

Tjelesna aktivnost u prevenciji karcinoma dojke postmenopauzalnih žena

Physical Activity and Breast Cancer Prevention in Postmenopausal Women

IVAN SUNARA

Rehabiliteringsmedicinska Universitetskliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm, Sweden

SAŽETAK Karcinom dojke najčešći je karcinom u žena. U RH od raka dojke oboli više od 2500 žena na godinu. Najvažniji rizični čimbenici jesu starija životna dob i pozitivna obiteljska anamneza. Nedovoljna tjelesna aktivnost vjerojatno je faktor rizika od karcinoma dojke u postmenopauzi, a jedan je od rijetkih poznatih faktora rizika koji se može mijenjati. Smjernice o aerobnoj tjelesnoj aktivnosti u prevenciji raka dojke uključuju najmanje 150 minuta na tjedan umjerene ili 75 minuta tjelesne aktivnosti visokog intenziteta. Utjecaj tjelesne aktivnosti na karcinom dojke potkrepljuje i činjenica da nakon aktivnog liječenja karcinoma dojke žene s vrlo niskim stupnjem tjelesne aktivnosti imaju povećan rizik od smrti u odnosu prema ženama koje imaju visok stupanj tjelesne aktivnosti.

KLJUČNE RIJEČI: karcinom dojke, rizični faktori, prevencija, aerobna tjelesna aktivnost

SUMMARY Breast cancer is the most common cancer among women. In the Republic of Croatia alone, over 2,500 women are diagnosed with breast cancer annually. The most important risk factors are age and family history. Insufficient physical activity is most likely a risk factor in postmenopausal women and one of the few known risk factors that can be prevented. Guidelines on aerobic physical activity in prevention of breast cancer include at least 150 minutes of moderate or 75 minutes of high intensity physical activity per week. The impact of physical activity on breast cancer is also suggested by the fact that post treatment women with very low levels of physical activity have an increased risk of mortality compared to women with a high level of physical activity.

KEY WORDS: breast cancer, risk factors, prevention, aerobic physical activity



Karcinom dojke – učestalost i rizični čimbenici

Karcinom dojke najčešći je karcinom u žena. No, ipak je drugi po uzroku smrtnosti od karcinoma kod žena, a ispred njega je karcinom pluća. Pad učestalosti navedenog karcinoma počinje od 2000. godine. Uzrok je vjerojatno smanjenje uporabe hormonske nadomjesne terapije u menopauzi. Smrtnost se također smanjuje zbog ranijeg otkrivanja i boljeg liječenja (1).

U SAD-u 1 od 8 žena tijekom života oboli od karcinoma dojke. Prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u RH od raka dojke oboli više od 2500 žena na godinu. Od svih vrsta raka u žena na karcinom dojke odnosi se oko četvrtine (2).

Konkretni uzroci promjene normalne stanice u zloćudnu nisu još potpuno razjašnjeni, ali se zna da su za taj proces odgovorni geni uključeni u staničnu diferencijaciju, proliferaciju i apoptozu. Najvažniji rizični čimbenici jesu ženski spol, starija životna dob i pozitivna obiteljska anamneza. U nekim

je obiteljima veća učestalost mutacija tzv. BRCA1 i BRCA2-gena (BRCA1 i BRCA2-gena). Nositelji ovoga mutiranoga gena s rakom dojke u anamnezi imaju povećan rizik od nastanka bolesti i na drugoj dojci te izrazito povećan rizik od karcinoma jajnika (3, 4). Ostali rizični čimbenici koji su povezani s nastankom karcinoma dojke jesu povećana tjelesna težina, izloženost zračenju u ranom djetinjstvu, nerađanje, izostanak dojenja, starija životna dob prvoročkinja (nakon 30. godine), raniji tumor dojke u životu, pojava menstruacije prije 12. godine života, kasna menopauza (prestanak menstruacije nakon 50. godine života), uporaba oralnih kontraceptiva, hormonska terapija nakon menopauze, alkoholizam, tjelesna neaktivnost i pušenje (5).

