

EDITORIAL

Conștientizarea prevalenței și a provocărilor tratamentului cancerului la pacienții obezi ar crește aderența la prevenția ambelor condiții în asistența medicală primară

Prof. univ. habil. dr. Mira Florea

UBBMed, Universitatea Babes-Bolyai, Cluj-Napoca, România

Prevalența globală a obezității aproape s-a triplat în ultimele cinci decenii, în paralel cu creșterea incidenței cancerului. Obezitatea este recunoscută ca factor cauzal pentru cel puțin 13 tipuri de cancer. Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului (IARC) a concluzionat că excesul ponderal este legat de cancerul de sân (postmenopauză), colorectal, endometru, esofag (adenocarcinom), rinichi, pancreas, ficat, stomac, cardiac, ovar, tiroidă, meningiom, vezică biliară și mielom multiplu. Obezitatea contribuie substanțial la povara globală a cancerului. În țările dezvoltate, 4-8% din totalul cancerelor sunt atribuibile excesului ponderal (1). De asemenea, este asociată cu o mortalitate specifică cancerului crescută. Într-o cohortă prospectivă mare de peste 900.000 de adulți din SUA, obezitatea a fost legată de o mortalitate prin cancer cu 14% mai mare la bărbați și cu 20% la femei, comparativ cu persoanele cu greutate normală (2).

Obezitatea este un factor de risc modificabil major pentru incidența, progresia și mortalitatea cancerului la nivel mondial. Adipozitatea excesivă creează un mediu complex care promovează tumorile, caracterizat prin hiperinsulinemie, inflamație cronică, dezechilibru al adipokinelor, metabolism alterat al hormonilor sexuali și dereglare imună. O meta-analiză a 141 de studii a arătat că fiecare creștere cu 5 kg/m² a indicelui de masă corporală (IMC) crește semnificativ riscul de cancer multiple, în special adenocarcinom endometrial și adenocarcinom esofagian (3). IMC surprinde incomplet riscul oncogenic. Adipozitatea viscerală și circumferința taliei se corelează mai puternic cu disfuncția metabolică și riscul de cancer decât IMC-ul singur (4). Depozitele de grăsime ectopice - inclusiv boala steatozică hepatică asociată cu MASLD și grăsimea periviscerală - par a fi deosebit de favorabile dezvoltării tumorilor.

Ca mecanisme biologice, efectele oncogene ale obezității apar din căile fiziopatologice interconectate ale celor două patologii.

Rezistența la insulină indusă de obezitate duce la hiperinsulinemie compensatorie, un factor central al carcinogenezei legate de obezitate. Insulina crescută stimulează direct receptorii de insulină de pe celulele tumorale, reduce producția hepatică de proteine care leagă IGF și crește biodisponibilitatea IGF-1 liber. La rândul său, IGF-1 activează căile PI3K/Akt/mTOR și MAPK, promovând proliferarea și inhibând apoptoza (5). Studiile prospective demonstrează că nivelurile crescute de peptid C (un marker al secreției de insulină) sunt asociate cu un risc crescut de cancer colorectal și mortalitate (6). Dezechilibrul leptină-adiponectină este o caracteristică endocrină definitorie a riscului de cancer legat de obezitate. Semnalizarea ridicată a leptinei a fost implicată în tumorigeneza mamară, colorectală și prostatică (7). Nivelurile scăzute de adiponectină sunt asociate cu un risc crescut de cancer endometrial, mamar și colorectal (8). Obezitatea induce o stare inflamatorie persistentă cu grad redus prin nivel crescut de citokine circulante (TNF- α , IL-6, CRP), care promovează deteriorarea ADN-ului, angiogeneza și progresia tumorii (9). Obezitatea generează și modificări ale hormonilor sexuali. Țesutul adipos este un situs major al activității aromatazei. La femeile aflate la postmenopauză, obezitatea duce la creșterea producției periferice de estrogen și la creșterea biodisponibilității estradiolului. Aceste modificări promovează puternic cancerul dependent de hormoni, în special cancerul de sân și endometrial (10). Imunitatea antitumorală este profund alterată în obezitate. Aceste modificări creează un micromediu tumoral imunosupresor și pot influența răspunsul la imunoterapia anticancerigenă (11). La gazele obeze tumorile demonstrează utilizare crescută a lipidelor, iar adipocitele susțin direct creșterea tumorii. Studiile experimentale arată că adipocitele facilitează metastazele cancerului ovarian la nivelul epiploonului prin mecanisme de transfer de lipide (12).

