

**Gdański Uniwersytet Medyczny**



mgr Magdalena Maciejewska-Cebulak

**Ocena masy i składu ciała chorych na raka piersi w trakcie leczenia  
oraz po jego zakończeniu**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

**Promotor: dr hab. med. Renata Zaucha, profesor GUMed**

**Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii**

**Gdańsk 2019**

*Odpowiednie odżywianie w chorobie nowotworowej ma ogromne znaczenie.*

*Oprócz profilaktyki niedożywienia, może złagodzić skutki uboczne leczenia onkologicznego.*

*Mam nadzieję, że moja praca pozwoli zgłębić aspekt otyłości towarzyszącej chorobie nowotworowej, a w przyszłości zapewnić chorym odpowiednią opiekę dietetyka.*

*Przeprowadzenie badania oraz napisanie tej pracy było początkiem wielu przyjaźni oraz otwarciem drzwi do owocnej współpracy, której celem jest poprawa jakości życia chorych.*

*Pragnę serdecznie podziękować promotorowi mojej pracy  
dr hab. n. med. Renacie Zaucha, prof. nadzw. GUMed  
za ogrom wiedzy, cierpliwość i cenne wskazówki.*

*Dziękuję również osobom, które pomogły w kwalifikacji chorych,  
dr n.med. Iwonie Danielewicz,  
dr hab. n. med. Elżbiecie Senkus-Konefka.*

*a także Fundacji OmeaLife - Rak piersi nie ogranicza,  
fundamentem naszej przyjaźni jest chęć pomocy innym.*

*Jednak praca ta nie zostałaby napisana bez udziału najważniejszych osób w moim życiu.*

*Dziękuję moim rodzicom  
Śp. mamie Alicji,  
Twoja walka z chorobą  
i śmierć w Światowy Dzień Walki z Rakiem zawsze będzie moją motywacją.  
Tacie Waldemarowi,  
za wsparcie w każdej sytuacji i stworzenie warunków do nauki.  
mężowi Michałowi,  
za cierpliwość, wytrwałość i zrozumienie  
oraz moim siostram,  
za uśmiech i piękne wspomnienia.*

## SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW.....	6
STRESZCZENIE .....	8
SUMMARY .....	11
WSTĘP .....	13
Czynniki ryzyka raka piersi.....	16
Czynniki ryzyka nie związane ze stylem życia.....	16
Czynniki ryzyka związane ze stylem życia .....	17
Diagnostyka raka piersi i znaczenie badań profilaktycznych.....	20
Leczenie raka piersi .....	20
Nadwaga i otyłość a ryzyko zachorowania na nowotwory .....	22
Epidemiologia nadwagi i otyłości .....	22
Rozpoznawanie .....	23
Powikłania nadwagi i otyłości .....	23
Styl życia osób otyłych a kancerogeneza .....	25
Otyłość w raku piersi .....	26
Otyłość sarkopeniczna i zmiany kompozycji ciała u chorych z rakiem piersi.....	26
BADANIA WŁASNE .....	28
Cel pracy i hipotezy badawcze .....	28
Materiał i metody.....	29
Materiał.....	29
Metody badawcze.....	31
Metody statystyczne.....	36
Wyniki.....	36
Podstawowe statystyki opisowe wieku badanych osób oraz uwzględnionych w pracy zmiennych ilościowych .....	36
Zmiana wskaźnika BMI w trakcie badania.....	39

Zmiana masy tkanki tłuszczowej w trakcie badania .....	40
Zmiana odsetka tkanki tłuszczowej w trakcie badania.....	42
Zmiana beztłuszczowej masy ciała w trakcie badania .....	44
Zmiana stosunku obwodu talia-biodra w trakcie badania .....	46
Zmiana siły mięśniowej w trakcie badania .....	48
Zmiana wskaźnika sarkopeniczności w trakcie badania .....	50
Czy zmiany wskaźnika BMI różnią się w podgrupach stopnia złośliwości histologicznej guza?.....	52
Czy zmiany masy tkanki tłuszczowej różnią się w podgrupach stopnia złośliwości histologicznej guza? .....	55
Czy zmiany odsetka tkanki tłuszczowej różnią się w podgrupach stopnia złośliwości histologicznej guza? .....	58
Czy zmiany beztłuszczowej masy ciała różnią się w podgrupach stopnia złośliwości histologicznej guza? .....	60
Czy zmiany stosunku obwodu talii do bioder różnią się w podgrupach stopnia złośliwości histologicznej guza? .....	63
Czy zmiany siły mięśniowej różnią się w podgrupach stopnia złośliwości histologicznej guza?.....	66
Czy zmiany wskaźnika sarkopeniczności różnią się w podgrupach stopnia złośliwości histologicznej guza? .....	69
Czy zmiany wskaźnika BMI różnią się podgrupach pacjentek o różnym rozpoznaniu histopatologicznym?.....	72
Czy zmiany masy tkanki tłuszczowej różnią się w podgrupach pacjentek o różnym rozpoznaniu histopatologicznym?.....	75
Czy zmiany odsetka tkanki tłuszczowej różnią się w podgrupach pacjentek o różnym rozpoznaniu histopatologicznym?.....	78
Czy zmiany FFM różnią się w podgrupach pacjentek o różnym rozpoznaniu histopatologicznym?.....	81
Czy zmiany WHR różnią się w podgrupach pacjentek o różnym rozpoznaniu histopatologicznym?.....	83

Czy zmiany siły mięśniowej różnią się w podgrupach pacjentek o różnym rozpoznaniu histopatologicznym?.....	86
Czy zmiany wskaźnika sarkopeniczności różnią się w podgrupach pacjentek o różnym rozpoznaniu histopatologicznym?.....	89
Związek pomiędzy siłą mięśniową a wskaźnikiem sarkopeniczności .....	92
Czynniki predykcyjne zmiany masy ciała po leczeniu.....	92
DYSKUSJA .....	94
WNIOSKI .....	109
BIBLIOGRAFIA.....	110
SPIS TABEL.....	121
SPIS WYKRESÓW.....	123
SPIS RYSUNKÓW .....	124
ZAŁĄCZNIKI.....	125
1. Ankieta dotycząca czynników mogących wpływać na masę oraz kompozycję ciała .	125
2. Ankieta dotycząca czynników ryzyka występowania raka piersi i danych socjodemograficznych .....	128

## WYKAZ SKRÓTÓW

**ACTH** - Hormon adrenokortykotropowy

**ADH** – Hormon antydiuretyczny

**BCT** - Zabieg oszczędzający piersć (ang. *breast conserving treatment*)

**BIA** – Bioimpedancja elektryczna (ang. *bioelectrical impedance analysis*)

**BMI** – Wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)

**DEXA** - Absorpcjometr podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (ang. *dual energy X-ray absorptiometry*)

**ER** – Receptor estrogenowy

**ESMO** – ang. *European Society for Medical Oncology*

**EWGSOP** - Europejska Grupa Robocza ds. Sarkopenii u Osób Starszych (ang. *The European Working Group on Sarcopenia in Older People*)

**FFM** – Beztłuszczowa masa ciała (ang. *free fat mass*)

**FOH** – Czynnościowy hiperandrogenizm jajnikowy (ang. *functional ovarian hyperandrogenism*)

**GLOBOCAN** – ang. *Global Cancer Observatory*

**GUS** – Główny Urząd Statystyczny

**HER2** – Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor*)

**HTZ** – Hormonalna Terapia Zastępcza

**IARC** - Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*)

**IGF** – Insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor*)

**IHC** – Badania immunohistochemiczne

**IL-1; IL-6; IL-10; IL-12** – Interleukiny 1;6;10 i 12

**Ki67** – Antygen; marker proliferacji komórkowej

**KRN** – Krajowy Rejestr Nowotworów

**MRI** - Rezonans magnetyczny (ang. *Magnetic resonance imaging*)

**ONS** – Doustne suplementy pokarmowe (ang. *Oral nutrition supplements*)

**PAI-1** - Inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (ang. *Plasminogen activator inhibitor 1*)

**PgR** – Receptor progesteronowy

**STAT-3** – Transformator sygnałów i aktywator transkrypcji 3 (ang. *Signal transducer and activator of transcription 3*)

**TBW** – Całkowita masa wody w organizmie (ang. *Total body water*)

**TNFalfa** - Czynn timer martwicy nowotworu (ang. *Tumor necrosis factor*)

**WRF** – Światowy Fundusz Badań nad Rakiem (ang. *World Cancer Research Fund*)

**WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

**WHR** – Stosunek talia-biodra (ang. *Waist-hip ratio*)

## STRESZCZENIE

### **Wstęp**

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet, stanowi drugą najczęstszą przyczynę zgonów nowotworowych w tej grupie. W Polsce obserwuje się coraz większą zachorowalność i śmiertelność. Obok wzrostu zachorowań na raka piersi, przybywa liczba osób z nadwagą i otyłością. Nadmierna akumulacja tkanki tłuszczowej w organizmie prowadzi do szeregu powikłań zdrowotnych, takich jak hipercholesterolemia, cukrzyca typu 2., nadciśnienie tętnicze, stłuszczenie wątroby, a także zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory, w tym na raka gruczołu piersiowego. Nadmierna masa ciała jest również niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w przebiegu raka piersi, zwiększa ryzyko wystąpienia skutków ubocznych terapii onkologicznej, pogarsza odpowiedź na leczenie, a także skraca czas przeżycia chorych. W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się zmianom masy i kompozycji ciała w przebiegu raka piersi oraz rozwojowi otyłości sarkopenicznej.

### **Hipoteza badawcza**

Masa oraz kompozycja ciała chorych na raka piersi ulega zmianom podczas leczenia onkologicznego oraz po jego zakończeniu, a u części chorych dochodzi do rozwoju tzw. otyłości sarkopenicznej, która charakteryzuje się wzrostem tkanki tłuszczowej oraz spadkiem beztłuszczowej masy ciała.

