

Παχυσαρκία και καρκίνος μαστού

Δημήτριος Κουκουλάρης¹, Αγγελική Στάμου²,
Μαρία Πολυκανδριώτη³

Obesity and breast cancer

Abstract at the end of the article

¹Βιοπαθολόγος, MSc, PhD, Ελλάδα

²Επίκουρος Καθηγήτρια Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Ελλάδα

³Καθηγήτρια Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο
Δυτικής Αττικής, Ελλάδα

Υποβλήθηκε: 25/07/2022

Επανυποβλήθηκε: 19/01/2023

Εγκρίθηκε: 30/07/2024

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Δημήτριος Κουκουλάρης,
τηλ.: (+30) 6937 218 288,
email: dimkoukoularis77@gmail.com

Εισαγωγή: Τα ποσοστά παχυσαρκίας στους ενήλικες έχουν τριπλασιαστεί από το 1975 και συνεχίζουν να αυξάνονται παγκοσμίως. Κατά τα τελευταία έτη, οι συνέπειες των φυσιολογικών επιπτώσεων της παχυσαρκίας έχουν εξελιχθεί σε μείζονες ανησυχίες για την υγεία. Από την άλλη πλευρά, ο καρκίνος μαστού είναι ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος σε παγκόσμια κλίμακα. Η παχυσαρκία προσδίδει αυξημένο κίνδυνο καρκίνου μαστού, θέτοντας προκλήσεις στην κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών που συνδέουν αυτήν τη σχέση.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου μαστού.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση επιστημονικών άρθρων στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Medline (PubMed) και Scopus, κατά τα τελευταία 25 έτη. Κατά τη διάρκεια της αναζήτησης χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις κλειδιά: obesity, breast cancer, women καθώς και συνώνυμα και συνδυασμός των όρων.

Αποτελέσματα: Σύμφωνα με την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, οι κυριότεροι παράγοντες που συσχετίζονται με την παχυσαρκία και την εκδήλωση καρκίνου μαστού ήταν η αύξηση του λιπώδους ιστού και του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), η περίοδος μετά την εμμηνόπαυση, όπως επίσης η παχυσαρκία κεντρικού τύπου. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου μαστού έχει συσχετιστεί με τα επίπεδα ενδογενών οιστρογόνων στις παχύσαρκες γυναίκες, τα οποία είναι αυξημένα πιθανώς λόγω της δράσης της αρωματάσης στον λιπώδη ιστό. Για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η παχυσαρκία συσχετίζεται με αύξηση του κινδύνου θετικού για ορμονικούς υποδοχείς καρκίνου μαστού ενώ για κάθε αύξηση κατά 5 μονάδες ΔΜΣ μεγαλύτερο από 25 Kg/m², ο κίνδυνος καρκίνου μαστού αυξάνεται κατά 10%. Οι γυναίκες που ανήκουν στη μαύρη φυλή έχουν μεν χαμηλότερη συχνότητα εκδήλωσης καρκίνου μαστού, ωστόσο έχουν υψηλότερη θνησιμότητα. Η απώλεια βάρους σε συνδυασμό με τη φυσική δραστηριότητα μειώνουν το συνολικό σωματικό βάρος, τον λιπώδη ιστό και τους βιοδείκτες που σχετίζονται με τον κίνδυνο καρκίνου μαστού.

Συμπεράσματα: Η στόχευση τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου της παχυσαρκίας, όπως η διατροφή και η σωματική δραστηριότητα, είναι μια στρατηγική για τη μείωση του κινδύνου καρκίνου μαστού και τη βελτίωση της επιβίωσης.

Λέξεις-ευρητήριου: Ρόλος νοσηλευτή, κατάγματα ευθραυστότητας, νοσηλευτική φροντίδα, πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας

Εισαγωγή

Ο καρκίνος μαστού αποτελεί πρόβλημα υγείας που αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς, παγκοσμίως,^{1,2} αντιπροσωπεύοντας το 12% όλων των διαγνώσεων καρκίνου, με περισσότερες από 2,3 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις το 2020.³ Η αύξηση του αριθμού των νέων περιπτώσεων καρκίνου μαστού αποδίδεται σε διάφορους παράγοντες, όπως παράταση του προσδόκιμου ζωής, βελτίωση του προσυμπτωματικού ελέγχου, μεγαλύτερη ηλικία της μητέρας κατά την πρώτη γέννηση και παχυσαρκία. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, τα ποσοστά επίπτωσης της νόσου είναι υψηλότερα στην Αυστραλία, στη Νέα Ζηλανδία, στο μεγαλύτερο μέρος της Ευρώπης και τη Βόρεια Αμερική, ενδιάμεσα στη Νότια Αμερική και την Ανατολική Ευρώπη και χαμηλότερα στην Ασία και την Αφρική.⁴

