

Otyłość jest stanem patologicznego zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej, który prowadzi do licznych zaburzeń metabolicznych i niewydolności narządów, oraz przyczyną zwiększonego ryzyka wystąpienia wielu nowotworów. W etiopatogenezie raka piersi zwraca się uwagę na znaczenie podwyższonego $> 25 \text{ mg/m}^2$ wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) oraz małej aktywności fizycznej. Ogniwem łączącym otyłość z zachorowaniem na raka piersi może być insulina, która – obok efektów metabolicznych – ma również znaczenie mitogenne. Istotną rolę w powstaniu raka piersi odgrywają produkowane przez komórkę tłuszczową leptyna i adiponektyna. U otyłych pacjentek stwierdza się zwiększenie stężenia leptyny i zmniejszenie stężenia adiponektyny, co zwiększa ryzyko rozwoju raka piersi. Guzy pacjentek otyłych trudno wykryć w badaniu palpacyjnym. Sytuacja ta sprzyja uśpieniu czujności i odroczeniu diagnozy do momentu, gdy choroba stanie się bardziej zaawansowana, co pogarsza wyniki leczenia. Dlatego niezbędna jest edukacja dotycząca zmiany stylu życia, w tym wprowadzenia odpowiedniej aktywności fizycznej i zrównoważonej diety.

Słowa kluczowe: otyłość, aktywność fizyczna, rak piersi.

Otyłość a rak piersi

Obesity and breast cancer

Małgorzata Mazur-Roszak, Maria Litwiniuk, Sylwia Grodecka-Gazdecka

Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Otyłość jest stanem patologicznego zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej powyżej 15% należnej masy ciała u mężczyzn i powyżej 25% u kobiet. Należną masę ciała można obliczyć ze wzoru: dla kobiet (wzrost w cm – 100) – 10%, dla mężczyzn (wzrost w cm – 100) – 5%.

Do rozpoznania i klasyfikacji otyłości używa się wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI). Wartości prawidłowe wynoszą $18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$, nadwagę stwierdza się przy BMI $25,0\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$, natomiast otyłość przy BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, przy czym wyróżnia się otyłość I stopnia, gdy BMI mieści się w przedziale $30\text{--}34,9$; II stopnia, gdy BMI wynosi od 35 do 39,9; oraz III stopnia, gdy BMI jest $\geq 40 \text{ kg/m}^2$.

Osoby otyłe częściej chorują na cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, mają zaburzenia gospodarki lipidowej, co zwiększa zagrożenie miażdżycą i chorobą wieńcową oraz prowadzi do niewydolności: serca, oddechowej i nerek. Nadmiar tkanki tłuszczowej jest przyczyną przeciążenia układu ruchu, rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych, biodrowych i stawów kręgosłupa. Częściej występuje żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i żylaki kończyn dolnych, kamica pęcherzyka żółciowego, dna moczanowa, zaburzenia miesiączkowania i hirsutyzm u kobiet, a ginekomastia i zaburzenia libido u mężczyzn. Nadwaga i otyłość zwiększają ryzyko wystąpienia nowotworów: jelita grubego, pęcherzyka żółciowego oraz hormonozależnych: raka piersi, endometrium, jajnika, gruczołu krokowego i gruczołu tarczowego. Wspomina się również o zwiększonym ryzyku rozwoju: białaczki, szpiczaka mnogiego czy chłoniaków nieziarniczych [1, 2].

W ostatniej dekadzie w krajach rozwiniętych zaobserwowano wzrost częstości występowania otyłości do ponad 20% populacji. Szacuje się, że otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia wspomnianych nowotworów 1,5–3,5-krotnie. Obliczono, że w populacji europejskiej u 15–45% chorych na te nowotwory występowała nadwaga i otyłość [3].

Związek BMI z ryzykiem raka wykazano w prospektywnym badaniu w populacji koreańskiej. U otyłych mężczyzn częściej stwierdzano nowotwory złośliwe żołądka, jelita grubego, wątroby i pęcherza moczowego. U kobiet z BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ częściej rozpoznawano raka wątroby, trzustki, a w wieku pomenopauzalnym raka jelita grubego, gruczołu piersiowego, trzonu macicy i nerki [4, 5].

Otyłość i mała aktywność fizyczna są modyfikowalnymi czynnikami ryzyka w rozwoju raka piersi [6]. Wykazano, że na zmniejszenie tego ryzyka wpływa systematyczna, umiarkowana aktywność przez co najmniej 30–60 min/dobę [7, 8]. Mechanizmy, poprzez które długoterminowa aktywność fizyczna oddziałuje na ryzyko zachorowania na raka piersi, pozostają nieznane. Zwraca się uwagę na znaczenie podwyższonego BMI, związaną z nim insulinoporność i udział estrogenów (szczególnie estronu) [9–11].