Pe lângă creșterea riscului apariției mai multor tumori maligne, obezitatea afectează detectarea cancerului, administrarea tratamentului, răspunsul terapeutic și rezultatele supraviețuirii.

Există unele provocări legate de diagnosticarea cancerului în obezitate, de care medicul de familie ar trebui să fie conștient și să personalizeze programele de screening oncologic la pacienții obezi.

Obezitatea complică detectarea cancerului prin aderență mai scăzută la screening, sensibilitate redusă a examenului fizic, limitări ale testelor imagistice, dificultăți tehnice la biopsie. Diagnosticul întârziat contribuie la un stadiu mai avansat de prezentare în unele tipuri de cancer la obezi.

În plus, rezultatele tratamentului cancerului în obezitate sunt mai slabe. Pacienții obezi supuși intervențiilor chirurgicale pentru cancer au un risc crescut de tromboembolism venos și complicații ale plăgilor. Cu toate acestea, chirurgia bariatrică oferă cele mai puternice dovezi care leagă pierderea în greutate de riscul redus de cancer. Studii prospective ample au demonstrat reduceri semnificative ale cancerelor legate de obezitate în urma scăderii ponderale postchirurgie bariatrică, în special la femei (13).

Considerațiile privind terapia sistemică la pacienții obezi cu cancer se referă la dozarea chimioterapiei. Deoarece, din punct de vedere istoric, pacienții obezi cu cancer au fost frecvent subdozați prin administrarea dozei standard de chimioterapie, neraportată la greutatea corporală crescută datorită riscului de toxicitate, ghidurile Societății Americane de Oncologie Clinică (ASCO) recomandă o dozare completă în funcție de greutate, deoarece reducerile dozei pot compromite ratele de vindecare (14). Paradoxal, mai multe studii raportează rezultate îmbunătățite cu imunoterapie, cum ar fi inhibitorii punctelor de control imunitar la pacienții cu obezitate. Acest aspect este numit „paradox al obezității”. Mecanismele propuse includ creșterea expresiei PD-1 pe celulele T epuizate și activarea imună mediată de leptină. Cu toate acestea, rezultatele sunt inconsistente și nu ar trebui interpretate ca efecte protectoare ale obezității (15).

Medicii de familie ar trebui să își informeze pacienții obezi despre riscul lor oncologic crescut pentru a crește aderența la screening-ul pentru cancer, din cauza dificultăților suplimentare de a fi diagnosticați precoce. Este important să se acorde o atenție deosebită pacienților obezi deja diagnosticați cu cancer. Supraviețuirea este legată și de traiectoria greutății lor corporale. Creșterea în greutate după diagnosticarea cancerului este frecventă și relevantă clinic. La supraviețuitorii cancerului de sân, creșterea în greutate post-diagnostic este asociată cu un risc mai mare de recurență și o mortalitate crescută de orice cauză. Creșterea în greutate după diagnosticarea cancerului agravează și mai mult supraviețuirea în cazul cancerelor de sân și colorectal (16).

Starea de obezitate complică detectarea și tratamentul cancerului și, în general, agravează prognosticul. Ca o consecință a epidemiei globale de obezitate, integrarea sănătății metabolice și a gestionării greutății în prevenirea cancerului în asistența medicală primară și în managementul oncologic trebuie să devină prioritară.