Ο καρκίνος μαστού είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας από καρκίνο, καθώς το 2020 κατεγράφησαν περισσότεροι από 685.000 θάνατοι παγκοσμίως. Στις ΗΠΑ, ο καρκίνος του μαστού είναι η δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο μεταξύ των γυναικών.³

Τα ποσοστά παχυσαρκίας στους ενήλικες έχουν τριπλασιαστεί από το 1975 και συνεχίζουν να αυξάνονται παγκοσμίως. Στις ΗΠΑ, το 2017–2018, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στους ενήλικες ήταν 42,2%, χωρίς διαφορά μεταξύ φύλου ενώ το κόστος της παχυσαρκίας και των συσχετιζόμενων επιπλοκών αναμένεται να ανέλθει σε 644 δολάρια ανά άτομο ετησίως έως το 2050, αντιπροσωπεύοντας το 14% των συνολικών δαπανών για την υγεία.⁵

Η επίδραση της παχυσαρκίας στη διάγνωση και την έκβαση του καρκίνου μαστού αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1976, όταν οι Abe et al.⁶ έδειξαν, ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς με καρκίνο μαστού είχαν μεγαλύτερους πρωτοπαθείς όγκους, υψηλότερα ποσοστά λεμφικής εισβολής και χειρότερη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν φυσιολογικό βάρος.^{6,7}

Από τότε έως σήμερα, η παχυσαρκία είναι ένας αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση καρκίνου μαστού και την υποτροπή ακόμη και όταν οι

ασθενείς λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπεία.⁷ Επίσης, η παχυσαρκία έχει ήδη καθιερωθεί ως παράγοντας κινδύνου για καρκίνο μαστού στην περίοδο μετά την εμμηνόπαυση και συνδέεται με δυσμενέστερη πρόγνωση.⁸ Οι παχύσαρκοι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένη συμμετοχή των λεμφαδένων και υψηλότερη τάση για απομακρυσμένες μεταστάσεις.⁹ Επιπλέον, η παχυσαρκία είναι συνυφασμένη με την κοινωνική στέρηση, τις περιβαλλοντικές συνθήκες, τη γενετική, τις ορμόνες και τους επιγενετικούς παράγοντες, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο καρκίνου μαστού και την επιθετικότητα των φαινοτύπων του καρκίνου μαστού.¹⁰

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου μαστού.

Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση επιστημονικών άρθρων στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Medline (PubMed) και Scopus, κατά τα τελευταία 25 έτη. Κατά τη διάρκεια της αναζήτησης χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις κλειδιά: obesity, breast cancer, women καθώς και συνώνυμα και συνδυασμός των όρων. Τα κριτήρια ένταξης ενός άρθρου στη μελέτη ήταν: Η γλώσσα δημοσίευσης του άρθρου να είναι η Αγγλική, να είναι απολύτως σχετικό με το θέμα της μελέτης και να είναι δημοσιευμένο σε έγκυρο επιστημονικό περιοδικό.

Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Σύμφωνα με την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, οι κυριότεροι παράγοντες που συσχετίστηκαν με την παχυσαρκία και τον καρκίνο μαστού είναι οι εξής:

Λιπώδης ιστός

Ο λιπώδης ιστός δεν είναι απλώς μια παθητική δεξαμενή αποθήκευσης λιπιδίων και ενέργειας, αλλά αντιθέτως, είναι βιολογικά ενεργός και θεωρείται «ενδοκρινικό όργανο» πολλών παραγόντων που επηρεάζουν τον συστημικό ενεργειακό μεταβολισμό, τη νευροενδοκρινική λειτουργία και τις ανοσολογικές αποκρίσεις.¹¹

Το λίπος είναι ένας μεταβολικά ενεργός ιστός με υψηλά επίπεδα του ενζύμου αρωματάσης που μετατρέπει το ανδρογόνο σε οιστρογόνο. Η υπερβολική παραγωγή οιστρογόνων από τον διογκωμένο λιπώδη ιστό έχει προταθεί ως πιθανός μηχανισμός για τις δυσμενείς εκβάσεις σε παχύσαρκες γυναίκες με καρκίνο μαστού.⁹

Η αυξημένη επίπτωση του θετικού σε υποδοχείς οιστρογόνων (ER+) καρκίνου μαστού στην παχυσαρκία υποστηρίζει τον ρόλο του οιστρογόνου, μιας στεροειδούς ορμόνης, στην καρκινογένεση του μαστού, επισημαίνοντας την ενδοκρινική λειτουργία του λιπώδους ιστού. Βασικοί παράγοντες που αυξάνονται στον ιστό του μαστού παχύσαρκων γυναικών έχει αποδειχθεί ότι παίζουν ρόλο στην ενίσχυση της έκφρασης της αρωματάσης, του ενζύμου που πραγματοποιεί το περιοριστικό βήμα της βιοσύνθεσης οιστρογόνων.^{12,13}

Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί για την παραγωγή αυτών των παραγόντων βασίζονται στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Για παράδειγμα, ο Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων α (TNF-α) που παράγεται από μακροφάγα που διεισδύουν στο λίπος διεγείρει την έκφραση της αρωματάσης στους λιπώδεις ινοβλάστες.^{12,13}

Αυξημένα επίπεδα αρωματάσης εντοπίζονται στο σπλαχνικό λίπος, στον υποδόριο λιπώδη ιστό καθώς και στον λιπώδη ιστό στο στήθος παχύσαρκων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών¹⁴ συμπεριλαμβανομένου του φλεγμονώδους λιπώδους ιστού του μαστού παχύσαρκων γυναικών με καρκίνο μαστού.^{14,15} Αυτός ο «άξονας παχυσαρκίας-φλεγμονής-αρωματάσης» έχει σημαντικό ρόλο στον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου μαστού θετικού σε υποδοχείς οιστρογόνων (ER+) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αυξάνοντας τα επίπεδα οιστρογόνων στους μαστούς γυναικών στις οποίες τα επίπεδα οιστρογόνων στη γενική κυκλοφορία είναι μειωμένα.^{15,16,17} Η προσταγλανδίνη E2 (PGE2), ένας φλεγμονώδης παράγοντας και ο επαγόμενος από υποξία παράγοντας 1α (HIF-1 α) συμμετέχουν και οι δύο στην πρόκληση παραγωγής αρωματάσης από στρωματικά κύτταρα λιπώδους ιστού (ASC).¹⁸

Αναλυτικότερα, η παχυσαρκία προκαλεί φλεγμονή στον λιπώδη ιστό και τα ενεργοποιημένα μακροφάγα στους λιπώδεις ιστούς των παχύσαρκων ατόμων παράγουν προφλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως ο TNFα και η IL-6. Η απορρυθμισμένη φλεγμονή στους λιπώδεις ιστούς έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση προφλεγμονωδών T κυττάρων και τη μείωση των ρυθμιστικών T κυττάρων ή Tregs, γεγονός, που συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη που σχετίζεται με την παχυσαρκία. Η δραστηριότητα STAT3 αυξάνεται στους σπλαχνικούς λιπώδεις ιστούς και η αφαίρεση της STAT3 στα T

κύτταρα έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ανοχή στη γλυκόζη και μειώνει τη φλεγμονή στους σπλαχνικούς λιπώδεις ιστούς.^{19,20} Το JAK2/STAT3 είναι ένας ρυθμιστής του μεταβολισμού των λιπιδίων και προάγει τη «βλαστικότητα» και τη χημειοθεραπεία των καρκινικών κυττάρων του μαστού.²¹

Στο πλαίσιο της παχυσαρκίας, ο λευκός λιπώδης ιστός μεταβάλλεται, εκδηλώνοντας αλλαγές στην παραγωγή στεροειδών ορμονών και αδιποκινών καθώς και χρόνια υποκλινική φλεγμονή, δραστηριότητες που προδιαθέτουν για κακοήθεια.²²

Περίοδος μετά την εμμηνόπαυση

Η παχυσαρκία είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και είναι παρούσα έως και σε ποσοστό 50% όλων των περιπτώσεων καρκίνου μαστού σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας.^{23,24,25}

Για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μετα-αναλύσεις έχουν δείξει σταθερά θετικές συσχετίσεις μεταξύ της υψηλής παχυσαρκίας, της αύξησης βάρους των ενηλίκων και του κινδύνου θετικού για ορμονικούς υποδοχείς καρκίνου μαστού (θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων/ER+ και θετικούς υποδοχείς προγεστερόνης/PR+).^{10,23} Επίσης, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ο κίνδυνος καρκίνου μαστού αυξάνεται κατά 10% για κάθε αύξηση κατά 5 μονάδες του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) μεγαλύτερου από 25 Kg/m². Τα στοιχεία για σύνδεση με την παχυσαρκία είναι ισχυρότερα για τους υποτύπους του καρκίνου μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων (ER+).²⁴

Μια μελέτη μετα-ανάλυσης που εξέτασε προοπτικές μελέτες κοόρτης και περιπτώσιολογικού ελέγχου έδειξε, ότι η παχυσαρκία ασκεί μικρές επιπτώσεις στην ανάπτυξη του καρκίνου μαστού μετά από προσαρμογή δεδομένων για την ηλικία, τη φυλή και την οικογενειακή κατάσταση.²⁶