Stadiji karcinoma dojke

Stadij bolesti, tj. proširenost raka dojke određuje se s obzirom na veličinu primarnog tumora, zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova i prisutnost udaljenih metastaza. Postoje četiri stadija, s tim da se prvi i drugi stadij dijele na A i B, a treći stadij na A, B i C.

Stadij I:

IA – Tumor je manji od 2 cm u promjeru i nije se proširio na okolna tkiva.

IB – Tumor je manji od 2 cm u promjeru ili se ne može dokazati u dojci, ali postoje prisutne mikrometastaze u limfnim čvorovima pazuha.

Stadij II:

IIA – Tumor je manji od 2 cm, ali se proširio na limfne čvorove u području pazuha ili je velik od 2 do 5 cm bez širenja na limfne čvorove.

IIB – Tumor je velik od 2 do 5 cm s mogućim širenjem na limfne čvorove ili je veći od 5 cm i nije se proširio na limfne čvorove u pazuhu.

Stadij III:

IIIA – Tumor je bilo koje veličine (ali bez invazije u torakalnu stijenu i/ili kožu) sa zahvaćenim limfnim čvorovima koji su pričvršćeni međusobno ili za okolno tkivo.

IIIB – Tumor je bilo koje veličine i proširio se na kožu ili stijenku prsnog koša te okolne limfne čvorove.

IIIC – Tumor je bilo koje veličine s metastazama u limfne čvorove oko ključne kosti i sa širenjem u limfne čvorove pazuha ili bez njega.

Stadij IV – Tumor je bilo koje veličine i proširio se na mjesta udaljena od dojke, primjerice u jetru, kosti ili limfne čvorove (metastatska bolest) (6, 7).

Liječenje karcinoma dojke

Liječenje raka dojke možemo podijeliti na lokalno i sistemsko. Lokalno uključuje kirurško liječenje i radioterapiju (zračenje), a sistemsko kemoterapiju, hormonsko liječenje i ciljanu terapiju. Obično se liječenje provodi različitim kombinacijama navedenih terapija. Kirurško liječenje uključuje poštudnu operaciju dojke te mastektomiju (kirurško uklanjanje cijele dojke). Kemoterapija se provodi citostaticima. Oni uništavaju stanice tumora onemogućavanjem njihova rasta i dijeljenja. Među tumorskim je stanicama 90% stanica u fazi dijeljenja, a samo 10% u fazi mirovanja. Svaki citostatik djeluje na pojedinu fazu (ili više njih) u staničnom ciklusu. Kombiniranjem različitih citostatika poboljšava se protutumorski učinak. Hormonska terapija podrazumijeva sprječavanje djelovanja estrogena na tumorske stanice, budući da estrogen može poticati rast tumorskih stanica u nekih vrsta tumora dojke. Navedena terapija djelotvorna je samo ako tumor dojke sadržava receptore na koje se vežu hormoni estrogen i/ili progesteron. Biološka terapija relativno je nov, ali izrazito učinkovit način liječenja raka. Sastoji se u primjeni antitijela ili tzv. malih molekula. Naziva se i ciljanom terapijom zato što ciljano uništava tumorsku stanicu, bez negativnog utjecaja na zdrave stanice. Protutumorska antitijela (tzv. monoklonska antitijela) prepoznaju molekule koje su specifične za tumor i nalaze se na površini tumorske stanice te vezanjem na njih aktiviraju imunostimulativni sustav koji tumorsku stanicu prepoznaje i uništava (8 – 10).