### **Cel pracy**

Celem pracy jest ocena masy ciała, wskaźnika BMI oraz kompozycji ciała pacjentek leczonych radykalnie z powodu raka gruczołu piersiowego – operacyjnie oraz adjuwantowo radioterapią z lub bez chemioterapii.

### **Grupa badana**

Do badania zakwalifikowano 123 chore na raka piersi (z Kliniki Onkologii i Radioterapii GUMed, Poradni Onkologicznej Szpitala Copernicus w Gdańsku, Szpitala Morskiego im. PCK w Gdyni) skierowane na leczenie napromienianiem i/lub chemioterapią. 34 chore nie wyraziły zgody na udział w badaniu. Grupę badaną stanowi 89 pacjentek, z czego 15 zrezygnowało z dalszego udziału po pierwszym pomiarze. 60 chorych ukończyło badanie zgodnie z planem, na podstawie danych tej grupy dokonano analizy statystycznej.



## **Metody badawcze**

1. Metoda bioimpedancji elektrycznej (analizator TANITA BC-420S MA) w celu analizy składu ciała dokonywana w czterech punktach czasowych:
  - Przed rozpoczęciem leczenia,
  - W trakcie leczenia, 2 do 4 miesięcy po pierwszym pomiarze,
  - 2 miesiące po zakończeniu leczenia,
  - 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.
2. Dynanometr (Model: MG 4800) w celu oceny siły mięśniowej (dokonywana w czterech punktach czasowych).
3. Pomiary obwodu talii i bioder przy pomocy taśmy krawieckiej, w celu obliczenia wskaźnika WHR (dokonywane w czterech punktach czasowych).
4. Metoda ankietowa w celu oceny czynników ryzyka zachorowania na raka piersi oraz występowania otyłości w rodzinie, wahań wagi, przebytej menopauzy, przyjmowanych leków oraz chorób współistniejących mogących mieć istotny wpływ na masę ciała (dane zbierane podczas pierwszego pomiaru).

## **Metody statystyczne**

Uzyskane wyniki przeanalizowano przy użyciu oprogramowania statystycznego IBM SPSS Statistics 23.0. Z jego wykorzystaniem przeprowadzono analizę podstawowych statystyk opisowych wraz z testami Shapiro-Wilka, analizę korelacji z wykorzystaniem współczynnika  $r$  Pearsona, wielowymiarowe analizy wariancji z powtarzaniem pomiarem oraz w schemacie mieszanym, jak również analizę regresji liniowej metodą hierarchiczno-krokową. Za poziom istotności uznano próg  $\alpha = 0,05$ .

## **Wyniki**

55% chorych z rakiem piersi ma nadmierną masę ciała przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego, 42% normowagę, a niedowagę zaledwie 3%. 58% osób w badanej grupie tyje w trakcie leczenia i po jego zakończeniu, u 57% zaobserwowano wzrost masy tkanki tłuszczowej, u 53% wzrost beztłuszczowej masy ciała, u 42% wzrost wskaźnika WHR.

W badanej grupie istotność statystyczną uzyskano dla wzrostu masy ciała, BMI, masy tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej masy ciała oraz spadku siły mięśniowej przez cały okres obserwacji. Ogólna tendencja do wzrostu beztłuszczowej masy ciała, wzrostu masy tkanki tłuszczowej, spadku siły mięśniowej oraz wzrostu wskaźnika sarkopeniczności, wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo rozwoju otyłości sarkopenicznej w tej grupie.

Podgrupą największego ryzyka jej rozwoju są chore z guzem o najwyższym stopniu złośliwości histologicznej (G3).

### **Wnioski**

Masa oraz kompozycja ciała chorych na raka piersi ulega zmianom podczas leczenia onkologicznego oraz po jego zakończeniu. Wzrost masy tkanki tłuszczowej, spadek siły mięśniowej oraz wzrost wskaźnika sarkopeniczności może świadczyć o rozwoju otyłości sarkopenicznej. Zjawisko to występuje zarówno w trakcie leczenia onkologicznego, jak i po jego zakończeniu. Wzrost masy ciała, tkanki tłuszczowej oraz spadek siły mięśniowej dotyczy wszystkich chorych na raka piersi niezależnie od rozpoznania histopatologicznego, jednak najbardziej zagrożone są chore o wysokim stopniu złośliwości histologicznej (G3).

## SUMMARY

### **Introduction**

Breast cancer is the most frequent type of cancer in women and the second leading cause of death. Morbidity and mortality are increasing in Poland. Also, the number of overweight and obese people is increasing. Excessive levels of total fat contribute to hypercholesterolaemia, type 2 diabetes, hypertension, fatty liver and neoplasms. Obesity is a known risk factor for breast cancer which adversely affects treatment outcomes. The risk of side effects increases, the response rates to oncological treatment decrease further translating into shortened patient's overall survival. Therefore the issue of body weight and body composition changes, as well as sarcopenic obesity development in breast cancer, have been studied by several research groups.

### **Hypothesis**

Both body weight and body composition change during and after oncological treatment. Sarcopenic obesity (characterized by increasing body fat and decreasing free fat mass) develops in some patients treated for breast cancer.

### **Objectives**

The study aimed to evaluate the impact of oncological diagnosis and therapy on body weight, body mass index (BMI), and body composition in patients treated for breast cancer.

### **Study Group**

One hundred twenty-three patients with breast cancer (Department of Clinical Oncology and Radiotherapy, Medical University of Gdansk; Regional Oncologic Center, Copernicus Hospital; The PCK Marine Hospital in Gdynia) were invited to participate in the study. Thirty-four patients refused; thus, the study group included 89 fully consented patients. After the first measurement, 15 patients withdraw the consent. Sixty patients completed all of the study procedures and were followed-up.

## Methods

1. Bioelectrical Impedance Analysis (TANITA BC-420S MA analyser). To evaluate body composition in four endpoints:
  - Before treatment,
  - During treatment, 2 to 4 months after the first measurement,
  - 2 months after treatment,
  - 6 months after treatment.
2. Dynamometer (MG 4800 model). To evaluate muscle strength in four endpoints.
3. Waist and hips circumference measurements (tailor tape). To evaluate WHR in four endpoints.
4. Questionnaires. To evaluate breast cancer risk factors and family obesity, weight fluctuations, menopausal history, pharmacotherapy and diseases that may have a significant effect on body weight (only first measurement).

## Statistic methods

The IBM SPSS Statistics 23.0 statistical software was used to analyse the results. Basic descriptive statistics, Shapiro-Wilk tests, r Pearson correlation analysis, multivariate analysis of variance with repeated measurement and linear regression analysis were conducted. The level of statistical significance was  $\alpha = 0,05$ .

## Results

At baseline, excessive body weight (BMI>25kg/m<sup>2</sup>) was found in 55% of patients, normal body weight in 42% and underweight in 3%. 58% of patients gained weight during and after oncological treatment, 57% gained body fat, 53% gained free fat mass, and 42% increased WHR. There were significant differences in BMI, body fat, free fat mass between the first and the fourth measurements, but not in WHR. The increase in BMI correlated with increased body fat. Besides, there was a significant decrease in muscle strength. The results indicate the risk of developing sarcopenic obesity, especially in patients with high-grade tumours.

## Conclusion

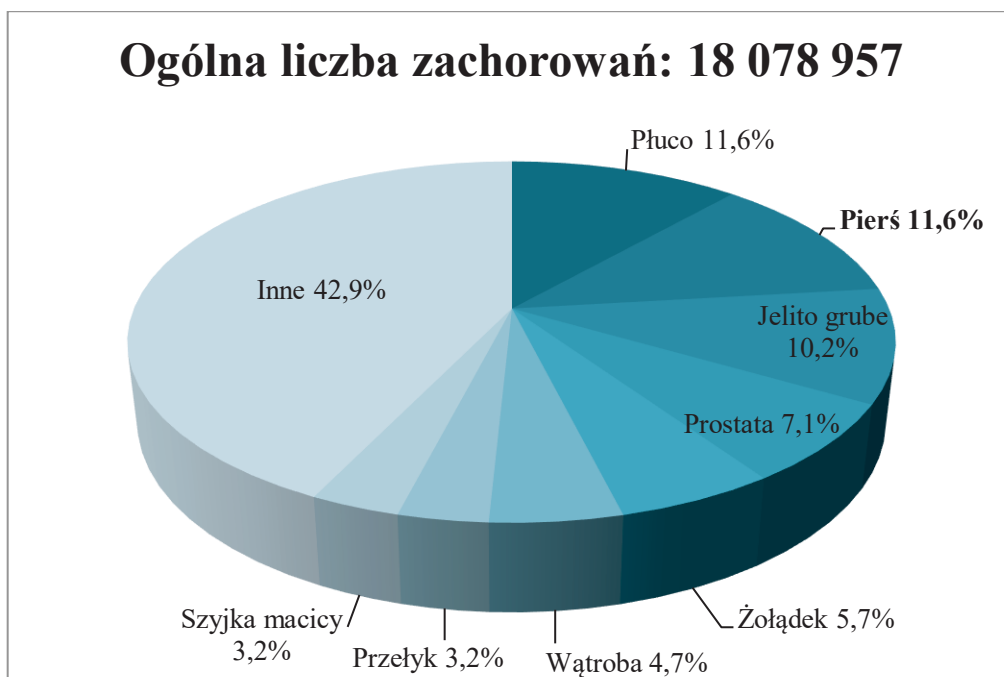
Both body weight and body composition change during and after oncological treatment. Development of sarcopenic obesity was observed in some patients treated for breast cancer, especially in those with high-grade tumours (G3).