Σε προ και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού, η παχυσαρκία έχει συνδεθεί με υποτροπή της νόσου και χαμηλότερη συνολική επιβίωση.²⁷

Σε σύγκριση με τις μη παχύσαρκες γυναίκες με καρκίνο του μαστού, οι παχύσαρκες γυναίκες με καρκίνο μαστού έχουν χειρότερη επιβίωση χωρίς νόσο και συνολική επιβίωση, παρά τις κατάλληλες τοπικές και συστηματικές θεραπείες. Γενικά, αντιμετωπίζουν περισσότερες επιπλοκές που συσχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση, την ακτινοβολία και τη χημειοθεραπεία, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογικό βάρος. Επίσης, η συστηματική χημειοθεραπεία είναι λιγότερο αποτελεσματική, ακόμη

και όταν χορηγείται η κατάλληλη δόση με βάση το πραγματικό βάρος.^{23,24,25}

Δείκτης μάζας σώματος και κεντρικού τύπου παχυσαρκία

Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), ο οποίος εκφράζεται ως το βάρος σε κιλά διαιρούμενο με το ύψος σε μέτρα στο τετράγωνο, χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της παχυσαρκίας. Όταν ο ΔΜΣ είναι 25,0 έως 29,9 kg/m², ο ενήλικας ορίζεται ως υπέρβαρος και όταν ΔΜΣ είναι ≥ 30 kg/m² ορίζεται ως παχύσαρκος.^{28,29}

Ο υψηλός ΔΜΣ και η κεντρική/κοιλιακή παχυσαρκία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για διάφορους τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου μαστού.³⁰ Σε αντίθεση με τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ο υψηλός ΔΜΣ είναι προφανώς προστατευτικός στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Μελέτη κοόρτης με βάση τον πληθυσμό του Ηνωμένου Βασιλείου αποκάλυψε, ότι ανεξάρτητα από το κάπνισμα, κάθε αύξηση του ΔΜΣ κατά 5 μονάδες συσχετίστηκε αντίστροφα με τον καρκίνο μαστού.^{31,32}

Οι υπερβολικές σπλαχνικές εναποθέσεις λιπώδους ιστού, κυρίως στην κοιλιακή χώρα, αναγνωρίζονται ως ένοχοι στην αιτιολογία της νόσου.³³ Συγκεκριμένα, ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός και ο υποδόριος λιπώδης ιστός εμπλέκονται με διαφορετικό βαθμό επικινδυνότητας στην ανάπτυξη του καρκίνου. Ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός σχετίζεται με το «μεταβολικό σύνδρομο», που περιλαμβάνει αντίσταση στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία και αρτηριακή υπέρταση και παράλληλα χαρακτηρίζεται από προθρομβωτικές και προφλεγμονώδεις καταστάσεις.¹⁹

Άλλες μελέτες, που αξιολόγησαν την κεντρική/κοιλιακή παχυσαρκία, έδειξαν σημαντικά θετική συσχέτιση με τον κίνδυνο καρκίνου μαστού πριν και μετά την εμμηνοπαυση.^{10,34,35} Στη μελέτη που εκπονήθηκε από τους Harris et al.,³⁶ οι μετρήσεις της κοιλιακής παχυσαρκίας συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο μαστού με υποδοχείς οιστρογόνων (ER) κατά την εξέταση του υψηλότερου σε σχέση με το χαμηλότερο πεμπτημόριο για κάθε μέτρηση.

Επιπλέον, ο υψηλός ΔΜΣ κατά την παιδική ηλικία, την εφηβεία και την πρώιμη ενήλικη ζωή σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού.^{10,37} Η επιδημιολογική βιβλιογραφία υποστηρίζει μια αντίστροφη συσχέτιση ή καμία συσχέτιση μεταξύ του υψηλού ΔΜΣ και του προεμμηνοπαυσιακού κινδύνου για καρκίνο του μαστού με θετικούς υποδοχείς ορμονών.³⁸

Προγενέστερη μελέτη μεταξύ 1.177 γυναικών με δι-

ηθητικό πορογενές καρκίνωμα, έδειξε ότι, εκείνες στο υψηλότερο τεταρτημόριο του ΔΜΣ είχαν 2,5 φορές περισσότερες πιθανότητες να καταλήξουν από τη νόσο εντός 5 ετών από τη διάγνωση σε σύγκριση με τις γυναίκες στο χαμηλότερο τεταρτημόριο ΔΜΣ. Επίσης, οι γυναίκες της ίδιας ομάδας ανέπτυξαν περισσότερους κακοήθεις όγκους όσον αφορά τον ιστολογικό βαθμό, τον αριθμό των μитωτικών κυττάρων και το μέγεθος του όγκου.³⁹