Analiza uwzględniająca wiek zachorowania, porody, wiek menopauzy oraz obecność raka piersi w rodzinie wykazała u pacjentek otyłych 3-krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi [12].

U kobiet z otyłością w wieku przed menopauzą odnotowano mniejsze ryzyko rozwoju raka piersi niż u kobiet z prawidłową wagą ciała [13–17],

Obesity is described as pathological enlargement of adipose tissue. It causes metabolic disorders and organ failure and increases risk of many kinds of cancers. BMI > 25 kg/m² and low physical activity are associated with breast cancer pathogenesis. Insulin represents a major link between obesity and breast cancer; it not only participates in metabolic changes, but is also a well known mitogen. Adipocytes secrete leptin and adiponectin, which are important risk factors for breast cancer. Obese women show high leptin and low adiponectin levels. Decreased adiponectin level correlates with breast cancer risk. Obese patients tend to have non-palpable tumours, that can delay breast cancer diagnosis and worsen treatment prognosis. Therefore it is necessary to educate patients how to change their lifestyle, including adequate physical activity and diet.

Key words: obesity, physical activity, breast cancer.

choć są też badania, które przynoszą inne wnioski. Z kolei po menopauzie pacjentki z otyłością cechowało wyższe ryzyko zachorowania i zgonu niż kobiety z wagą prawidłową [14, 15, 18, 19]. Kilkuletnia obserwacja 1500-osobowej grupy pacjentek z rozpoznaniem rakiem piersi wykazała istotnie zwiększone ryzyko zgonu przy BMI ≥ 30 kg/m² w porównaniu z BMI < 25 kg/m² lub przy WHR (*waist-hip ratio* – wskaźnik talia–biodra) $\geq 0,85$ w porównaniu z 0,80 [20].

U pacjentek z rozpoznaniem rakiem piersi podkreśla się również znaczenie wysiłku fizycznego, który korzystnie wpływa na jakość życia oraz redukuje towarzyszące chorobie zmęczenie [21]. Zaobserwowano wyższy odsetek przeżyć kobiet z rakiem piersi, które systematycznie, umiarkowanie ćwiczyły (lub spacerowały 3–5 godz. w tygodniu), w porównaniu z pacjentkami nieaktywnymi fizycznie. Korzyść była szczególnie wyraźna u kobiet z rakiem hormonowrażliwym [22]. Wykazano także pozytywny wpływ aktywności fizycznej na kondycję ogólną i stan psychiczny u pacjentek wcześniej nieaktywnych, które przeżyły radykalne leczenie z powodu wczesnego raka piersi [23].

Naukowcy oceniają, że można by uniknąć w Stanach Zjednoczonych ok. 11–18 tys. zgonów w ciągu roku wśród chorych na raka piersi powyżej 50. roku życia, gdyby kobiety w czasie swojego dojrzałego życia utrzymywały BMI < 25 kg/m² [24]. Zależność tę badano również w Turcji, gdzie wykazano, że pacjentki z rozpoznaniem rakiem piersi w wieku pomenopauzalnym miały istotnie wyższe BMI niż osoby z grupy kontrolnej w tym przedziale wiekowym. Nie stwierdzono takiej zależności w grupie przed menopauzą. U otyłych pacjentek w wieku pomenopauzalnym odnotowano ponad 3-krotny wzrost ryzyka rozwoju raka piersi w porównaniu z grupą kontrolną [25]. W innym badaniu wykazano, że kobiety, które przeżyły leczenie z powodu raka piersi w wieku pomenopauzalnym, miały istotnie wyższe BMI w porównaniu z kobietami przed menopauzą. W grupie starszych, otyłych kobiet zaobserwowano krótsze czasy przeżycia wolne od choroby (*disease free survivals* – DFS) oraz krótsze czasy przeżycia wolne od odległego nawrotu choroby (*distant disease free survivals* – DDFS) [26]. Przegląd 32 badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych zwrócił uwagę na mniejsze zainteresowanie skринingiem (*behavior screening*) w zakresie raka piersi i szyjki macicy wśród białych kobiet z otyłością. Problem z barierą skринingową nie dotyczył Afroamerykanek [27].