## WSTĘP

Otyłość jako jednostka chorobowa stanowi duży problem natury społecznej, psychologicznej oraz medycznej. Obniża poczucie własnej wartości i skuteczności chorego, wpływa negatywnie na funkcjonowanie w społeczeństwie i jest główną przyczyną powstawania chorób tzw. dietozależnych. Nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2., miażdżyca i choroby kardiologiczne to powszechnie znane powikłania otyłości. W świadomości społecznej mniej rozpowszechniony jest związek otyłości z chorobami onkologicznymi, które są ogromnym wyzwaniem epidemiologicznym współczesnej medycyny. Stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów zarówno w krajach rozwijających się jak i uprzemysłowionych. Niestety z uwagi na wzrost populacji ogólnoswiatowej oraz przedłużający się wiek życia, spodziewany jest stały trend wzrostu zachorowań oraz zgonów z przyczyn onkologicznych. W Europie (także w Polsce) sytuacja jest podobna. Choroby nowotworowe, obok schorzeń układu krążenia, są najczęstszą przyczyną zgonów [1]. Jednym z najczęściej występujących nowotworów jest rak piersi. Rozpoznawany przede wszystkim u płci żeńskiej, aczkolwiek występują nieliczne przypadki rozpoznania tego nowotworu u mężczyzn (w Europie 1% nowotworów piersi) [2]. Istotnym czynnikiem ryzyka raka piersi jest otyłość i nadmierna akumulacja tkanki tłuszczowej.

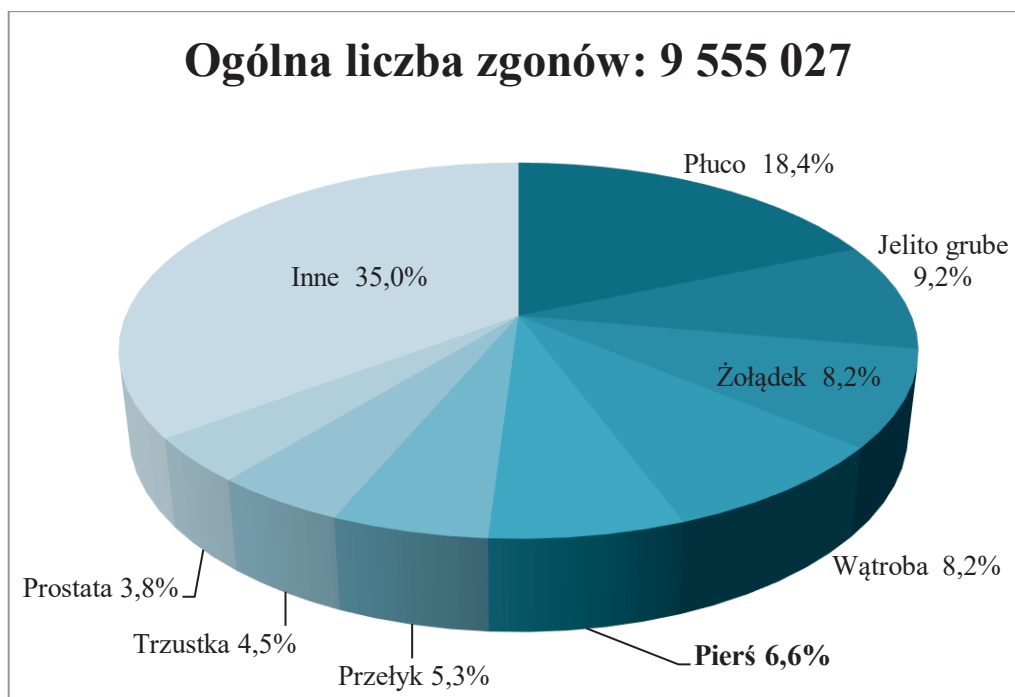
Według najnowszych danych GLOBOCAN [3] w 2018 roku odnotowano blisko 2,1 miliona nowych zachorowań na raka piersi, co stanowi 11,6% wszystkich nowotworów populacji ogólnoswiatowej (rys. 1). Rak piersi stanowi blisko 7% zgonów nowotworowych na świecie (rys. 2). Co ciekawe, zachorowalność na raka piersi nie jest taka sama we wszystkich regionach geograficznych. Od lat obserwuje się zwiększone ryzyko zachorowania w krajach uprzemysłowionych (Ameryka, Australia, Europa). Podczas gdy w 2018 roku w Ameryce Północnej odnotowano ponad 250 tysięcy nowych zachorowań, w innych regionach, jak Środkowa i Południowa Afryka, zaobserwowano zaledwie 15 tysięcy nowych zachorowań. Rozbieżności zachorowalności w zależności od regionu ukazuje rysunek 3.

**Rysunek 1.** Odsetek i liczba zachorowań na nowotwory w 2018 roku w populacji ogólnoswiatowej, niezależnie od płci i wieku



Źródło danych: GLOBOCAN 2018

**Rysunek 2.** Przyczyny zgonów nowotworowych w 2018 roku w populacji ogólnoswiatowej niezależnie od płci i wieku



Źródło danych: GLOBOCAN 2018

### Rysunek 3. Występowanie raka piersi na świecie



Źródło danych: GLOBOCAN 2018

W Europie zachorowalność na raka piersi jest podobna jak w Ameryce Północnej oraz Australii i Oceanii. Nowotwór ten nadal jest najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych u Europejki [1], mimo wzrostu przeżyć pięcioletnich, dostępu do badań profilaktycznych (a co za tym idzie wcześniejszego wykrywania raka piersi i zwiększenia szansy na wyleczenie), bardziej zaawansowanego leczenia oraz spadku śmiertelności z powodu raka piersi (o 11,7% w Europie) [2].

**Tabela 1.** Liczba nowych zachorowań i zgonów z powodu raka piersi w 2018 roku w Europie [3]

Część Europy	Liczba nowych zachorowań	Liczba zgonów
Centralna i Wschodnia Europa	149 024	49 951
Zachodnia Europa	169 640	41 629
Południowa Europa	119 577	28 064
Północna Europa	84 272	18 063

Źródło danych: GLOBOCAN 2018

W Polsce, tak jak na świecie i w innych krajach Europy, rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet (22,2% zachorowań na nowotwory) oraz stanowi drugą, po raku płuca, przyczynę zgonów nowotworowych (14,1%). Według danych KRN w Polsce obserwuje się stały wzrost liczby zachorowań na raka piersi oraz liczby zgonów [4, 5].

W krajach zachodnich również obserwuje się stałą tendencję zwiększonej zachorowalności, jednakże spada śmiertelność. Dla przykładu w Stanach Zjednoczonych przeprowadzono czterdziestoletnią obserwację zachorowalności i śmiertelności z powodu raka piersi u kobiet. Wykazano wzrost zachorowalności na ten typ nowotworu przy zmniejszonej śmiertelności [6].

## Czynniki ryzyka raka piersi

Choroby nowotworowe powstają na skutek uszkodzenia materiału genetycznego zdrowych komórek, ulegających mutacjom w wyniku działania czynników środowiskowych (karcynogenów) i przekształcania się w komórki nowotworowe [7]. Zidentyfikowanie karcynogenów oraz mutacji genów mogących zwiększać ryzyko zachorowania na poszczególne rodzaje nowotworów jest kluczowym elementem profilaktyki oraz leczenia chorób onkologicznych. Stwarza to możliwość indywidualnego oszacowania ryzyka kancerogenezy, wyłonienia osób z grup ryzyka oraz wdrożenie metod profilaktyki pierwotnej [7]. Rak piersi jest chorobą wieloczynnikową. Jednym z istotnych czynników jest zróżnicowanie geograficzne - w krajach rozwijających się ryzyko zachorowania na raka piersi jest mniejsze niż w krajach uprzemysłowionych. Inne to wiek, rak piersi w wywiadzie, atypowa hiperplazja nabłonkowa, predyspozycja genetyczna (np. mutacja genu *BRCA1*, *BRCA2* i dodatni wywiad rodzinny), ekspozycja na działanie estrogenów (endogenne: wiek pierwszej i ostatniej miesiączki, urodzenie dziecka, stosowanie środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; egzogenne), promieniowanie jonizujące, dieta „zachodnia” (charakteryzująca się wysokim spożyciem cukrów prostych, kwasów tłuszczowych nasyconych, soli, cholesterolu oraz niskiego spożycia błonnika pokarmowego, antyoksydantów i witamin występujących w świeżych warzywach i owocach), otyłość, spożycie alkoholu i brak aktywności fizycznej [2, 8, 9]. Nie wszystkie czynniki ryzyka są modyfikowalne (np. wiek, predyspozycja genetyczna), natomiast niektóre (tj. dieta, aktywność fizyczna) można zmieniać i zmniejszać tym samym ryzyko zachorowania na raka piersi. Minimalizowanie modyfikowalnych czynników ryzyka to jeden z najbardziej istotnych elementów profilaktyki nowotworowej, co jest podkreślane przez wiele instytucji i organizacji, zarówno światowych jak i krajowych [5, 10, 11, 12].

## Czynniki ryzyka nie związane ze stylem życia

**Wiek**, ze względu na wydłużony wpływ działania kancerogenów, jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka piersi. W Polsce 80% zachorowań dotyczy kobiet powyżej 50 r.ż., a ryzyko rośnie do połowy siódmej dekady życia, następnie zmniejsza się [5]. **Predyspozycja genetyczna** może zwiększać ryzyko zachorowania, zwłaszcza *nosicielstwo mutacji genów BRCA1; BRCA2*, zlokalizowanych na chromosomach 13 i 17 i dziedziczonych w sposób autosomalny dominujący. Ich obecność zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi o około 50-80%, a raka jajnika o około 40-50% [7, 8].