Φυλή- Εθνικότητα

Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου μαστού είναι χαμηλότερη στις γυναίκες που ανήκουν στην μαύρη φυλή σε σύγκριση με τη λευκή. Οι γυναίκες μαύρης φυλής έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης όγκων με υποδοχείς οιστρογόνων (ER) και τριπλά αρνητικού καρκίνου μαστού (TNBC), ενώ οι όγκοι τους τείνουν να είναι υψηλότερου βαθμού από τους όγκους σε γυναίκες από άλλες φυλετικές και εθνοτικές ομάδες. Η αυξημένη συχνότητα αυτών των όγκων αποδίδεται εν μέρει στα υψηλότερα ποσοστά κοιλιακής παχυσαρκίας των πληθυσμών μαύρης φυλής.^{10,40}

Οι γυναίκες μαύρης φυλής έχουν χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης καρκίνου μαστού συγκριτικά με εκείνες που ανήκουν στην λευκή φυλή (126,7 έναντι 134,9 ανά 100.000 γυναίκες), ωστόσο έχουν 41% υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας. Η μεγάλη διαφορά στον καρκίνο του μαστού αντικατοπτρίζει τόσο τη διάγνωση μεταγενέστερου σταδίου (57% έναντι 67% σε γυναίκες λευκής φυλής) όσο και τη χαμηλότερη πενταετή συνολική επιβίωση (82% έναντι 92%, αντίστοιχα) και για κάθε στάδιο της νόσου (20% έναντι 30%, αντίστοιχα, για προχωρημένο στάδιο).^{3,41} Τα αίτια για το υψηλό ποσοστό θνησιμότητας αποδίδονται στην περιορισμένη πρόσβαση στη φροντίδα, στη χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση και στη διάγνωση μεταγενέστερου σταδίου.³ Σημειώνεται ότι, ο καρκίνος του μαστού ξεπέρασε τον καρκίνο του πνεύμονα ως κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες μαύρης φυλής το 2019.⁴¹

Η συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και προεμμηνοπαυσιακού κινδύνου καρκίνου μαστού διαφέρει ανάλογα με την εθνικότητα. Για παράδειγμα, μερικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η παχυσαρκία μπορεί να συνεπάγεται μεγαλύτερο κίνδυνο για προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο μαστού σε γυναίκες από την Ασία.^{42,43} Εντούτοις, ο κίνδυνος καρκίνου μαστού στην παχυσαρκία είναι διαφορετικός μεταξύ των εθνοτικών ομάδων και η συσχέτιση του αυξημένου ΔΜΣ με τον καρκίνο μαστού φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ισχυρή μεταξύ των πληθυσμών Ασίας-Ειρηνικού.⁴⁴

Απώλεια βάρους σώματος

Η αλλαγή βάρους σώματος επηρεάζει τον κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου του μαστού και τις επιπλοκές του και ο βαθμός αύξησης του βάρους πριν από την εμμηνόπαυση μπορεί να ενισχύσει τον μετεμμηνοπαυσιακό κίνδυνο για καρκίνο μαστού.^{10,25} Η απώλεια βάρους επηρεάζει τον μετεμμηνοπαυσιακό κίνδυνο καρκίνου μαστού μέσω των αλλαγών σε διάφορα μονοπάτια, συμπεριλαμβανομένων των ορμονών φύλου, των ενδοκρινών ορμονών και δεικτών φλεγμονής.⁴⁵

Μια μετα-ανάλυση που εκτίμησε την επίδραση της απώλειας βάρους στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου μαστού έδειξε, ότι η απώλεια βάρους μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου μαστού τόσο σε γυναίκες πριν όσο και μετά την εμμηνόπαυση.⁴⁶

Σε μια άλλη μελέτη, οι ερευνητές εξέτασαν την επίδραση της αλλαγής βάρους στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου μαστού σε 61.335 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη παρατήρησης Women's Health Initiative. Αυτή η μελέτη ανέφερε ότι οι γυναίκες που είχαν απώλεια βάρους (>5% του σωματικού βάρους) είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου μαστού σε σύγκριση με εκείνες που διατηρούσαν σταθερό βάρος. Παρότι τα παρουσιαζόμενα στοιχεία δείχνουν, ότι η απώλεια βάρους συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου μαστού εντούτοις απαιτούνται πιο αυστηρά δεδομένα, όπως κλινικές δοκιμές και χρονοδιάγραμμα της απώλειας βάρους.⁴⁷

Οι παρεμβάσεις απώλειας βάρους που περιλαμβάνουν υποθερμιδικές δίαιτες και/ή άσκηση έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν σημαντικά το συνολικό σωματικό βάρος, τον