Wykazano, że zarówno u Afroamerykanek, jak i białych kobiet występuje w okresie przedmenopauzalnym zwiększone ryzyko raka piersi związane z BMI. Zauważono, że raki stwierdzone u Afroamerykanek są częściej ER-negatywne (estrogenowo-niezależne), stąd większa rola insulinooporności oraz zespołu metabolicznego z hipoadiponektynią [28]. Autorzy szwedzkiego badania wykazali, że otyłość istotnie wiąże się ze wzrostem ekspresji HMG-CoAR (*3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase*). Ekspresja HMG-CoAR korelowała z prognostycznie korzystnymi parametrami raka piersi: mniejszym rozmiarem guza, niższym stopniem histologicznym i indeksem Ki 67 (wskaźnik proliferacji guza), obecnością receptorów estrogenowych α i β [29]. W innym badaniu poszukiwano związku otyłości z biomarkerami odgrywającymi rolę w raku piersi: podstawowym czynnikiem wzrostu fibroblastów (*basic fibroblast growth factor* – bFGF), antygenem swoistym dla prostaty (*prostate-specific antigen* – PSA), ludzką kallikreiną 2 (*human kallikrein* – hK2), urokinazowym aktywatorem plazminogenu (*urinary plasminogen activator* – uPA). Ocena zmiany PSA ze zmianami masy ciała może być wskazówką przy ocenie ryzyka raka piersi. Wykazano odwrotny związek sPSA (serum PSA) z BMI u wszystkich przed- i pomenopauzalnych kobiet, zwłaszcza w grupie kontrolnej bez nowotworu. NAF PSA (*nipple aspirate fluid*) wiązało się z wystąpieniem raka piersi zarówno przed, jak i po menopauzie [30].

Ryzyko rozwoju chorób związanych z otyłością zależy nie tylko od stopnia otyłości, ale również od rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Wyróżnia się otyłość brzuszną – trzewną (typ „jabłkowy”), w której wskaźnik WHR wynosi > 0,8 u kobiet i > 1,0 u mężczyzn oraz obwód talii ≥ 80 cm u kobiet i ≥ 94 cm u mężczyzn.

Drugim typem jest otyłość gynoidalna – udowo-pośladkowa (typ „gruszkowy”), w której stwierdza się niższe wartości WHR. Ten rodzaj otyłości jest związany z większym ryzykiem rozwoju nowotworów hormonozależnych spowodowanym zwiększonym stężeniem estrogenów. W otyłości trzewnej występuje nadmiar androgenów (tzw. zespół FOH: *functional ovarian hyperandrogenism* – czynnościowy hiperandrogenizm jajnikowy) wywołany:

- zwiększoną syntezą androgenów jajnikowych, które ulegają konwersji do estrogenów w zrębie tkanki tłuszczowej, zwiększając następnie uwalnianie lutropiny (LH),
- hiperinsulinemią zwiększającą aktywność 17α -hydroksylazy w komórkach tekalnych jajnika i wydzielanie androgenów jajnikowych,
- zwiększonym wydzielaniem androgenów nadnerczowych w wyniku pobudzenia układu podwzgórze–prysadka–nadnercza i mniejszym stężeniem globuliny wiążącej steroidy płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG).

Tkanka tłuszczowa odgrywa istotną rolę w metabolizmie lipidów i glukozy oraz produkcji licznych hormonów i cytokin [m.in. insulina, insulinopodobny czynnik wzrostu (*insulin-like growth factor* – IGF), hormony płciowe, czynnik jądrowy $\kappa\beta$ (*nuclear factor $\kappa\beta$* – NF- $\kappa\beta$), czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), interleukina 6 (IL-6), adiponektyna, leptyna, inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (*plasminogen activator inhibitor type 1* – PAI-1), angiotensyna] [2].

Nowe spojrzenie na tkankę tłuszczową jako na narząd o dokrewnym wydzielaniu substancji biologicznie czynnych stało się podstawą stworzenia pojęcia „dysfunkcji tkanki tłuszczowej”.

Zauważono, że istotną rolę w chorobach nowotworowych mogą odgrywać zwiększone stężenia C-peptydu oraz insuliny na czczo [31]. Chociaż insulina wywołuje przede wszystkim efekty metaboliczne, ma również znaczenie mitogenne. Wykazano *in vitro*, że insulina stymulując własny receptor IGF-1, indukuje proliferację w prawidłowych komórkach nabłonka gruczołu piersiowego i promuje transformację do komórek złośliwych. Aż do 90% komórek raka piersi wykazuje ekspresję IGF-1, IGF-2, insuliny oraz hybrydy insulina/IGF-1 receptor. Stężenie IGF-1 i receptorów insulinowych w komórkach raka piersi jest często nawet 10-krotnie większe niż w nabłonku prawidłowym piersi. Najczęstszym receptorem insulinowym jest izoforma IR-A (w odróżnieniu od izoformy B – nieobecność 12. aminokwasu przy karboksylowym końcu podjednostki α). Wspomniane izoformy mogą przyczyniać się do siły efektu mitogennego insuliny oraz niepożądanych efektów prognostycznych [32]. Dowiedziono, że istnieje „pojedynek” między IGF a ścieżką sygnałową estrogenów [33]. Autorzy prospektywnego badania kanadyjskiego ocenili wpływ insuliny na czczo we wczesnym raku piersi, uwzględniając BMI (z analizy wykluczono pacjentki z cukrzycą). Stężenia insuliny korelowały istotnie statystycznie z IGF-1, IGF-2, z wielkością guza, stanem węzłów chłonnych oraz wysokim stopniem złośliwości histologicznej. U kobiet ze stężeniem insuliny w najwyższym kwartylu odnotowano 2-krotny wzrost ryzyka przerzutów do narządów odległych i 3-krotny wzrost ryzyka zgonu w porównaniu z kobietami ze stężeniem z naj-