Tjelesna aktivnost i karcinom dojke

Nedovoljna tjelesna aktivnost vjerojatno je faktor rizika od karcinoma dojke u postmenopauzi (11), a jedan je od rijetkih poznatih faktora rizika koji se može mijenjati. Nedavne procjene pokazuju da je tjelesna neaktivnost odgovorna za gotovo 20% svih slučajeva raka dojke u postmenopauzi u Kanadi (12). U prosjeku, žene u postmenopauzi, koje imaju visoku razinu tjelesne aktivnosti imaju 10 – 25% manji rizik od karcinoma dojke, što se objašnjava manjom incidencijom pretilosti kod tih žena (13, 14). Kako preventivni učinci tjelesne aktivnosti (TA) postaju sve jasniji, ostaje pitanje optimalne razine aktivnosti koja je potrebna da bi se smanjio rizik od raka dojke u postmenopauzi.

Savjetuju se vježbe za jačanje mišića (13) i smanjenje sedentarnog načina života (14). Ipak nema dovoljno dokaza da su sve ove trenutačne preporuke dovoljne za smanjenje rizika od karcinoma dojke u postmenopauzi. Ove smjernice temelje se dijelom na nalazima iz opservacijskih studija tjelesne aktivnosti i sveukupnog rizika od karcinoma. Vrlo je vjerojatno da je tjelesna aktivnost povezana sa smanjenim rizikom od raka dojke preko više međusobno vezanih bioloških putova koji mogu uključivati: pretilost, spolne hormone, inzulinsku rezistenciju, adipokine i kroničnu upalu. Međutim, opservacijska studija sama ne može biti dovoljna za oblikovanje javnozdravstvenih smjernica zbog vlastitih ograničenja (npr., nedosljedne definicije tjelesne aktivnosti, fizičke pogreške mjerenja aktivnosti te mogućeg utjecaja drugih faktora). Bolje razumijevanje odnosa doza-odgovor može se dobiti s pomoću randomiziranih kontroliranih studija (13, 14).

U Sjevernoj Americi i svijetu smjernice o tjelesnoj aktivnosti i prevenciji raka variraju između javnih zdravstvenih službi. S obzirom na aerobne aktivnosti, preporuke za odrasle uključuju:

- najmanje 150 minuta na tjedan umjerene ili 75 minuta TA visokog intenziteta (15).

Intenzitet TA može se odrediti mjerenjem pulsa. Umjerna TA svaka je aktivnost u kojoj je puls između 50 do 70% maksimalnog broja otkucaja srca. Maksimalni broj otkucaja određuje se oduzimanjem dobi osobe od 220. Na primjer, za osobu staru 50 godina maksimalna vrijednost pulsa jest $220 - 50 \text{ godina} = 170$ otkucaja u minuti. 50% i 70% bilo bi: 50%-tni nivo: $170 \times 0,50 = 85$, a 70%-tni nivo: $170 \times 0,70 = 119$. Primjeri TA koji bi bili umjerenog intenziteta jesu: hod do trgovine, posla, šetnja u prirodi, šetnja sa psom i sl. Kod TA visokog intenziteta puls je između 70 do 85% maksimalnog broja otkucaja srca (16, 17).

U studiji ALPHA (engl. *Alberta Physical Activity and Breast Cancer*) o tjelesnoj aktivnosti i prevenciji raka dojke (18) ispitan je utjecaj 12-mjesečne aerobne tjelovježbe u uspo-

redbi s uobičajenim sedentarnim stilom života za rizik od karcinoma dojke kod 320 žena u postmenopauzi iz Alberte, Kanada. Bilo je propisano 225 minuta na tjedan umjerene TA, pet dana u tjednu, s tim da se u najmanje pola svakog treninga postiže 70 – 80% maksimalne frekvencije srca. U studiji se proučavao povoljan odnos doza-odgovor (min/tjedan) u odnosu prema 12-mjesečnim promjenama u: tjelesnoj masi, ukupnom postotku tjelesne masti, visceralnoj masti (18, 19), cirkulirajućem slobodnom estradiolu (20, 21), inzulinu i inzulinskoj rezistenciji, leptinu, adiponektinu i C-reaktivnom proteinu (CRP). Najveće promjene javljaju se kada je TA zastupljena 150 ili 225 minuta na tjedan. Nadalje, veći napredak u kvaliteti života uočen je tijekom vježbanja 150 minuta na tjedan (22). Zaključak studije bio je da TA može imati važnu prednost za prevenciju raka dojke.