Awareness of the prevalence and challenges of cancer treatment in obese patients would increase adherence to prevention of both conditions in primary care

Prof. habil dr. Mira Florea

UBBMed, Babes-Bolyai University, Cluj-Napoca, Romania

The global prevalence of obesity has nearly tripled over the past five decades, paralleling rising cancer incidence. Obesity is now recognized as a causal factor for at least 13 cancer types. The International Agency for Research on Cancer (IARC) concluded that excess body fatness is convincingly linked to cancers of the breast (postmenopausal), colorectum, endometrium, esophagus (adenocarcinoma), kidney, pancreas, liver, stomach cardia, ovary, thyroid, meningioma, gallbladder, and multiple myeloma. Obesity contributes substantially to global cancer burden. In high-income countries, approximately 4-8% of all cancers are attributable to excess body fatness (1). It is also associated with increased cancer-specific mortality. In a large prospective cohort of over 900,000 U.S. adults, obesity was linked to 14% higher cancer mortality in men and 20% in women compared with normal-weight individuals (2).

Obesity is a major modifiable risk factor for cancer incidence, progression, and mortality worldwide. Excess adiposity creates a complex tumor-promoting environment characterized by hyperinsulinemia, chronic inflammation, adipokine imbalance, altered sex hormone metabolism, and immune dysregulation. A meta-analysis of 141 studies showed that each 5 kg/m² increase in BMI significantly increases the risk of multiple cancers, particularly endometrial adenocarcinoma and esophageal adenocarcinoma (3). Body Mass Index (BMI) incompletely captures oncogenic risk. Visceral adiposity and waist circumference correlate more strongly with metabolic dysfunction and cancer risk than BMI alone (4). Ectopic fat depots-including MASLD and perivisceral fat-appear particularly tumor-promoting.

As biological mechanisms, the oncogenic effects of obesity arise from interconnected pathways. Obesity-induced insulin resistance leads to compensatory hyperinsulinemia, a central driver of obesity-related carcinogenesis. Elevated insulin directly stimulates insulin receptors on tumor cells, reduces hepatic production of IGF-binding proteins and increases free IGF-1 bioavailability. In turn, IGF-1 activates PI3K/Akt/mTOR and MAPK pathways, promoting proliferation and inhibiting apoptosis (5). Prospective studies demonstrate that elevated C-peptide (a marker of insulin secretion) is associated with increased colorectal cancer risk and mortality (6). The leptin-adiponectin imbalance is a defining endocrine feature of obesity-related cancer risk. High leptin signaling has been implicated in breast, colorectal, and

prostate tumorigenesis (7). Low adiponectin is associated with increased risk of endometrial, breast, and colorectal cancers (8). Obesity induces a persistent low-grade inflammatory state *resulting in* elevated circulating cytokines (TNF- α , IL-6, CRP), which promote DNA damage, angiogenesis, and tumor progression (9). It also generates sex hormone alterations. Adipose tissue is a major site of aromatase activity. In postmenopausal women, obesity leads to increased peripheral estrogen production and increased bioavailable estradiol. These changes strongly promote hormone-dependent cancers, particularly breast and endometrial cancers (10). Anti-tumor immunity is profoundly altered in obesity. These alterations create an immunosuppressive tumor microenvironment and may influence response to anticancer immunotherapy (11). Tumors in obese hosts demonstrate enhanced lipid utilization and adipocytes can directly support tumor growth. Experimental work shows adipocytes facilitate ovarian cancer metastasis to the omentum through lipid transfer mechanisms (12).

In addition to increasing the risk of several malignancies, obesity affects cancer detection, treatment delivery, therapeutic response, and survivorship outcomes.

There are some challenges related to diagnosing cancer in obesity, which the family doctor should be more aware of and personalize oncological screening programs in obese patients. Obesity complicates cancer detection through lower screening adherence, reduced sensitivity of physical examination, imaging tests limitations, technical difficulties in biopsy. Delayed diagnosis contributes to more advanced stage at presentation in some cancers.

Furthermore, the cancer treatment outcomes in obesity are poorer.

Obese patients undergoing cancer surgery have increased risk of venous thromboembolism and wound complications. However, bariatric surgery provides the strongest evidence linking weight loss to reduced cancer risk. Large prospective studies demonstrated significant reductions in obesity-related cancers following surgical weight loss, particularly in women (13).