niższego kwartyla. Wskaźnik masy ciała był u tych pacjentek istotnie związany z wielkością guza [34].

W innym prospektywnym badaniu wykazano, że insulina jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka piersi i może stanowić ogniwo łączące otyłość z zachorowaniem na raka piersi [35].

Znanym regulatorem funkcji insuliny jest SHIP2 (SH2 zawierające 5'-inozytofosfatazę), która odpowiada za remodeling aktyny i receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR), będących czynnikami ryzyka przerzutowania. Ocena ekspresji związanej z otyłością SHIP2 u pacjentek z inwazyjnym rakiem piersi wykazała, że pacjentki z większym stężeniem fosfatazy cechowały się istotnym skróceniem czasu wolnego od choroby i całkowitych przeżyć. Nadekspresję SHIP2 u kobiet z rakiem piersi częściej stwierdzano w grupie poniżej 50. roku życia. W guzach tych pacjentek nie wykazywano ekspresji receptorów estrogenowych przy jednoczesnej obecności EGFR [36]. Choć zasadne wydawałoby się dokonanie pomiaru stężenia insuliny, nie jest on obecnie rekomendowany.

Konieczne są dalsze badania, które pomogłyby w opracowaniu właściwych strategii efektywnego leczenia, np. poprzez blokadę receptora insulinowego, zastosowanie leków przerywających ścieżki sygnałowe. Jedną z takich propozycji jest badanie, w którym u otyłych pacjentek z wczesnym rakiem piersi bez cukrzycy zastosowano metforminę. Zaobserwowano znaczące zmniejszenie stężenia insuliny na czczo, poprawę insulinooporności, co mogłoby polepszyć odpowiedź na leczenie przeciwnowotworowe u tych pacjentek. Autorzy wskazują na konieczność przeprowadzenia badań III fazy oceniających ten efekt [37].

Do adipocytokin będących ogniwem łączącym otyłość z rakiem piersi należą IL-1 i leptyna. Odgrywają one rolę nie tylko w hematopoezie, reprodukcji, mechanizmach odporności, ale również są czynnikami wzrostu nowotworów [38]. Występująca w nadmiarze u pacjentów z otyłością leptyna tłumia ekspresję transformującego czynnika wzrostu β (*transforming growth factor β* – TGF- β) – supresora cyklu komórkowego, aktywuje natomiast cykliny D i G, cyklinozależną kinazę 2, p21, p27, p16. Leptyna hamuje apoptozę i jednocześnie indukuje ekspresję antyapoptotycznych genów BCL-2 i surwiwiny, będąc przyczyną wzrostu guza [39].

Ocena mechanizmów molekularnych wykazała, że hiperinsulinemia może indukować rozwój raka piersi poprzez leptyno-zależne mechanizmy. Badacze zauważyli, że w użytych MDA-MB-231 komórkach raka piersi insulina stymulowała leptynowe mRNA i ekspresję białka, związaną ze wzrostem aktywacji *leptin gene promoter*. Nasilając transkrypcję czynników indukowanych hipoksją (*hypoxia inducible factor* – HIF) – 1α i Sp1, prowadziła do promowania leptyny. Proces ten był częściowo regulowany przez 3-kinazę fosfatydyloinozytolu (*phosphatidylinositol-3-OH kinase* – PI-3K) i ERK 1/2 (*extracellular signal-regulated kinase*) ścieżki sygnałowe [40].

Przy wykorzystaniu reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR), oceny immunofluorescencyjnej białek i enzymów znakowanych immunosorbentem wykazano, że działanie na komórki raka piersi linii MCF-7 wysoką dawką insuliny lub środkiem hipoksemicznym CoC12

zwiększało ekspresję leptynowego mRNA i białka. Wzrost syntezy leptyny może mieć związek z aktywacją proksymalnego promotora genu leptyny zawierającego cztery odpowiadające na hipoksję elementy i trzy bogate GC regiony. Indukowany hipoksją czynnik 1β (HIF- 1α) w proksymalnym promotorze leptyny konkuruje z pozyskaniem p300, dużym koaktywatorem HIF. Kompleks HIF/p300 jest z kolei włączany w transkrypcję leptyny [41].