Inaczej jest w przypadku *rodzinnego występowania raka piersi*, ryzyko zachorowania nie jest tak wysokie jak wynika to z powszechnego przekonania i jest szacowane na około 10%. Ryzyko jest wyższe u kobiet, których krewne pierwszego stopnia (matka, siostra, córka) chorowały na ten nowotwór i rośnie wprost proporcjonalnie do liczby osób z rakiem piersi w rodzinie [5, 8, 9]. Kolejnym czynnikiem ryzyka niezależnym od stylu życia jest **atypowa hiperplazja nabłonkowa**, wykryta w przebiegu łagodnych chorób piersi. Zwiększa cztero-, pięciokrotnie ryzyko zachorowania [8], a atypowe rozrosty przewodowe i zrazikowe (*hyperplasia ductalis atypica* i *hyperplasia lobularis atypica*) są zmianami przednowotworowymi [9]. **Rak piersi w wywiadzie** i zachorowanie na raka piersi ponad trzykrotnie zwiększa ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi [9]. W rozwoju nowotworu gruczołu piersiowego dużą uwagę przykłada się do ekspozycji na działanie estrogenów. W dużej mierze narażenie na ich negatywny wpływ można minimalizować, ale wyjątkiem jest **wiek pierwszej i ostatniej miesiączki**. Zarówno wczesny wiek menarche (przed 12 rokiem życia) jak i późna menopauza (po 55 roku życia) zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi. Wczesna pierwsza miesiączka zwiększa ryzyko zachorowania o około 30%, a zbyt późna menopauza (po 54 roku życia) wiąże się z dwukrotnie wyższym ryzykiem w porównaniu do kobiet, u których ostatnia miesiączka wystąpiła po 45 r.ż. [8]. W badaniu Brinton [13] wykazano niższe o 23% ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet, u których pierwsza miesiączka wystąpiła w 15 roku życia (lub później) w porównaniu z tymi, u których pierwsza miesiączka pojawiła się przed 12 rokiem życia. Działanie prewencyjne wykazuje również obustronna ovariectomia. Kobiety poddane obustronnemu chirurgicznemu usunięciu jajników przed 40 rokiem życia, miały niższe ryzyko zachorowania o 45% w porównaniu z kobietami, u których menopauza wystąpiła w 50-54 roku życia [14]. Ostatnim niemodyfikowalnym czynnikiem, który nieznacznie zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi jest **promieniowanie jonizujące**. Dotyczy kobiet, które w przeszłości poddawano napromienianiu klatki piersiowej (np. z powodu chłoniaka Hodgkina) oraz poddawanych badaniom diagnostycznym (RTG klatki piersiowej, mammografia młodych kobiet) [5, 8, 9].

### **Czynniki ryzyka związane ze stylem życia**

Poznanie, a następnie ograniczanie wpływu modyfikowalnych czynników ryzyka jest jednym z elementarnych narzędzi, które mogą zmniejszyć zachorowalność na raka piersi. Przykładową metodą profilaktyki jest minimalizowanie nadmiernej ekspozycji na estrogeny ze względu na udowodniony ich negatywny wpływ na tkankę gruczołową piersi, prowadzący do rozwoju hormonozależnego raka piersi.

Zarówno *antykontracepcja hormonalna* jak i *hormonalna terapia zastępcza (HTZ)* mogą zwiększać ryzyko zachorowania [8, 9]. W przeszłości stosowanie antykontracepcji hormonalnej wiązało się z wyższym ryzykiem zachorowania niż obecnie, co tłumaczy się zmianą składu tabletek antykontracepcyjnych. Pierwsza tabletkowa antykontracepcyjna zarejestrowana w latach 60. XX wieku w Wielkiej Brytanii zawierała znacznie większą dawkę estrogenów niż te obecnie stosowane [15]. Co więcej uważa się, że równoczesne podawanie estrogenów i progesteronu jeszcze bardziej podwyższa ryzyko rozwoju raka piersi [16]. Obecny skład tabletek powoduje niewielki wzrost względnego ryzyka raka piersi (HR 1,24) w porównaniu z jej niestosowaniem [8]. Inaczej jest w przypadku HTZ. Jej stosowanie ma podobny wpływ na kobiecy organizm jak późna menopauza, a im dłuższa HTZ, tym większe ryzyko zachorowania. Szacuje się, że każdy rok HTZ podnosi ryzyko wystąpienia raka piersi o około 2,7% [17].

Odwlekanie decyzji o macierzyństwie i przedłużający się wiek urodzenia pierwszego dziecka nie pozostają obojętne na kobiecy organizm i mogą moderować ryzyko rozwoju raka piersi. **Czynniki związane z macierzyństwem** takie jak *wiek pierwszego porodu, liczba potomstwa oraz czas karmienia piersią* są istotne w edukacji społecznej i profilaktyce antynowotworowej. Urodzenie dziecka wpływa na ostateczne ukształtowanie nabłonka gruczołu mlekowego, dlatego młody wiek pierwszego porodu (do 20 r.ż.) ma ochronny wpływ na rozwój raka piersi. Urodzenie pierwszego dziecka po 30 roku życia (vs przed 20 rokiem życia) trzykrotnie zwiększa to ryzyko. Natomiast urodzenie pierwszego dziecka po 35 roku życia niesie za sobą większe ryzyko zachorowania, nawet w porównaniu z kobietami, które nie rodziły [5, 8]. Liczba potomstwa koreluje ujemnie z ryzykiem zachorowania. Szacuje się, że na każde urodzone dziecko ryzyko zachorowania spada o 7% [18]. Dłuższy czas karmienia piersią również wydaje się mieć protekcyjny wpływ, natomiast jego ochronna rola nadal zostaje przedmiotem dyskusji [5, 8].

Niekiedy na zmianę czynników opisanych wyżej jest zbyt późno, a czasem kobiety świadomie podejmują decyzję o późnym macierzyństwie, stosowaniu HTZ czy z różnych przyczyn rezygnują z karmienia piersią. Dlatego zmiana stylu życia, czyli regularna aktywność fizyczna oraz prawidłowa dieta powinny stanowić podstawę edukacji społecznej, a ich rola powinna być podkreślana podczas każdej akcji profilaktycznej. **Nadwaga i otyłość, brak aktywności fizycznej i spożywanie alkoholu** znacznie podnoszą ryzyko wystąpienia raka piersi. Nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej stanowi niezależny czynnik rokowniczy zachorowania na raka piersi.

Tkanka tłuszczowa jest narządem wydzielania wewnętrznego i przy jej nadmiernej ilości dochodzi do zaburzenia proporcji pomiędzy adipocytokinami (wzrasta stężenie leptyny i spada stężenie adiponektyny), wzrostu stężenia estrogenów, insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), cytokin prozapalnych (m.in. TNF-alfa). W efekcie dochodzi do przewlekłego stanu zapalnego oraz hiperinsulinemii, co sprzyja uszkodzeniom materiału genetycznego oraz mutacji komórkowej, przyczyniając się tym samym do zapoczątkowania procesu nowotworowego. Rak piersi jest tzw. nowotworem BMI-zależnym, co oznacza, że wraz ze wzrostem masy ciała, rośnie ryzyko wystąpienia tego nowotworu. Regularna aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi, aczkolwiek mechanizm tego zjawiska nie został w pełni poznany. Wpływ aktywności fizycznej na organizm człowieka jest złożony i wielokierunkowy. Po pierwsze systematyczne ćwiczenia zmniejszają ryzyko nadwagi i otyłości, obniżając tym samym ilość tkanki tłuszczowej oraz stężenie estrogenów. Wykazano również wpływ na układ immunologiczny (wzrost aktywności makrofagów i komórek NK), obniżanie stężenia IGF-1 oraz zmniejszanie stanu zapalnego (m.in. poprzez obniżanie stężenia TNF-alfa, IL-6 oraz CRP) [19]. W przeprowadzonej metaanalizie 62 badań w grupie chorych na raka piersi, w 47 wykazano prewencyjny wpływ aktywności fizycznej i zmniejszenie ryzyka zachorowania na ten nowotwór o 25-30% [20]. Ponieważ potwierdzają to również inne badania [19], zarówno Europejski Kodeks Walki z Rakiem [21], *American Cancer Society* [10] jak i wiele innych organizacji zalecają regularną aktywność fizyczną (minimum 30 minut każdego dnia).

Ostatnim, ale równie istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na raka piersi jest nadmierne spożywanie alkoholu, niezależnie od jego postaci. Przyczyn tego zjawiska upatruje się we wpływie etanolu na układ hormonalny, poprzez uszkodzenie hepatocytów i zaburzenie metabolizmu estrogenów (które są metabolizowane w wątrobie), ich zwiększonym stężeniem i w efekcie działaniem kancerogennym [7]. W badaniach naukowych dane statystyczne są różne. Według Zbuckiej i współpracowników codzienne spożywanie alkoholu 1,5-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi [22]. Holmes [23] podaje, że każde 10g etanolu dziennie zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi o 9%. Jak dotąd wszyscy badacze są zgodni, że zminimalizowanie spożycia alkoholu to ważny element profilaktyki antynowotworowej, co również zostało podkreślone w Europejskim Kodeksie Walki z Rakiem [21].

## Diagnostyka raka piersi i znaczenie badań profilaktycznych

W zależności od lokalizacji i stopnia złośliwości wyróżnia się następujące nowotwory piersi: raki *in situ*, czyli przedinwazyjne, nienaciekające oraz raki inwazyjne – naciekające [24]. Rak gruczołu piersiowego, zwłaszcza we wczesnym stopniu zaawansowania, zazwyczaj jest rozpoznawany podczas badań przesiewowych. W Polsce, podobnie jak w większości krajów Unii Europejskiej, podstawowym badaniem przesiewowym jest mammografia wykonywana co dwa lata u kobiet między 50-69 rokiem życia [2]. Bywa, że guz w piersi wykrywają pacjentki podczas samobadania, lub lekarz podczas badania profilaktycznego [8]. Po stwierdzeniu obecności guza w piersi zlecane są badania obrazowe takie jak mammografia, ultrasonografia, mammografia metodą rezonansu magnetycznego. Jest to uzależnione od wieku, gęstości tkanki gruczołowej czy obecności mutacji w obrębie genu *BRCA1*, *BRCA2*. Dla przykładu badanie USG jest przydatne przy ocenie piersi kobiet poniżej 35 r.ż. [8], a MRI ma zastosowanie we wczesnym wykryciu raka piersi u nosicieli mutacji genów *BRCA1* lub *BRCA2* [25].