Studija BETA (engl. *Breast Cancer and Exercise Trial in Alberta*), koja je ispitivala odnos karcinoma dojke i vježbanja u Alberti, Kanada između 2010. i 2014. godine, uspoređivala je učinke visoke aktivnosti u odnosu prema umjerenoj aerobnoj vježbi u prethodno neaktivnih žena u postmenopauzi. Pretpostavljeno je da će 300 minuta/tjedan umjerenog do visokog intenziteta aerobne vježbe izazvati veće promjene u razini biomarkera raka dojke nego 150 minuta/tjedan. Hipoteze su da veći volumen vježbe više smanjuje razinu pretilosti (indeks tjelesne mase (BMI)), postotak masnog tkiva, potkožnu i visceralnu mast, cirkulirajuću razinu endogenih estrogena (estradiol, estron, SHBG), indikatore otpornosti na inzulin (dijabetes, glukoza, leptin, adiponektin) i upalnih markera (TNF- α , IL-6, visoka osjetljivost CRP-a) u odnosu prema vježbama umjerenog intenziteta. Sekundarni su ciljevi procjena utjecaja na kvalitetu života, stres, kvalitetu sna te nastavak vježbanja 12 mjeseci nakon završetka studije. Primarna namjera studije BETA bila je utvrditi osigurava li veći intenzitet aerobnog vježbanja daljnje smanjenje rizika od karcinoma dojke u odnosu prema sadašnjim preporukama za umjereni intenzitet. Takve informacije utjecat će na javnozdravstvene smjernice za smanjenje rizika od karcinoma dojke u postmenopauzi fizičkom aktivnosti (23, 24).

Podaci iz randomiziranih studija pokazuju da nakon aktivnog liječenja karcinoma dojke vrlo niska tjelesna aktivnost, koja je u skladu sa sjedilačkim načinom života i višim BMI-em, može objasniti povećan rizik od smrti kod ovih žena u odnosu prema ženama koje imaju visok stupanj tjelesne aktivnosti (25).

Zaključak

Karcinom dojke najčešći je karcinom u žena. Prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u RH od raka dojke oboli više od 2500 žena na godinu. Najvažniji rizični čimbenici jesu ženski spol, starija životna dob i pozitivna obiteljska anamneza. Ostali rizični čimbenici koji

su povezani s nastankom karcinoma dojke jesu povećana tjelesna težina koja može biti vezana sa smanjenom tjelesnom aktivnošću i sedentarnim načinom života. Nedovoljna tjelesna aktivnost vjerojatno je faktor rizika od karcinoma dojke u postmenopauzi, a jedan je od rijetkih poznatih faktora rizika koji se može mijenjati. Nedavne procjene pokazuju da je tjelesna neaktivnost odgovorna za gotovo 20% svih slučajeva raka dojke u postmenopauzi u Kanadi. Kako preventivni učinci tjelesne aktivnosti (TA) postaju sve jasniji, ostaje pitanje optimalne razine aktivnosti koja je potrebna da bi se smanjio rizik od raka dojke u postmenopauzi. Smjernice o tjelesnoj aktivnosti i prevenciji raka variraju između javnih zdravstvenih službi. S obzirom na aerobne aktivnosti, preporuke za odrasle uključuju: najmanje 150 minuta na tjedan umjerene ili 75 minuta tjelesne aktivnosti visokog intenziteta.

Ove se smjernice dijelom temelje na nalazima iz opservacijskih studija tjelesne aktivnosti i sveukupnog rizika od karcinoma dojke.