Badano wpływ wysokotłuszczowej diety i wagi ciała na ścieżki przemian leptyny i apoptozę w MMTV TGF- α (*mouse mammary tumor virus transforming growth factor α*) myszy. Stężenie leptyny w surowicy było istotnie większe w przypadku otyłości brzusznej. W tej grupie najczęściej stwierdzano rozwój nowotworu piersi [42].

Indukowana dietą otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwoju pomenopauzalnego raka piersi poprzez białka wyściółki tłuszczowej gruczołu piersiowego z leptyną i ścieżki sygnałowe apoptozy. Analiza stężenia leptyny w surowicy pacjentek z rakiem piersi wykazała nieistotne statystycznie większe stężenia w porównaniu z grupą kontrolną. Przy zastosowaniu techniki PCR do oceny polimorfizmu genu receptora leptyny w kodonie 109 zauważono częstszą obecność genotypu LEPR 109 u kobiet przed menopauzą i nadwagą oraz w guzach powyżej 2 cm w tej grupie. Wśród pacjentek z tym genotypem większe stężenia leptyny notowano w guzach tzw. trójjemnych oraz guzach o wysokim stopniu złośliwości histologicznej [43].

Do adipokin produkowanych przez komórkę tłuszczową obok leptyny i czynnika wzrostu hepatocytów (*hepatocyte growth factor* – HGF) należy adiponektyna, której zwiększające się stężenie odwrotnie koreluje z ryzykiem raka piersi. Zależność taką wykazano zwłaszcza u kobiet w wieku pomenopauzalnym [44]. W odróżnieniu od leptyny stężenia adiponektyny są zmniejszone u otyłych. Ta kolejna duża adipokina jest parakrynnym czynnikiem hamującym wrażliwe na estrogeny linie komórkowe MCF-7 raka piersi. W badanych liniach komórkowych MDA-MB 231 raka piersi wykazano ekspresję receptorów adiponektyny Adipo R1 i R2, których obecność była związana z antyproliferacyjnymi i proapoptotycznymi efektami adiponektyny oraz hamowaniem angiogenezy w guzie [45, 46]. Karaduman i wsp. zaobserwowali odmienną zależność. W grupie pacjentek z rakiem piersi wykazali większe stężenia adiponektyny w porównaniu z wartościami stwierdzanymi u zdrowych kobiet. Zdaniem autorów ryzyko rozwoju raka piersi było większe w wieku pomenopauzalnym [47]. Hou i wsp., analizując wpływ adipocytokin surowicy na podwyższone ryzyko wystąpienia raka piersi, wykazali rolę zmniejszonego stężenia adiponektyny oraz zwiększonego leptyny. Dodatkowo zauważyli, że wspomniane stężenia są niezależnymi czynnikami ryzyka rozsiewu choroby [48]. Adiponektyna może zatem odgrywać niezależną rolę w genezie raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, zwłaszcza u kobiet w okresie pomenopauzalnym [44].

Pacjentki z otyłością są szczególnie grupą mającą często tendencję do występowania niepalpacyjnych guzów piersi [49, 50]. Sytuacja ta sprzyja uśpieniu czujności i odroczeniu diagnozy do momentu, gdy choroba stanie się bardzo zaawansowana, co w oczywisty sposób pogarsza wyniki

leczenia. Analiza ponad 14 tys. kobiet, które przebyły leczenie z powodu raka piersi, wykazała, że w grupie z nadwagą i otyłością stwierdzano częściej uogólnienie choroby oraz krótsze przeżycia całkowite [51].

Ocena prognostycznego znaczenia BMI w lokalnie zaawansowanym raku piersi wykazała, że otyłe pacjentki częściej mają raka zapalnego. Zaobserwowano również istotnie krótsze całkowite czasy przeżycia (*overall survival* – OS), czasy przeżycia wolne od nawrotu choroby (*relapse-free survival* – RFS) oraz częstsze przerzuty do narządów jamy brzusznej [52].

Z gorszą prognozą raka piersi wiążą się zarówno otyłość, jak i nadekspresja ludzkiego receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (*human epidermal growth factor receptor 2* – HER2). Wyniki ostatnich eksperymentów wskazują na istnienie związku pomiędzy ekspresją HER2 a różnicowaniem adipocytów. Dowiedziono, że oś HER2-FASN (*fatty acid synthase*, enzym lipogeniczny) usprawnia proliferację komórek raka, nasila przerzutowanie, może odpowiadać za chemiooporność [53]. Badania *in vitro* wykazały, że przeciwnowotworowa aktywność stosowanego w leczeniu otyłości orlistatu prawdopodobnie może prowadzić do tłumienia ekspresji HER2. Jednak ocena zależności pomiędzy otyłością a HER2 u stu kobiet z rakiem piersi nie potwierdziła, że otyłe pacjentki mają istotnie częściej nadekspresję tego receptora [54]. W innym badaniu wykazano w surowicy pacjentek z potrójnie negatywnym rakiem piersi zwiększone stężenie leptyny, mającej wspomniany już wcześniej związek z otyłością i gorszą prognozą [55].