σπλαχνικό και υποδόριο λιπώδη ιστό και τους βιοδείκτες που σχετίζονται με τον κίνδυνο καρκίνου μαστού.⁴⁵

Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι γυναίκες με παχυσαρκία που επέζησαν από καρκίνο μαστού και είχαν ιστορικό μεγάλης διακύμανσης βάρους στην ενήλικη ζωή μπορεί να είναι επιρρεπείς σε φτωχότερη εικόνα σώματος αρκετά χρόνια μετά τη θεραπεία.⁴⁸ Οι αλλαγές στη σύσταση του σώματος, όπως μειωμένη μυϊκή μάζα και αύξηση βάρους αποτελούν συχνές παρενέργειες της θεραπείας που επηρεάζουν την εμφάνιση του σώματος.^{48,49} Σύμφωνα με εκτιμήσεις, το 68-71% των ασθενών με καρκίνο μαστού είναι υπέρβαροι/παχύσαρκοι κατά τη διάγνωση, ενώ το βάρος σώματος αυξάνεται στο 50-80% των ασθενών με καρκίνο μαστού κατά τη διάρκεια της θεραπείας.⁴⁸

Συμπεράσματα

Οι υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες έχουν υψηλότερο κίνδυνο να διαγνωστούν με καρκίνο μαστού σε σύγκριση με γυναίκες που διατηρούν ένα υγιές βάρος, ειδικά μετά την εμμηνόπαυση.

Η καλύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου μαστού είναι δύσκολη, επειδή υπάρχουν μοναδικές προκλήσεις διάγνωσης και θεραπείας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Η πολυπλοκότητα των υποκείμενων μηχανισμών για την εκδήλωση της νόσου, μαζί με την αλληλεπίδραση διατροφής και σωματικής δραστηριότητας - που συμβάλλουν στην ενεργειακή ισορροπία - και ο ρόλος του λιπώδους ιστού, θέτουν προκλήσεις στην κατανόηση της βάσης αυτού του αυξημένου κινδύνου νόσησης.

ABSTRACT

Obesity and breast cancer

Dimitrios Koukoularis¹, Angeliki Stamou², Maria Polykandrioti³

¹Biopathologist, MSc, PhD, Greece

²Assistant Professor of Nursing, University of West Attica, Greece

³Professor of Nursing, University of West Attica, Greece

Introduction: Adult obesity rates have tripled since 1975 and continue to rise, worldwide. In recent years, the consequences of the physiological effects of obesity have evolved into major health concerns. On the other hand, breast cancer is the second most common cancer, globally. Obesity implies an increased risk of breast cancer, posing challenges to understanding the underlying mechanisms linking this relationship. The purpose of this study was to explore the relationship between obesity and breast cancer. **Methodology:** It was performed a bibliographic search of articles in the electronic databases Medline (PubMed) and Scopus, during the last 25 years. For this study, the following key words were used: obesity, breast cancer, women as well as synonyms and combinations of these terms. **Results:** According to the literature review, the main factors associated with obesity and the occurrence of breast cancer were an increase in adipose tissue and Body Mass Index (BMI), the postmenopausal period as well as central

obesity. Breast cancer risk has been with endogenous estrogen levels which are elevated in obese women, possibly due to the activity of aromatase in adipose tissue. For postmenopausal women, obesity is associated with an increased risk of hormone receptor-positive breast cancer, while for every 5-point increase in BMI greater than 25 kg/m², the risk of breast cancer increases by 10%. Black women have a lower incidence of breast cancer, but a higher mortality rate. Weight loss combined with physical activity reduces total body weight, adipose tissue, and biomarkers associated with breast cancer risk. Conclusions: Targeting modifiable obesity risk factors, such as diet and physical activity, is a strategy to reduce breast cancer risk and improve survival.

Key words: *Obesity, breast cancer, women*

✉ **Corresponding Author:** Dimitrios Koukoularis, tel: (+30) 6937 218 288, e-mail: dimkoukoularis77@gmail.com