Considerations for systemic therapy in obese cancer patients relate to chemotherapy dosing. Because, historically, obese cancer patients have frequently been underdosed by administering standard chemotherapy doses that are not weight-adjusted due to the risk of toxicity, the American Society of Clinical Oncology (ASCO) guidelines recommend full weight-based dosing, as dose reductions may compromise cure rates (14).

Paradoxically, several studies report improved outcomes with immunotherapy, like immune checkpoint inhibitors in patients with obesity. It is called "obesity paradox". Proposed mechanisms include increased PD-1 expression on exhausted T cells and leptin-mediated immune activation. However, findings are inconsistent and should not be interpreted as protective effects of obesity (15).

Family physicians should inform their obese patients about their increased oncological risk to increase adherence to cancer screening due to their additional difficulties in being diagnosed early.

It is important to pay special attention to obese patients already diagnosed with cancer. Survival is linked to their body weight trajectory. Weight gain after cancer diagnosis is common and clinically relevant. In breast cancer survivors, post-diagnosis weight gain is associated with higher recurrence risk and increased all-cause mortality. Weight gain after cancer diagnosis further worsens survival in breast and colorectal cancers (16).

Obesity complicates cancer detection and treatment and generally worsens prognosis. As a consequence of the global obesity epidemic, integrating metabolic health and weight management into cancer prevention in primary care and oncology management must become a priority.

Bibliografie/References

1. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer-Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016; 375(8):794-8. Available from: doi: 10.1056/NEJMSr1606602. PMID: 27557308; PMCID: PMC6754861.
2. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003; 348(17):1625-38. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa021423. PMID: 12711737.
3. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X. PMID: 18280327.
4. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2105-20. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa0801891. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Jun 24;362(25):2433. PMID: 19005195.
5. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(12):915-28. Available from: doi: 10.1038/nrc2536. Erratum in: *Nat Rev Cancer*. 2009 Mar;9(3):224. PMID: 19029956.
6. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(1):48-60. Available from: doi: 10.1093/jnci/djn415. Epub 2008 Dec 30. PMID: 19116382; PMCID: PMC2639294.
7. Park J, Euhus DM, Scherer PE. Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression. *Endocr Rev*. 2011;32(4):550-70. Available from: doi: 10.1210/er.2010-0030. Epub 2011 Jun 2. PMID: 21642230; PMCID: PMC3369575.
8. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev*. 2012; 33(4):547-94. Available from: doi: 10.1210/er.2011-1015. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22547160; PMCID: PMC3410224.
9. Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and cancer: local and systemic mechanisms. *Annu Rev Med*. 2015;66:297-309. Available from: doi: 10.1146/annurev-med-050913-022228. PMID: 25587653.
10. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective

- studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(8):606-16. Available from: doi: 10.1093/jnci/94.8.606. PMID: 11959894.
11. Ringel AE, Drijvers JM, Baker GJ, Catozzi A, García-Cañaveras JC, Gassaway BM, et al. Obesity Shapes Metabolism in the Tumor Microenvironment to Suppress Anti-Tumor Immunity. *Cell.* 2020;183(7):1848-1866.e26. Available from: doi: 10.1016/j.cell.2020.11.009. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33301708; PMCID: PMC8064125.
 12. Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, Ladanyi A, Buell-Gutbrod R, Zillhardt MR, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med.* 2011;17(11):1498-503. Available from: doi: 10.1038/nm.2492. PMID: 22037646; PMCID: PMC4157349.
 13. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, et al. Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(7):653-62. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(09)70159-7. Epub 2009 Jun 24. PMID: 19556163.
 14. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, et al. American Society of Clinical Oncology. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1553-61. doi: 10.1200/JCO.2011.39.9436. Epub 2012 Apr 2. PMID: 22473167.
 15. Wang Z, Aguilar EG, Luna JI, Dunai C, Khuat LT, Le CT, et al. Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. *Nat Med.* 2019;25(1):141-151. Available from: doi: 10.1038/s41591-018-0221-5. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30420753; PMCID: PMC6324991.
 16. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1901-1914. Available from: doi: 10.1093/annonc/mdl042. Epub 2014 Apr 27. PMID: 24769692; PMCID: PMC4176449.