Badano, czy istnieje zależność między otyłością a ryzykiem wystąpienia raka piersi w poszczególnych podtypach tego nowotworu. Analizowano przypadki 1500 kobiet z rakiem piersi po menopauzie w grupach z: rakiem luminalnym (pozytywne receptory steroidowe), nadekspresją HER2 i ujemnymi receptorami steroidowymi oraz rakami potrójnie negatywnymi. Potwierdzono opisywaną w piśmiennictwie pozytywną zależność pomiędzy BMI i rakiem luminalnym wśród kobiet niestosujących terapii hormonalnej. Wykazano również taki związek dla potrójnie negatywnych raków. Wskaźnik masy ciała i waga ciała nie miały natomiast związku z żadnym z podtypów w grupie osób stosujących hormonoterapię [56]. Zależność między BMI a podtypem raka piersi zbadano w populacji Afroameerykanek. Stwierdzono, że u otyłych kobiet rasy czarnej potrójnie negatywne guzy występowały 4-krotnie częściej w porównaniu z pozostałymi grupami [57]. Retrospektywna ocena pacjentek z inwazyjnym rakiem piersi wykazała w grupie osób z potrójnie negatywnymi guzami otyłość u 50%, natomiast w pozostałych podtypach u 35%. U kobiet otyłych częściej stwierdzano guzy powyżej 2 cm i częściej notowano przerzuty do węzłów chłonnych [58].

Ocena zależności pomiędzy otyłością a odpowiedzią patologiczną na przedoperacyjną chemioterapię z powodu raka piersi wykazała gorsze wyniki w grupie kobiet z podwyższonym BMI. U pacjentek tych stwierdzono wyższy stopień zaawansowania choroby, częściej guzy hormonalnie ujemne i krótsze przeżycia całkowite [59]. W innym opracowaniu zwrócono uwagę na konieczność zastosowania pełnych dawek cytostatyków w chemioterapii uzupełniającej

u kobiet z otyłością, gdyż poprawiało to wyniki terapii [60]. Dystrybucja i metabolizm leków u osób z nadmiarem tkanki tłuszczowej stanowi bowiem dodatkowy problem.

Znane są ogromne korzyści płynące z utrzymywania prawidłowego BMI. Okazuje się jednak, że ta powszechna świadomość nie przekłada się na poprawę stylu życia. Taką rozbieżność przedstawiają autorzy ankiety przeprowadzonej wśród kobiet po menopauzie, leczonych z powodu raka piersi, u których występowały w rodzinie zachorowania na ten nowotwór. U 37% wykazano otyłość, u 40% nadwagę. Ponad połowa (65%) ankietowanych prawidłowo odpowiedziała, że otyłość zwiększa ryzyko raka piersi, a tylko 15% całej grupy ćwiczyło do 4 godz. w tygodniu [6].

W innym badaniu oceniano wpływ spadku masy ciała na jakość życia pacjentek po 12 miesiącach od operacyjnego leczenia wczesnego raka piersi. U kobiet, które schudły przynajmniej o 10%, wykazano znaczną poprawę wielu odpowiedzi w ankiecie [61].

Nadwaga i otyłość stanowią problem w każdej dziedzinie medycyny. Coraz lepiej poznana funkcja tkanki tłuszczowej, biomarkerów czy genów związanych z otyłością daje lekarzom więcej narzędzi do działań profilaktycznych. Być może pojawią się nowe sposoby leczenia, celowanego w punkty wspólne dla otyłości i innych chorób. W kontekście ryzyka raka piersi oraz wyników jego leczenia niezbędna jest edukacja na temat zmiany stylu życia, aktywności fizycznej i zrównoważonej diety. Konieczna jest poprawa znajomości tego zagadnienia zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów.