Pogłębiona diagnostyka obejmuje badania mikroskopowe (cytologiczne, histopatologiczne, immunohistochemiczne i molekularne). Materiał do badań pobierany jest podczas biopsji gruboigłowej lub mammotomicznej [8, 9].

## Leczenie raka piersi

Wybór metody leczenia raka piersi zależy od wielu czynników m.in. podtypu biologicznego nowotworu, jego stopnia zaawansowania, wieku chorej, stanu regionalnych węzłów chłonnych. Decyzja jest podejmowana w oparciu o klasyfikację WHO, TNM oraz IHC. Niezwykle ważna jest też wola pacjentki oraz status genów rodzinnego występowania raka piersi (*BRCA 1 i 2*, *PALB2*, *CHECK2*, *p53*, *PTEN*, *ATM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM*, *PMS2*, *RAD51*, *BRIP1*, *STK11* *CDH1* [25]).

Decyzje dotyczące terapii powinny być podejmowane przez interdyscyplinarne zespoły, wyspecjalizowane w leczeniu nowotworów piersi, składające się z chirurga, radioterapeuty, onkologa, patologa, pielęgniarki, genetyka, psychologa, psychoterapeuty oraz chirurga plastyka [2], przy świadomym udziale chorych, po przekazaniu pełnej informacji i przedstawieniu wszystkich możliwości leczenia [26]. Niemal zawsze, w przypadkach bez przerzutów pozaregionalnych, stosuje się leczenie skojarzone, w skład którego wchodzi leczenie operacyjne, radioterapia, chemioterapia, a w przypadkach z ekspresją receptorów steroidowych także hormonoterapia.

**Leczenie operacyjne** obejmuje zabieg w obrębie piersi lub regionalnych węzłów chłonnych. W zależności od stopnia złośliwości nowotworu oraz wymiarów guza, usuwana jest część, (BCT-ang. *breast conserving treatment*) lub cała pierś (mastektomia; amputacja). Poza usunięciem guza usuwa się tylko jeden lub kilka węzłów wartowniczych (w przeszłości wycinano całą grupę regionalnych węzłów chłonnych - limfadenektomia pachowa) [26]. Elementarną częścią **leczenia miejscowego** jest pooperacyjna radioterapia rekomendowana po zabiegu oszczędzającym pierś (BCT), która ma na celu obniżenie ryzyka wznowy miejscowej. Obecnie podaje się na całą pierś dawkę 50 Gy w 25 frakcjach lub częściej 40 Gy w 15 frakcjach. Inne wskazania do pooperacyjnej radioterapii obejmują: obecność przerzutów w co najmniej 4 węzłach pachowych, obecność wąskich (<1mm) marginesów chirurgicznych i cechę T4 [26]. Oprócz leczenia miejscowego, stosuje się także **leczenie systemowe**: chemioterapię i hormonoterapię. Decyzja powinna opierać się na podstawie podtypu biologicznego nowotworu (klasyfikacja IHC – tab.2), ocenie prawdopodobieństwa korzyści, ryzyka nawrotu, stanu sprawności osoby leczonej, jej preferencji, przewidywanych działań niepożądanych oraz współistniejących chorób.

Celem chemioterapii przed zabiegiem operacyjnym (*chemioterapia neoadjuwantowa = indukcyjna*) jest zmniejszenie masy guza oraz ryzyka rozsiewu nowotworowego, a stosowana po zabiegu (*chemioterapia adjuwantowa = uzupełniająca*) ma zwiększyć szanse na wyleczenie i zmniejszyć ryzyko rozsiewu. Do pooperacyjnej chemioterapii kwalifikowane są niemal wszystkie chore na „potrójnie ujemnego” raka piersi lub z cechą HER2+, a także część chorych z guzami luminalnymi wykazującymi cechy podwyższonego ryzyka. Istnieje kilka wielolekowych schematów uzupełniającej chemioterapii opartych na antracyklinach [27].

Hormonoterapia stosowana u wszystkich pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi, u których występuje nadekspresja hormonalna (receptorów estrogenowych i progesteronowych). Celem leczenia jest zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych poprzez estrogeny. Wybór leku zależy głównie od stanu menopauzalnego. U chorych przed menopauzą stosuje się głównie tamoksyfen, a po menopauzie – tamoksyfen lub inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol lub egzemetan). W ostatnim czasie zarejestrowano także inhibitory CDK4/6 w skojarzeniu z hormonoterapią po wykazaniu znamiennej korzyści w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia [28, 29, 30, 31].

**Tabela 2.** Molekularne podtypy raka piersi [2]

Podtyp raka piersi		Ocena kliniczno-patologiczna
Luminalny A		ER-dodatni HER2-ujemny Ki67<10% PgR>/=20%
Luminalny B	HER2-ujemny	ER-dodatni HER2-ujemny Ki67>/=30% lub PgR<20%
	HER2-dodatni	ER-dodatni HER2-dodatni Każde Ki67 i PgR
HER2 – nieluminalny		HER2-dodatni ER/PgR ujemny
„Basal-like”		„Potrójnie ujemny” ER/PgR – HER-2 ujemny

**Legenda:** ER-dodatni – obecność receptorów estrogenowych; ER-ujemny – brak receptorów estrogenowych; PgR-dodatni – obecność receptorów progesteronowych; PgR-ujemny – brak receptorów progesteronowych; Ki67 – Antygen; marker proliferacji komórkowej; HER2-dodatni – obecność naskórkowego czynnika wzrostu HER2; HER2-ujemny – brak ekspresji naskórkowego czynnika wzrostu HER2

## Nadwaga i otyłość a ryzyko zachorowania na nowotwory

### Epidemiologia nadwagi i otyłości

Wraz ze wzrostem zachorowań na choroby nowotworowe, obserwuje się coraz większą liczbę osób z nadwagą i otyłością, a częstotliwość występowania tego zjawiska jest większa w krajach uprzemysłowionych niż rozwijających się. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia [32] (WHO, ang. *World Health Organization*) z 2016 roku na świecie żyje ponad 1,9 miliarda dorosłych osób z nadmierną masą ciała (39% dorosłych kobiet i mężczyzn [33]), z czego 650 milionów to osoby otyłe. Większość populacji ogółnoświatowej żyje w krajach, gdzie ludzie częściej umierają z powodu nadmiernej masy ciała niż niedożywienia. Niestety w Polsce sytuacja wygląda podobnie, coraz więcej osób ma nadmierną masę ciała. Według danych GUS [34] z 2014 roku co drugi dorosły Polak ma nadwagę lub jest otyły (62% mężczyzn i 46% kobiet).

## Rozpoznawanie

Nadwaga i otyłość to nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie, a prostym i przesiewowym narzędziem do jej rozpoznania u dorosłych jest BMI [35] (ang. *body mass index* – wskaźnik masy ciała). Oblicza się go poprzez iloraz masy ciała wyrażonej w kilogramach do kwadratu wzrostu wyrażonej w metrach (rys. 4.). Nadwagę rozpoznaje się, gdy BMI jest równe lub większe od 25, natomiast otyłość, gdy wartość ta jest równa bądź wyższa niż 30. Rys. 4 przedstawia interpretację wyniku wskaźnika BMI.

**Rysunek 4.** Wzór do obliczenia wskaźnika masy ciała (BMI)

$$BMI = \frac{\text{masa [kg]}}{\text{wzrost [m]}^2}$$

**Rysunek 5.** Interpretacja wskaźnika BMI [35]

BMI	Interpretacja
< 18,5	Niedowaga
18,5-24,9	Prawidłowa masa ciała
30-34,9	Otyłość I stopnia
35-39,9	Otyłość II stopnia
> 40	Otyłość III stopnia (olbrzymia)

Dodatkowym narzędziem do pogłębionej oceny ryzyka zdrowotnego oraz określenia typu otyłości jest WHR [36], czyli stosunek obwodu talii do bioder (ang. *Waist-hip ratio*), wynik większy lub równy 0,85 u kobiet i 0,9 u mężczyzn świadczy o otyłości androidalnej (inaczej typu jabłko). Jej obecność jest jednym z kryterium rozpoznania zespołu metabolicznego. Wiadomo, że zwiększa ryzyko zachorowania na choroby dietozależne (zwłaszcza kardiologiczne i cukrzycę typu 2.).

## Powikłania nadwagi i otyłości

Na całym globie, nadwaga i otyłość to ogromny problem ekonomiczny i zdrowotny. Koszty związane z otyłością szacowane są na 2-7% nakładów na ochronę zdrowia w Europie. Przyczynia się do 10-13% zgonów na tym kontynencie [37]. Nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej znacznie obniża jakość życia fizycznego i psychicznego. Otyłość jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób kardiologicznych, cukrzycy typu 2., zaburzeń mięśniowo-szkieletowych, a także chorób nowotworowych [38].

Nie ma wątpliwości, że nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie jest istotnym czynnikiem karcynogennym. W 2016 roku grupa ekspercka Światowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC – ang. *International Agency for Research on Cancer*) [39] dokonała analizy ponad 1000 publikacji, na podstawie których zaktualizowano listę nowotworów, których ryzyko wystąpienia wzrasta wraz z nadmierną masą ciała [40], są to tzw. nowotwory BMI-zależne: gruczolakorak przełyku, rak żołądka, rak jelita grubego i odbytu, rak wątroby, rak pęcherzyka żółciowego, rak trzustki, pomenopauzalny rak piersi, rak jajnika, rak nerki, oponiak oraz rak tarczycy.

