore della mammella in stadio avanzato. Pur con le limitazioni di questo studio (retrospettivo, trattamenti diversi nelle diverse linee) questa casistica riporta dati interessanti sull'*outcome* clinico.

Nel nostro studio in particolare, vengono valutate separatamente le singole linee di terapia (CT e OT) rispecchiando uno scenario tipico della pratica clinica corrente.

L'ulteriore relazione tra atmosfera ormonale (insulino-resistenza, iperestrogenismo) legata al sovrappeso e risposta ai trattamenti antitumorali, soprattutto endocrini, necessita di ulteriori studi di approfondimento. Potrebbe essere interessante valutare markers di sensibilità alle terapie endocrine nella malattia metastatica soprattutto nel caso particolare del carcinoma della mammella con immunofenotipo luminal B, che si associa alla condizione di sovrappeso.

Il controllo del peso come fattore di rischio per lo sviluppo di tumore della mammella e di ridotta DFS in setting adiuvante rimane un punto importante nel miglioramento dell'*outcome* clinico della paziente, specialmente in post-menopausa. Nello stesso tempo, laddove vi sia ripresa di malattia nel contesto di un accresciuto BMI, e si possa ipotizzare una residua endocrinosensibilità, è fondamentale migliorare l'approccio terapeutico. Lo sviluppo di trattamenti che abbiano come target i *pathways* coinvolti nella sindrome metabolica e nelle vie di stimolazione della proliferazione tumorale merita ulteriori studi prospettici.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917
2. Documento AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. Intermedia Editore 2011.
3. NCCN guidelines, Breast Cancer, version 2.2011
4. Petrelli JM, Calle EE, Rodriguez C, Thun MJ. Body mass index, height, and postmenopausal breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *Cancer Causes Control* 2002;13:325-332
5. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:627-635
6. World Health Organization. Global database on body mass index (in Edition 2008)
7. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, HE J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes(Lond)* 2008;32:1431-7
8. The Emerging Risk Factor Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41
9. Hjartaker A, Langseth H, Weiderpass E. Obesity and diabetes epidemics: cancer repercussions. *Adv Exp Med Biol* 2008;630:72-93
10. Friedenreich CM. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2001;10:15-22
11. Rock Cl, Demark-Wahnefried W. Can lifestyle modification increase survival in women diagnosed with breast cancer? *J Nutr* 2002;132:3504-7s

12. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002;20:1128-43
13. Abrahamson PE, Gammon MD, Lund MJ, et al. General and abdominal obesity and survival among young women with breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1871-7
14. Vrieling A, Buck K, Kaaks R, Chang-Claude J. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a metanalysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:641-649
15. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willet WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006;296:193-201
16. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, et al. Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:1718-1725
17. de Azambuja E, McCaskill-Stevens W, Francis P et al. The effect of body mass index on overall and disease-free survival in node-positive breast cancer patients treated with docetaxel and doxorubicin-containing adjuvant chemotherapy: the experience of the BIG 02-98 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:145-153
18. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA et al. *J Clin Oncol* 2011;29:25-31
19. Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, Warneke CI, et al. Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4072-4077
20. Pfeiler G, Konigsberg R, Fesl C, et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2653-2659

21. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, et al. Effect of obesity and race on prognosis in lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;97:245-254
22. Majed B, Moreau T, Senouci K, et al. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:329-342
23. Cleveland RJ, Eng SM, Abrahamson PE et al. Weight gain prior to diagnosis and survival from breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1803-1811
24. Harvie M, Hooper L, Howell AH. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. *Obes Rev* 2003;4:157-173
25. Calle E, Kaas R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanism. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579-591
26. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:328-336
27. Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, et al. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr* 2007;86:s858-866
28. Fenton JJ, Birmingham JM, Hursting SD, et al. Adiponectin blocks multiple signaling cascades associated with leptin-induced cell proliferation in *Apc Min/+* colon epithelial cells. *Int J Cancer* 2008;122:2437-2445
29. Pfeiler GH, Buechler C, Neumeier M, et al. Adiponectin effects on human breast cancer cells are dependent on 17-beta estradiol. *Oncol Rep* 2008;19:787-793
30. Grossmann ME, Nkhata KJ, Mizuno NK, et al. Effects of adiponectin on breast cancer cell growth and signalling. *Br J Cancer* 2008;98:370-379
31. Duggan C, Irwin ML, Xiao L, et al. Associations of insulin resistance and adiponectin with mortality in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:32-39

32. Ibarra-Drendall C, Dietze EC, Seewaldt VL. Metabolic syndrome and breast cancer risk: is there a role for metformin? *Curr Breast Cancer Rep* 2011;3:142-150
33. Zakikhani M, Dowling R, Fantus IG, et al. Metformin in an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res* 2006;66:10269-73
34. Chlebowski T, McTiernan A, Aragaki AK, et al. Metformin and breast cancer incidence in postmenopausal diabetic women in the Women's Health Initiative (WHI). *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl; abstr 1503) ASCO annual meeting 2011
35. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3297-3300
36. Colleoni M, Li S, Gelber RD et al. Relation between chemotherapy dose, oestrogen receptor expression, and body mass index. *Lancet* 2005;366:1108-1110
37. Viale G, Regan MM, Mastropasqua MG, et al. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:207-212
38. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-2757
39. MacInnis RJ, English DR, Gertig D, Hopper JL, Giles GG. Body size and composition and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:2117-25
40. DeNino WF, Tchernof A, Dionne IJ, et al. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy non obese women. *Diabetes Care* 2001;24:925-932

41. Millikan RC, Newman B, Tse Ck, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:123-39

42. Gaudet MM, Press MF, Haile RW, et al. Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130:587-597

Ringraziamenti

Ringrazio la Prof.ssa Carla Di Loreto e il Prof. Fabio Puglisi per la disponibilità e il tempo offerti e la Dott.ssa Francesca Valent per il prezioso aiuto nell'analisi statistica.