Piśmiennictwo

- Hjartaker A, Langseth H, Weiderprass E. Obesity and diabetes epidemics: cancer repercussions. *Adv Exp Med Biol* 2008; 630: 72-93.
- Renahan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 71-83.
- Pischon T, Nöthlings U, Boeing H. Obesity and cancer. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 128-45.
- Jee SH, Yun JE, Park EJ, Cho ER, Park IS, Sull JW, Ohrr H, Samet JM. Body mass index and cancer risk in Korean men and women. *Int J Cancer* 2008; 123: 1892-6.
- Song YM, Sung J, Ha M. Obesity and risk of cancer in postmenopausal Korean women. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3395-402.
- Begum P, Richardson CE, Carmichael AR. Obesity in postmenopausal women with a family history of breast cancer: prevalence and risk awareness. *Int Semin Surg Oncol* 2009; 6: 1.
- Vainio H, Bianchini F. Physical activity and cancer prevention – is no' pain, no gain passe? *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 301-2.
- Lee I, Oguma Y. Physical activity. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. Oxford University Press, New York 2006.
- Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 823-35.
- Neilson HK, Friedenreich CM, Brockton NT, Millikan RC. Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biologic mechanisms and areas for future research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 11-27.
- Goodwin PJ, Ennis M, Bahl M, Fantus IG, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Hood N. High insulin levels in newly diagnosed breast cancer patients reflect underlying insulin resistance and are associated with components of the insulin resistance syndrome. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114: 517-25.
- Montazeri A, Sadighi J, Farzadi F, et al. Weight, height, body mass index and risk of breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. *BMC Cancer* 2008; 8: 278.
- Vainio H, Bianchini F. Evaluation of cancer-preventive agents and strategies a new program at the International Agency for Research on Cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 952: 177-80.
- van den Brandt PA, Spiegelman D, Yuan SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 514-27.
- Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Baron J, Greenberg ER, Willett WC. Body size and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 1011-9.
- Huang Z, Hankinson SE, Cloditz GA, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997; 278: 1407-11.
- Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, Langenberg P, Kaczuk KH, Bush TL. Body mass and stage of breast cancer at diagnosis. *Int J Cancer* 2002; 98: 279-83.
- Friedenreich CM. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 15-32.
- Yoo K, Tajima K, Park S, Kang D, Kim S, Hirose K, Takeuchi T, Miura S. Postmenopausal obesity as a breast cancer risk factor according to estrogen and progesterone receptor status (Japan). *Cancer Lett* 2001; 167: 57-63.
- Dal Maso L, Zucchetto A, Talamini R, Serraino D, Stocco CF, Vercesi M, Falcini F, Franceschi S; Prospective Analysis of Case-control studies on Environmental 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: 2188-94.
- McTiernan A. *Cancer Prevention and Management Through Exercise and Weight Control*. Boca Raton: Taylor & Francis Group, LLC, 2006.
- Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005; 293: 2479-86.
- Pinto BM, Frierson GM, Rabin C, Trunzo JJ, Marcus BH. Home-based physical activity intervention for breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3577-87.
- 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: 325-32.
- Yumuk PF, Dane F, Yumuk VD, et al. Impact of body mass index on cancer development. *J BUON* 2008; 13: 55-9.
- Demirkan B, Alacacioglu A, Yilmaz U. Relation of body mass index (BMI) to disease free (DFS) and distant disease free survivals (DDFS) among Turkish women with operable breast carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 256-65.
- Cohen SS, Palmieri RT, Nyante SJ, Koralek DO, Kim S, Bradshaw P, Olshan AF. Obesity and screening for breast, cervical, and colorectal cancer in women: a review. *Cancer* 2008; 112: 1892-904.
- Rose DP, Haffner SM, Baillargeon J. Adiposity, the metabolic syndrome, and breast cancer in African-American and white American women. *Endocr Rev* 2007; 28: 763-77.
- Borgquist S, Djerbi S, Pontén F, et al. HMG-CoA reductase expression in breast cancer is associated with a less aggressive phenotype and influenced by anthropometric factors. *Int J Cancer* 2008; 123: 1146-53.
- Sauter ER, Scott S, Hewett J, Kliethermes B, Ruhlen RL, Basarakodu K, de la Torre R. Biomarkers associated with breast cancer are associated with obesity. *Cancer Detect Prev* 2008; 32: 149-55.
- Bruning PF, Bonfr?r JM, van Noord PA, Hart AA, de Jong-Bakker M, Nuijten WJ. Insulin resistance and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 1992; 52: 511-6.
- Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, Vigneri R. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 23-37.
- Jackson JG, White MF, Yee D. Insulin receptor substrate-1 is the predominant signalling molecule activated by insulin-like growth factor-1, insulin and interleukin-4 in estrogen receptor-positive human breast cancer cells. *J Biol Chem* 1998; 273: 9994-10003.
- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 42-51.
- Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 48-60.