Ryzyko wystąpienia wielu typów nowotworów to nie jedyne niekorzystne następstwo nadmiernej masy ciała. Nadwaga i otyłość są także niezależnymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w przebiegu chorób onkologicznych. Pogarszają odpowiedź na leczenie systemowe, zwiększają ryzyko wznów miejscowych i odległych, a także zwiększają śmiertelność w trakcie leczenia onkologicznego [41]. Ponadto u chorych z otyłością poddanych terapii przeciwnowotworowej obserwuje się gorsze gojenie się ran, wyższe ryzyko infekcji pooperacyjnych oraz obrzęku limfatycznego. Dotyczy to nie tylko nowotworów BMI-zależnych, ale również tych z wysokim ryzykiem rozwoju niedożywienia (m.in. nowotwory przełyku, żołądka, trzustki, wątroby) [42, 43]. W literaturze podkreśla się istotną rolę prewencji niedożywienia w chorobach onkologicznych [44, 45].

Warto podkreślić, że w przebiegu otyłości może występować problem niedożywienia jakościowego [46], które jest następstwem nieprawidłowo zbilansowanej diety (ubogiej w składniki odżywcze i witaminy) lub zaburzeń wchłaniania tych substancji. Może to doprowadzić nie tylko do niedoborów oraz nieprawidłowości w wynikach badań, ale także osłabienia fizycznego i psychicznego [46]. Stąd tak ogromna potrzeba oceny stanu odżywienia chorych onkologicznych, rozumianego nie tylko jako utrata masy ciała, ale przede wszystkim jako samopoczucie chorego oraz prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.

W przebiegu nadwagi i otyłości najbardziej szkodliwa jest nadmierna akumulacja tkanki tłuszczowej. Wspomniany wyżej wskaźnik masy ciała (BMI) służy wyłącznie do wstępnego rozpoznania nadwagi i otyłości. Ponieważ nie uwzględnia on kompozycji ciała (czyli procentowej zawartości tkanki tłuszczowej oraz beztłuszczowej masy ciała), jest niepraktyczny przy ocenie stanu odżywienia m.in. sportowców oraz kobiet ciężarnych (w ich przypadkach masa ciała wynika z masy mięśniowej oraz masy rozwijającego się dziecka).



Aby dokładnie określić procentową zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie, stosuje się inne sposoby pomiarowe takie jak metoda bioimpedancji elektrycznej, absorpcjometria rentgenowska (DEXA), tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, ultrasonografia oraz metody izotopowe [47]. W przypadku bioimpedancji elektrycznej, nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w ciele świadczy o nadwadze lub otyłości. (tab. 3)

**Tabela 3.** Normy zawartości tkanki tłuszczowej u obu płci

Wiek	Kobiety	Mężczyźni
20-39	21-33%	7-20%
40-59	23-34%	10-22%
60-79	24-36%	12-25%

Źródło: Dane producenta marki Tanita Polska

To właśnie tkanka tłuszczowa, a ściślej jej nadmierna akumulacja, jest powodem zwiększonego ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe u osób z nadwagą i otyłością. Zarówno patomechanizmy molekularne (m.in. zwiększona sekrecja estrogenów oraz hiperinsulinizm), jak i sposób odżywiania osób z nadmierną masą ciała są odpowiedzialne za rozwój nowotworów [48, 49, 50, 51].

### Styl życia osób otyłych a kancerogeneza

W procesie wspomagania rozwoju komórek nowotworowych u osób otyłych nie można pominąć prowadzonego przez nich stylu życia, czyli niskiego poziomu aktywności fizycznej oraz nieprawidłowego sposobu odżywiania. Brak ruchu, nadmiar przyjmowanych kilokalorii w stosunku do całodziennego zapotrzebowania oraz niska gęstość odżywcza spożywanych posiłków to główne błędy behawioralne osób z nadwagą i otyłością. Wszystkie te czynniki sprzyjają dalszemu przybieraniu tkanki tłuszczowej, przyczyniając się do pogłębiania stanu zapalnego, a niektóre z nich, jak np. brak aktywności fizycznej, są niezależnym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi. Jakość diety również nie jest obojętna dla organizmu człowieka. Związek sposobu żywienia z ryzykiem zachorowania na nowotwory jest znany już od 1982 roku, kiedy to Amerykańska Akademia Nauk [52] wydała oświadczenie, że dieta i sposób odżywiania stanowią drugą, po paleniu tytoniu, najważniejszą niezależną przyczynę chorób nowotworowych. Od tego czasu *American Institute for Cancer Research* oraz wiele innych instytucji badają wpływ sposobu odżywiania na powstawanie chorób nowotworowych, a na podstawie zebranych danych wydawane są rekomendacje żywieniowe, mające zmniejszać ryzyko zachorowania na nowotwory. Na rysunku 6. umieszczono zalecenia *World Cancer Research Fund International* (WRF) [53] z 2017 roku.

Zalecenia te są zgodne z założeniami podstawowych zasad zdrowego odżywiania [54] oraz diety śródziemnomorskiej [55].

**Tabela 4.** Dieta, aktywność fizyczna, masa ciała i nowotwory - rekomendacje WRF

<b>Zalecenia w profilaktyce antynowotworowej</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Utrzymuj masę ciała w dolnej granicy normy.</li><li>• Bądź aktywny fizycznie każdego dnia (przynajmniej 30 minut); unikaj siedzącego trybu życia.</li><li>• Ogranicz spożycie wysokokalorycznej żywności (zwłaszcza przetworzonej, bogato tłuszczowej, z dodatkiem cukru lub ubogiej w błonnik pokarmowy) i unikaj spożycia słodkich napojów.</li><li>• Jedz dużo warzyw, owoców, produktów zbożowych pełnoziarnistych i nasion roślin strączkowych.</li><li>• Zadbaj o dostarczenie wszystkich składników odżywczych bez stosowania suplementów diety.</li><li>• Jedz mniej niż 500g czerwonego mięsa tygodniowo.</li><li>• Unikaj przetworzonego mięsa.</li><li>• Zrezygnuj całkowicie z picia alkoholu lub ogranicz jego spożycie do minimum.</li><li>• Ogranicz spożycie soli do 6g dziennie.</li><li>• Unikaj spleśniałych ziaren zbóż, ponieważ mogą być zanieczyszczone aflatoksynami.</li></ul>

### Otyłość w raku piersi

Badania naukowe są zgodne co do tego, że nadmierna masa ciała zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi. Przykładem może być badanie obserwacyjne obejmujące 67 142 kobiet po menopauzie w wieku 50-79 lat, w którym wykazano, że kobiety z nadwagą i otyłością miały wyższe ryzyko zachorowania na inwazyjnego raka piersi. Ryzyko korelowało dodatnio wraz ze wzrostem BMI [56]. Nadmiar tkanki tłuszczowej wpływał także negatywnie na wyniki leczenia onkologicznego. Duża metaanaliza [57] 82 badań obejmująca ponad 213 tysięcy kobiet z rakiem piersi wykazała zwiększoną śmiertelność u chorych z otyłością w porównaniu z badanymi w normowadze.

### Otyłość sarkopeniczna i zmiany kompozycji ciała u chorych z rakiem piersi

Otyłość sarkopeniczna charakteryzuje się obniżeniem beztłuszczowej masy ciała i wzrostem tkanki tłuszczowej. Ogólnie przyjęta definicja sarkopenii obejmuje utratę siły mięśniowej oraz zmniejszenie masy mięśniowej związanej z wiekiem, czego objawami są m.in. osłabienie mięśniowe, szybko pojawiające się zmęczenie, niska tolerancja wysiłku, zaburzenia równowagi i koordynacji ruchowej, chudnięcie (z wyjątkiem otyłości sarkopenicznej). Utrata glikogenu mięśniowego i aminokwasów jest przyczyną utraty mięśni, a tym samym obniżenia odporności i zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Sarkopenia zwiększa także ryzyko rozwoju osteoporozy [58]. Nie sposób przeczyć znaczenia tego zespołu objawów dla chorych onkologicznych, a zwłaszcza z rakiem piersi.

Tym bardziej, że leki chemioterapeutyczne (np. cyklofosfamid) zwiększają ryzyko wystąpienia sarkopenii [58]. Jest to prawdopodobnie związane ze skutkami ubocznymi leczenia systemowego. Wzmoczone zmęczenie i osłabienie, a czasem kardiotoxyczność przyczyniają się do zaniechania lub znacznego zmniejszenia aktywności fizycznej.

W celu rozpoznania problemu, konieczne jest dysponowanie odpowiednimi narzędziami diagnostycznymi. Pomimo braku tzw. „złotego standardu”, w 2009 roku powołano Europejską Grupę Roboczą ds. Sarkopenii u Osób Starszych (ang. EWGSOP - *The European Working Group on Sarcopenia in Older People*), w celu ustalenia kryteriów diagnostycznych w rozpoznawaniu tego problemu. Zgodnie stwierdzono, że diagnostyka nie może obejmować wyłączenie parametru potwierdzającego spadek masy mięśniowej (lub beztłuszczowej masy ciała), ponieważ ma ograniczoną wartość kliniczną. Wymagane jest dodatkowe badanie reprezentujące siłę mięśni [59].

Sarkopenię rozpoznaje się więc u osób z niską masą mięśniową oraz niską siłą mięśniową. Obniżenie masy mięśniowej (lub beztłuszczowej masy ciała) można określić przy pomocy metody bioimpedancji elektrycznej (aczkolwiek jest mniej dokładna w porównaniu z MRI oraz DEXA), natomiast siłę mięśniową określa się podczas pomiaru izometrycznego siły chwytu ręki (tzw. *handgrip*) przy użyciu siłomierza ręcznego (inaczej dynamometru). Jest to prosty sposób na zbadanie siły mięśniowej, który istotnie koreluje z siłą i mocą mięśni kończyn dolnych [60]. Niska siła chwytu ręki jest markerem niskiej aktywności ruchowej osoby w wieku podeszłym i lepszym czynnikiem prognostycznym niż masa mięśniowa [60].