Βιβλιογραφία

- Koukoularis D, Danias N, Smirniotis V, Kyritsi E, Polikandrioti M, Evangelidou E, Athanasas G. Association of Dyslipidemia with Breast Cancer in Women. *Hellenic Journal of Nursing* 2022;61(2):239-253.
- Karaoglou M, Athanasas G, Danias N, Kyritsi E, Papageorgiou D, Pavlatou N, Polikandrioti M. Quality of life in women with breast cancer, 6 months after mastectomy. *Hellenic Journal of Nursing*. 2024;63(1):105-129.
- Rauch JI, Daniels J, Robillard A, Joseph RP. Breast Cancer Screening among African Immigrants in the United States: An Integrative Review of Barriers, Facilitators, and Interventions. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(8):100.
- Houghton SC, Hankinson SE. Cancer Progress and Priorities: Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30(5):822-844.
- Brown KA. Metabolic pathways in obesity-related breast cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(6):350-363.
- Abe R, Kumagai N, Kimura M, Hirosaki A, Nakamura T. Biological characteristics of breast cancer in obesity. *Tohoku J Exp Med*. 1976;120(4):351-359.
- Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(5):41.
- Maliniak ML, Miller-Kleinhenz J, Cronin-Fenton DP, Lash TL, Gogineni K, Janssen EAM, McCullough LE. Crown-Like Structures in Breast Adipose Tissue: Early Evidence and Current Issues in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9):2222.
- Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KÁ, Højris I, Jakobsen EH, Nielsen D, Stenbygaard LE, Tange UB, Cold S. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(1):25-31.
- Agurs-Collins T, Ross SA, Dunn BK. The Many Faces of Obesity and Its Influence on Breast Cancer Risk. *Front Oncol*. 2019;9:765.
- Poulos SP, Hausman DB, Hausman GJ. The development and endocrine functions of adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;323(1):20-34.
- Gross AL, Newschaffer CJ, Hoffman-Bolton J, Rifai N, Visvanathan K. Adipocytokines, inflammation, and breast cancer risk in postmenopausal women: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(7):1319-1324.
- Bulun SE, Chen D, Moy I, Brooks DC, Zhao H. Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(2):83-89.
- Zahid H, Simpson ER, Brown KA. Inflammation, dysregulated metabolism and aromatase in obesity and breast cancer. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;31:90-96.
- Morris PG, Hudis CA, Giri D, Morrow M, Falcone DJ, Zhou XK, Du B, Brogi E, Crawford CB, Kopelovich L, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(7):1021-1029.
- Subbaramaiah K, Morris PG, Zhou XK, Morrow M, Du B, Giri D, Kopelovich L, Hudis CA, Dannenberg AJ. Increased levels of COX-2 and prostaglandin E2 contribute to elevated aromatase expression in inflamed breast tissue of obese women. *Cancer Discov*. 2012;2(4):356-365.
- Iyengar NM, Morris PG, Zhou XK, Gucalp A, Giri D, Harbus MD, Falcone DJ, Krasne MD, Vahdat LT, Subbaramaiah K, Morrow M, Hudis CA, Dannenberg AJ. Menopause is a determinant of breast adipose inflammation. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015;8(5):349-358.
- Subbaramaiah K, Iyengar NM, Morrow M, Elemento O, Zhou XK, Dannenberg AJ. Prostaglandin E2 down-regulates sirtuin 1 (SIRT1), leading to elevated levels of aromatase, providing insights into the obesity-breast cancer connection. *J Biol Chem*. 2019;294(1):361-371.
- Poulos SP, Kanneganti TD, Dixit VD. Immunological complications of obesity. *Nat Immunol*. 2012;13(8):707-712.
- Priceman SJ, Kujawski M, Shen S, Cherryholmes GA, Lee H, Zhang C, Kruper L, Mortimer J, Jove R, Riggs AD, Yu H. Regulation of adipose tissue T cell subsets by Stat3 is crucial for diet-induced obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(32):13079-13084.
- Wang T, Fahrman JF, Lee H, Li YJ, Tripathi SC, Yue C, Zhang C, Lifshitz V, Song J, Yuan Y, Somlo G, Jandial R, Ann D, Hanash S, Jove R, Yu H. JAK/STAT3-Regulated Fatty Acid β -Oxidation Is Critical for Breast Cancer Stem Cell Self-Renewal and Chemoresistance. *Cell Metab*. 2018;27(1):136-150.