36. Prasad NK, Tandon M, Handa A, Moore GE, Babbs CF, Snyder PW, Bose S. High expression of obesity-linked phosphatase SHIP2 in invasive breast cancer correlates with reduced disease-free survival. *Tumour Biol* 2008; 29: 330-41.
37. Goodwin PJ, Pritchard KI, Ennis M, Clemons M, Graham M, Fantus IG. Insulin-lowering effects of metformin in women with early breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 501-5.
38. Perrier S, Caldefie-Chézet F, Vasson MP. IL-1 family in breast cancer: potential interplay with leptin and other adipocytokines. *FEBS Lett* 2009; 583: 259-65.
39. Perera CN, Chin HG, Duru N, Camarillo IG. Leptin-regulated gene expression in MCF-7 breast cancer cells: mechanistic insights into leptin-regulated mammary tumor growth and progression. *J Endocrinol* 2008; 199: 221-33.
40. Bartella V, Cascio S, Fiorio E, Auriemma A, Russo A, Surmacz E. Insulin-dependent leptin expression in breast cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68: 4919-27.
41. Cascio S, Bartella V, Auriemma A, Johannes GJ, Russo A, Giordano A, Surmacz E. Mechanism of leptin expression in breast cancer cells: role of hypoxia-inducible factor-1 alpha. *Oncogene* 2008; 27: 540-7.
42. Dogan S, Hu X, Zhang Y, Maihle NJ, Grande JP, Cleary MP. Effects of high-fat diet and/or body weight on mammary tumor leptin and apoptosis signaling pathways in MMTV-TGF-alpha mice. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R91.
43. Liu CL, Chang YC, Cheng SP, Chern SR, Yang TL, Lee JJ, Guo IC, Chen CP. The roles of serum leptin concentration and polymorphism in leptin receptor gene at codon 109 in breast cancer. *Oncology* 2007; 72: 75-81.
44. Tian YF, Chu CH, Wu MH, et al. Anthropometric measures, plasma adiponectin, and breast cancer risk. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 669-77.
45. Dos Santos E, Benaitreau D, Dieudonne MN, Leneuve MC, Serazin V, Giudicelli Y, Pecquery R. Adiponectin mediates an antiproliferative response in human MDA-MB 231 breast cancer cells. *Oncol Rep* 2008; 20: 971-7.
46. Vona-Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 189-206.
47. Karaduman M, Bilici A, Ozet A, Sengul A, Musabak U, Alomeroglu M. Tissue levels of adiponectin in breast cancer patients. *Med Oncol* 2007; 24: 361-6.
48. Hou WK, Xu YX, Yu T, et al. Adipocytokines and breast cancer risk. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 1592-6.
49. Majed B, Moreau T, Senouci K, Salmon RJ, Fourquet A, Asselain B. Is obesity an independent prognosis factor in women breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 329-42.
50. Chagpar AB, Mc Masters KM, Saul J, et al. Body mass index influences palpability but not stage of breast cancer at diagnosis. *Am Surg* 2007; 73: 555-60.
51. Majed B, Moreau T, Asselain B. Overweight, obesity and breast cancer prognosis: optimal body size indicator cut-points. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 193-203.
52. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, Kau SW, Islam R, Hortobagyi GN, Cristofanilli M. Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1718-25.
53. Vazquez-Martin A, Ortega-Delgado FJ, Fernandez-Real JM, Menendez JA. The tyrosine kinase receptor HER2 (erbB-2): from oncogenesis to adipogenesis. *J Cell Biochem* 2008; 105: 1147-52.
54. Sellahewa C, Nightingale P, Carmichael AR. Obesity and HER 2 overexpression: a common factor for poor prognosis of breast cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2008; 5: 2.
55. Liu CL, Chang YC, Cheng SP, Chern SR, Yang TL, Lee JJ, Guo IC, Chen CP. The roles of serum leptin concentration and polymorphism in leptin receptor gene at codon 109 in breast cancer. *Oncology* 2007; 72: 75-81.
56. Phipps AI, Malone KE, Porter PL, Daling JR, Li CI. Body size and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2078-86.
57. Stead LA, Lash TL, Sobieraj JE, et al. Triple-negative breast cancers are increased in black women regardless of age or body mass index. *Breast Cancer Res* 2009; 11: R18.
58. Vona-Davis L, Rose DP, Hazard H, Howard-McNatt M, Adkins F, Partin J, Hobbs G. Triple negative breast cancer and obesity in a rural Appalachian population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 3319-24.
59. Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, Warneke CL, et al. Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4072-7.
60. Greenman CG, Jagielski CH, Griggs JJ. Breast cancer adjuvant chemotherapy dosing in obese patients: dissemination of information from clinical trials to clinical practice. *Cancer* 2008; 112: 2159-65.
61. Darga LL, Magnan M, Mood D, Hryniuk WM, DiLaura NM, Djuric Z. Quality of life as a predictor of weight loss in obese, early-stage breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 2007; 34: 86-92.

Adres do korespondencji

lek. med. **Małgorzata Mazur-Roszak**
Oddział Chemioterapii Kliniki Onkologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Łąkowa 1/2
61-878 Poznań
tel. +48 61 854 95 53
faks +48 61 854 90 72