Poprawa jakości życia chorych na raka piersi poprzez dobór odpowiedniego postępowania żywieniowego oraz zaleceń dotyczących aktywności fizycznej to fundamentalna część wsparcia chorych w trakcie leczenia onkologicznego. Jednakże skonstruowanie zaleceń dla konkretnej grupy chorych onkologicznych powinno być poprzedzone oszacowaniem trendu zmian oraz problemów, które pojawiają się na różnych etapach leczenia. Zbadanie zmian masy i składu ciała oraz ocena siły mięśniowej u chorych na nowotwór gruczołu piersiowego może dostarczyć wielu cennych danych, które mogą pomóc w stworzeniu planu wsparcia żywieniowego.

## **BADANIA WŁASNE**

### **Cel pracy i hipotezy badawcze**

Celem pracy jest ocena masy ciała, wskaźnika BMI oraz kompozycji ciała pacjentek leczonych radykalnie z powodu raka gruczołu piersiowego – operacyjnie oraz adjuwantowo radioterapią z lub bez chemioterapii. Dodatkowym celem pracy jest ocena ryzyka rozwoju występowania otyłości sarkopenicznej w tej grupie, a także wskazanie możliwych czynników, zwiększających prawdopodobieństwo jej wystąpienia.

### **Hipotezy badawcze**

- Masa oraz kompozycja ciała chorych na raka piersi ulega zmianom podczas leczenia onkologicznego oraz po jego zakończeniu.
- U części chorych dochodzi do rozwoju tzw. otyłości sarkopenicznej, która charakteryzuje się wzrostem tkanki tłuszczowej oraz spadkiem beztłuszczowej masy ciała.
- Wraz z rozwojem otyłości sarkopenicznej dochodzi do spadku siły mięśniowej.

### **Cele badania**

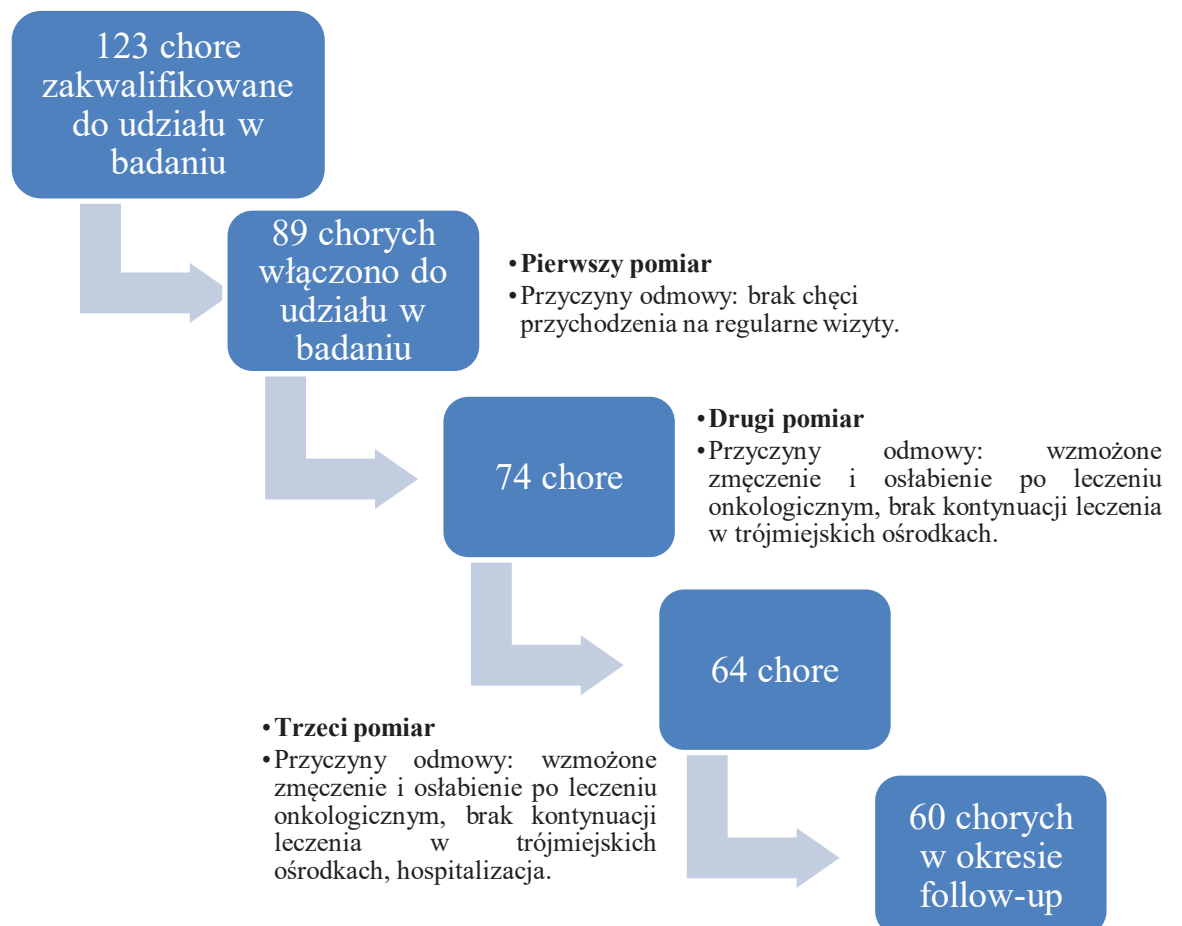
- Wskazanie grup ryzyka chorych zagrożonych otyłością sarkopeniczną.
- Znalezienie czynników ryzyka wystąpienia otyłości sarkopenicznej.
- Ocena czy otyłość sarkopeniczna występuje tylko w trakcie leczenia czy utrzymuje się również (do pół roku) po jego zakończeniu.

## Material i metody

### Material

Udział w badaniu zaproponowano 123 chorym zarejestrowanym do ośrodków onkologicznych w Trójmieście ze świeżo rozpoznanym rakiem piersi, zakwalifikowanym do leczenia napromienianiem i/ lub chemioterapią. 34 chore, po zapoznaniu się z informacją o badaniu, nie wyraziły zgody na udział. Ostatecznie włączono 89 chorych, z których 60 ukończyło badanie zgodnie z planem, 15 zrezygnowało z dalszego udziału w badaniu po pierwszym pomiarze, 10 po drugim, a 4 po trzecim pomiarze.

**Rysunek 6.** Liczba chorych biorących udział w poszczególnych pomiarach i przyczyny odmowy



Badanie zostało przeprowadzone na terenie województwa pomorskiego w latach 2015-2018, w Klinice Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (n=14), Poradni Onkologicznej Szpitala Copernicus w Gdańsku (n=4) oraz Szpitala Morskiego im. PCK w Gdyni (n=71). Uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy GUMed (numer zgody: NKBBN/414/2-15) oraz zgody dyrekcji szpitali (Copernicus oraz Szpitala Morskiego im. PCK w Gdyni).

Kryteria włączenia do badania:

- Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka piersi.
- Stopień zaawansowania kwalifikujący do leczenia za pomocą radioterapii i/lub chemioterapii.
- Wyrażenie świadomej i dobrowolnej zgody na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia:

- Wszczepiony rozrusznik serca.
- Cięża.
- Brak zgody na udział w badaniu.

## Metody badawcze

W celu analizy zmian masy i składu ciała podczas leczenia onkologicznego, zastosowano metodę bioimpedancji elektrycznej za pomocą analizatora składu ciała (analizator TANITA BC-420 S MA). Dodatkowo przeprowadzono pomiary obwodów talii i bioder przy użyciu taśmy krawieckiej oraz pomiary siły mięśniowej przy użyciu dynamometru (Model: MG 4800). Podczas pierwszego pomiaru, poproszono osoby badane o wypełnienie dwóch ankiet, dotyczących czynników mogących wpływać na masę oraz kompozycję ciała (ankieta 1.) oraz czynników ryzyka występowania raka piersi i danych socjodemograficznych (ankieta 2.).

Pomiary wykonywano w czterech punktach czasowych:

- Przed rozpoczęciem leczenia.
- W trakcie leczenia, 2 do 4 miesięcy po pierwszym pomiarze.
- 2 miesiące po zakończeniu leczenia.
- 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

**Tabela 5.** Dokonywane pomiary oraz liczba osób badanych

	<b>POMIAR I</b>	<b>POMIAR II</b>	<b>POMIAR III</b>	<b>POMIAR IV</b>
<b>Liczba badanych</b>	89	74	64	60
<b>Analiza masy i kompozycji ciała</b>	Tak	Tak	Tak	Tak
<b>Pomiar obwodu talii i bioder</b>	Tak	Tak	Tak	Tak
<b>Pomiar za pomocą dynamometru</b>	Tak	Tak	Tak	Tak
<b>Wypełnienie ankiet</b>	Tak	Nie	Nie	Nie

## Analiza kompozycji ciała

### Bioimpedancja elektryczna (BIA) – opis metody

Analizy kompozycji ciała dokonano przy użyciu analizatora składu ciała TANITA BC-420 S MA. Urządzenie posiada certyfikat medyczny, wymagany przy przeprowadzaniu badań. Urządzenie umożliwia dokładną analizę kompozycji ciała dzięki bioimpedancji elektrycznej, posiada także atesty, umożliwiające jego zastosowanie do użytku medycznego.