Utjecaj tjelesne aktivnosti na karcinom dojke potkrepljuje i činjenica da nakon aktivnog liječenja karcinoma dojke žene s vrlo niskim stupnjem tjelesne aktivnosti imaju povećan rizik od smrti u odnosu prema ženama koje imaju visok stupanj tjelesne aktivnosti.

LITERATURA

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta, Ga: American Cancer Society 2009.
2. Registar za rak Zavoda za javno zdravstvo RH, 2007., 2008., 2009. Bilteni br. 30, 31 i 32.
3. Šamija M, Vrdoljak E, Krajina Z. Klinička onkologija. Medicinska naklada 2006.
4. Blackwood MA, Weber BL. BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. *J Clin Oncol* 1998;16:1969–77.
5. Ford D, Easton DF, Bishop DT i sur. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet* 1994;343:692–5.
6. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther* 2010;10:955–60.
7. Breast. U: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 7. izd. New York, NY: Springer 2010.
8. NCCN Practice Guidelines in Oncology-Breast Cancer, verzija 1. 2010.
9. Kataja V, Castiglione M. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(S 4):10–14.
10. Platforma Onkologija.hr. Dostupno na: www.onkologija.hr. Datum pristupa: 27. 3. 2017.

11. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington, DC: AICR 2007.
12. Brenner DR. Cancer incidence due to excess body weight and leisure-time physical inactivity in Canada: implications for prevention. *Prev Med* 2014;66C:131-9.
13. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res* 2011;186:13-42.
14. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:869-82.
15. World Health Organization: Recommended Population Levels of Physical Activity for Health. U: Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva, Switzerland: WHO Press 2011;15-34.
16. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Nutrition and Physical Activity. Promoting physical activity: a guide for community action. Champaign, IL: Human Kinetics 1999. (Table adapted from Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS i sur. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1993;25(1):71-80.
17. Kushi LH, Doyle C, McCullough M i sur. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2012;62:30-67.
18. Friedenreich CM, Woolcott CG, McTiernan A i sur. Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2010;28:1458-66.
19. Friedenreich CM, Woolcott CG, McTiernan A i sur. Adiposity changes after a 1-year aerobic exercise intervention among postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:427-35.
20. Friedenreich CM, Neilson HK, Woolcott CG i sur. Changes in insulin resistance indicators, insulin-like growth factors, and adipokines in a year-long trial of aerobic exercise in postmenopausal women. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:357-69.
21. Friedenreich CM, Neilson HK, Woolcott CG i sur. Inflammatory marker changes in a year-long randomized exercise intervention trial among postmenopausal women. *Cancer Prev Res* 2012;5:98-108.
22. Courneya KS, Tamburrini AL, Woolcott CG i sur. The Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: quality of life outcomes. *Prev Med* 2011;52:26-32.
23. Church TS, Martin CK, Thompson AM i sur. Changes in weight, waist circumference and compensatory responses with different doses of exercise among sedentary, overweight postmenopausal women. *PLoS One* 2009;4(2):e4515.
24. Friedenreich CM, MacLaughlin S, Neilson HK i sur. Study design and methods for the Breast cancer and Exercise Trial in Alberta (BETA). *BMC Cancer* 2014;14:919. doi:10.1186/1471-2407-14-919.
25. Nelson SH, Marinac CR, Patterson RE i sur. Impact of very low physical activity, BMI, and comorbidities on mortality among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2016;155:551-7. doi: 10.1007/s10549-016-3694-2.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Ivan Sunara, dr. med.
 Rehabiliteringsmedicinska Universitetskliniken,
 Danderyds sjukhus, Stockholm, Sweden
 e-mail: ivan.sunara@sl.se

PRIMLJENO/RECEIVED:

21. 3. 2016. / March 21, 2016

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

3. 4. 2017. / April 3, 2017