22. 22. Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and cancer: local and systemic mechanisms. *Annu Rev Med.* 2015;66:297-309.
23. 23. Liu K, Zhang W, Dai Z, Wang M, Tian T, Liu X, Kang H, Guan H, Zhang S, Dai Z. Association between body mass index and breast cancer risk: evidence based on a dose-response meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018;10:143-151.
24. 24. 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):794-798.
25. 25. Simone V, D'Avenia M, Argentiero A, Felici C, Rizzo FM, De Pergola G, Silvestris F. Obesity and Breast Cancer: Molecular Interconnections and Potential Clinical Applications. *Oncologist.* 2016;21(4):404-417.
26. 26. Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti Irani A. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(12): e51446.
27. 27. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, Navarro Rosenblatt D, Thune I, Vieira R, Norat T. 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.
28. 28. Polikandrioti M, Stefanou E. Obesity disease. *Health Science Journal.* 2009;3(3):132-138.
29. 29. Polikandrioti M, Kotronoulas G, Liveri D, Giovasso S, Varelis G, Kyritsi E. Body mass index, central obesity, and dietary patterns in a group of young adult men. *Health Science Journal.* 2009;3(1):54-65.
30. 30. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer-viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med.* 2016; 375:794-788.
31. 31. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5-24 million UK adults. *Lancet.* 2014;384(9945):755-765.
32. 32. 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):569-578.
33. 33. West-Eberhard MJ. Nutrition, the visceral immune system, and the evolutionary origins of pathogenic obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(3):723-731.
34. 34. Chen GC, Chen SJ, Zhang R, Hidayat K, Qin JB, Zhang YS, Qin LQ. Central obesity and risks of pre- and postmenopausal breast cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev.* 2016;17:1167-1177.
35. 35. Connolly BS, Barnett C, Vogt KN, Li T, Stone J, Boyd NF. A meta-analysis of published literature on waist-to-hip ratio and risk of breast cancer. *Nutr Cancer.* 2002;44:127-138.
36. 36. Harris HR, Willett WC, Terry KL, Michels KB. Body fat distribution and risk of premenopausal breast cancer in the Nurses' Health Study II. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(3):273-278.
37. 37. Premenopausal Breast Cancer Collaborative G. Association of body mass index and age with subsequent breast cancer risk in premenopausal women. *JAMA Oncol.* 2018;4:e181771.
38. 38. Chen Y, Liu L, Zhou Q, Imam MU, Cai J, Wang Y, Qi M, Sun P, Ping Z, Fu X. Body mass index had different effects on premenopausal and postmenopausal breast cancer risks: a dose-response meta-analysis with 3,318,796 subjects from 31 cohort studies. *BMC Public Health.* 2017;17:936.
39. 39. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Johnson LG, Gralow JR, Porter PL. Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. *Cancer.* 2001;92(4):720-729.
40. 40. Chlebowski RT, Chen Z, Anderson GL, Rohan T, Aragaki A, Lane D, Dolan NC, Paskett ED, McTiernan A, Hubbell FA, Adams-Campbell LL, Prentice R. Ethnicity and breast cancer: factors influencing differences in incidence and outcome. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(6):439-448.
41. 41. Giaquinto AN, Miller KD, Tossas KY, Winn RA, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for African American/Black People 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(3):202-229.
42. 42. Lee KR, Hwang IC, Han KD, Jung J, Seo MH. Waist circumference and risk of breast cancer in Korean women: a nationwide cohort study. *Int J Cancer.* 2018;142:1554-1559.
43. 43. Wang F, Liu L, Cui S, Tian F, Fan Z, Geng C, Cao X, Yang Z, Wang X, Liang H, Wang S, Jiang H, Duan X, Wang H, Li G, Wang Q, Zhang J, Jin F, Tang J, Li L, Zhu S, Zuo W, Ma Z, Zhou F, Yu L, Xiang Y, Li L, Shen S, Yu Z. Distinct effects of body mass index and waist/hip ratio on risk of breast cancer by joint estrogen and progesterone receptor status: results from a case-control study in Northern and Eastern China and implications for chemoprevention. *Oncologist.* 2017;22:1431-1443.
44. 44. John EM, Phipps AI, Sangaramoorthy M. Body size, modifying factors, and postmenopausal breast cancer risk in a multiethnic population: the San Francisco Bay Area Breast Cancer Study. *Springerplus.* 2013;2(1):239.
45. 45. Telgenkamp I, Kusters YHAM, Schalkwijk CG, Houben AJHM, Kooi ME, Lindeboom L, Bons JAP, Schaper NC, Joris PJ, Plat J, Mensink RP, Stehouwer CDA, Brouwers MCGJ. Contribution of Liver Fat to Weight Loss-Induced Changes in Serum Hepatokines: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2719-2727.
46. 46. Hardefeldt PJ, Penninkilampi R, Edirimanne S, Eslick GD. Physical activity and weight loss reduce the risk of breast cancer: A meta-analysis of 139 prospective and retrospective studies. *Clinical Breast Cancer.* 2018;18(4):e601-e612.
47. 47. Chlebowski RT, Luo J, Anderson GL, Barrington W, Reding K, Simon MS, Manson JE, Rohan TE, Wactawski-Wende J, Lane D, Strickler H, Mosaver-Rahmani Y, Freudenheim JL, Saquib N, Stefanick ML. Weight loss and breast cancer incidence in postmenopausal women. *Cancer.* 2019;125(2):205-212.
48. 48. Fazzino TL, Hunter RC, Sporn N, Christifano DN, Befort CA. Weight fluctuation during adulthood and weight gain since breast cancer diagnosis predict multiple dimensions of body image among rural breast cancer survivors. *Psychooncology.* 2017;26(3):392-399.
49. 49. Kyritsi H, Mantziou V, Papadatou D, Evagellou E, Koutelekos J, Polikandrioti M. Self concept of children and adolescents with cancer. *Health science Journal.* 2007;1(3).