*„Spełnia normy NAWI i CLASS III dla wag używanych do pomiarów medycznych. Analizator posiada certyfikat unijny CE0122. W zakresie dotyczącym urządzeń medycznych spełnia wymagania dyrektywy (Medical Device Directive) MDD 93/42/EEC”*

*Źródło: [www.tanitapolska.pl](http://www.tanitapolska.pl)*

Metoda bioimpedancji elektrycznej (BIA – ang. *bioelectrical impedance analysis*) jest nieinwazyjną, bezpieczną, szybką i prostą metodą, umożliwiającą ocenę kompozycji ciała, czyli zawartości tkanki tłuszczowej oraz beztłuszczowej masy ciała w ciele człowieka. Polega na wykorzystaniu różnicy w przewodzeniu prądu elektrycznego w kompartmentach tłuszczowym oraz wodnym. Niektóre tkanki (tj. tkanka tłuszczowa i woda zewnątrzkomórkowa) nie zachowują się jak kondensatory i są złym przewodnikiem prądu, posiadają zatem opór elektryczny bierny, czyli rezystancję. Inne natomiast posiadają opór elektryczny czynny, czyli reaktancję, która powstaje na błonie komórkowej tkanki o wysokiej zawartości wody (czyli beztłuszczowa masa ciała) [61, 62]. Podczas badania przez tkanki przepuszczany jest prąd elektryczny o niskim natężeniu ( $\leq 1\text{mA}$ ). Woda oraz rozpuszczone w niej elektrolity są dobrym przewodnikiem prądu i zachowują się jak kondensatory, w przeciwieństwie do tkanki tłuszczowej. Dzięki temu, bioimpedancja elektryczna umożliwia ocenę składu ciała pacjenta (zawartość tkanki tłuszczowej oraz beztłuszczowej masy ciała) [61].

Pomimo bezpieczeństwa stosowania i nieinwazyjności badania, należy pamiętać, że analizator wpływa na działanie innych urządzeń, które emitują pole elektromagnetyczne. W związku z tym do badania nie kwalifikowano osób z wszczepionym rozrusznikiem. Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa, nie zaleca się pomiarów u kobiet ciężarnych [61]. W analizowanej grupie nie było takich pacjentek.



Aby pomiar był wiarygodny [61]:

- Zaleca się zdjęcie biżuterii oraz wszelkich metalowych przedmiotów w celu uzyskania prawidłowego przepływu prądu przez organizm,
- cztery godziny przed wykonaniem pomiaru nie należy spożywać posiłków,
- nie należy spożywać alkoholu 48 godzin przed wykonaniem pomiaru,
- 12 godzin przed badaniem nie należy wykonywać intensywnych ćwiczeń fizycznych,
- o ile to możliwe, nie należy zażywać leków diuretycznych na 7 dni przed wykonaniem pomiaru,
- 30 minut przed badaniem należy opróżnić pęcherz moczowy,
- pomiar powinien być wykonywany w lekkiej bieliźnie.

### **Pomiar siły mięśniowej**

#### **Dynamometr**

Podczas każdej wizyty pomiarowo – kontrolnej przeprowadzano badanie siły mięśniowej jednej ręki – dominującej. Pomiaru dokonano przy użyciu dynamometru (Model: MG 4800). Urządzenie posiada dyrektywę dla urządzeń medycznych (*Medical Directive 93/42/EEC*), a badanie było przeprowadzone zgodnie z rekomendacjami Amerykańskiego Stowarzyszenia Terapeutów Ręki (ang. *The American Society of Hand Therapists – ASTH*) [63]:

- Pozycja pomiaru: siedząca, z przywiedzionymi ramionami, naturalnie zrotowanymi, zachowany kąt prosty w łokciu, z naturalnie ustawionym przedramieniem i nadgarstkami w zgięciu między 0 a 30 stopni.
- Pomiaru dokonywano trzykrotnie, następnie obliczano średnią.

### WHR (Waist-Hip Ratio)

W celu pogłębionej oceny występowania otyłości brzusznej, a tym samym zwiększonego ryzyka występowania zespołu metabolicznego, podczas każdej wizyty pomiarowo-kontrolnej oceniano wskaźnik WHR (ang. *Waist-Hip Ratio*), będącego ilorazem obwodu talii do obwodu bioder. Obwody mierzono przy użyciu taśmy krawieckiej, a w celu otrzymania najbardziej wiarygodnych i dokładnych wyników przyjęto zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia (WHO – ang. *World Health Organisation*), opublikowane w raporcie eksperckim w 2008 roku [36]:

- Pomiar w pozycji stojącej, z ramionami ułożonymi po bokach, złączonymi stopami, a ciężar ciała rozłożony równomiernie na stopach,
- pomiar obwodu talii: w połowie odległości między dolnym łukiem żeber a górnym brzegiem grzebienia kości biodrowej,
- pomiar obwodu bioder: na wysokości największej wypukłości mięśni pośladkowych.

Dodatkowo poproszono badane o wypełnienie dwóch ankiet, stworzonych na potrzeby niniejszego badania.

### **Ankieta 1. dotycząca czynników mogących wpływać na masę oraz kompozycję ciała (załącznik 1.)**

Ankieta została stworzona na potrzeby niniejszego badania, składała się z trzynastu pytań i miała na celu wskazać czynniki, które mogą rzutować na obecną masę ciała, jej kompozycję oraz tendencję do występowania nadwagi lub otyłości, a tym samym jej wahań w trakcie leczenia onkologicznego. W ankiecie zawarto pytania o występowanie nadwagi i otyłości w rodzinie (bliższej/ dalszej) oraz w dzieciństwie, zmian masę ciała w ostatniej dekadzie, przebyta menopauzę, współwystępowanie chorób dietozależnych i BMI-zależnych (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2., hipercholesterolemia i zaburzenia gospodarki lipidowej, stłuszczenie wątroby, choroby naczyń wieńcowych i miażdżyca), przyjmowanie leków na stałe (w celu oceny występowania wielolekowości oraz przyjmowania leków wpływających na metabolizm jak np. hormony tarczycowe lub hormony steroidowe). Ujęto również pytania związane ze stylem życia, czyli regularne uprawianie aktywności fizycznej, wypijanie rekomendowanej ilości płynów oraz ich rodzaju, słodzenia napojów oraz stosowanie diet.

### **Ankieta 2. dotycząca czynników ryzyka występowania raka piersi i danych socjodemograficznych (załącznik 2.)**

Kolejna ankieta, również stworzona na potrzeby badania, zawierała dwanaście pytań, dotyczących czynników socjodemograficznych (stan cywilny, wykształcenie, aktywność zawodowa oraz miejsce zamieszkania) oraz czynników ryzyka raka piersi (występowanie raka piersi i innych nowotworów w rodzinie, stosowanie terapii hormonalnej w przeszłości, wiek pierwszego porodu i długość okresu karmienia piersią, palenie papierosów oraz częstotliwość spożycia alkoholu).

## Metody statystyczne

Celem udzielenia odpowiedzi na postawione pytania badawcze przeprowadzono analizy statystyczne przy użyciu oprogramowania IBM SPSS Statistics 23.0. Z jego wykorzystaniem przeprowadzono analizę podstawowych statystyk opisowych wraz z testami Shapiro-Wilka jak również analizę korelacji z wykorzystaniem współczynnika  $r$  Pearsona, wielowymiarowe analizy wariancji z powtarzaniem pomiarem oraz w schemacie mieszanym jak również analizę regresji liniowej metodą hierarchiczno-krokową. Za poziom istotności uznano klasyczny próg  $\alpha = 0,05$ . Analiza statystyczna obejmowała chore, które ukończyły badanie zgodnie z planem ( $n=60$ ). Okres obserwacji dotyczy okresu od pierwszego pomiaru (czyli przed rozpoczęciem leczenia) do ostatniego pomiaru, czyli sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia onkologicznego.

## Wyniki

### Podstawowe statystyki opisowe wieku badanych osób oraz uwzględnionych w pracy zmiennych ilościowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono podstawowe statystyki opisowe wieku osób biorących udział w badaniu, jak również badanych zmiennych ilościowych wraz z testem Shapiro-Wilka sprawdzającym normalność rozkładu tych zmiennych. Test ten wykazał, że rozkład wieku badanych osób oraz zmiennych: odsetek tkanki tłuszczowej (w pierwszym, trzecim i czwartym pomiarze), WHR (w pierwszych trzech pomiarach), siła mięśniowa oraz wskaźnik sarkopeniczności (we wszystkich pomiarach) nie różni się znacząco od rozkładu normalnego. Odmienną sytuację zaobserwowano w przypadku wieku badanych osób oraz pozostałych zmiennych ilościowych uwzględnionych w pracy. W takim wypadku przeanalizowano wartość skośności. W przypadku, gdy jej wartość bezwzględna nie przekracza 2, można przyjąć, że rozkład jest zbliżony do rozkładu normalnego [64]. Taką sytuację odnotowano w przypadku wszystkich uwzględnionych w badaniu zmiennych ilościowych. Uznano, że badane rozkłady nie są znacząco asymetryczne względem średniej. Dlatego w niniejszej pracy wykonywano testy parametryczne, o ile tylko zostały spełnione ich pozostałe założenia. Wyniki zestawiono w tabeli 6.

**Tabela 6.** Podstawowe statystyki opisowe badanych zmiennych ilościowych oraz wieku osób biorących udział w badaniu

	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>	<i>Sk.</i>	<i>Kurt.</i>	<i>Min.</i>	<i>Maks.</i>	<i>W</i>	<i>p</i>
Wiek	55,57	54,00	11,85	0,23	-0,62	34,00	81,00	0,977	0,362
BMI przed rozpoczęciem leczenia	27,42	25,95	6,23	1,08	1,31	16,40	48,23	0,919	0,001
Odsetek tkanki tłuszczowej przed rozpoczęciem leczenia	34,66	34,40	8,34	-0,44	0,23	11,10	48,90	0,974	0,256
FFM przed rozpoczęciem leczenia	46,29	45,55	5,75	1,51	4,91	37,70	71,60	0,899	<0,001
WHR przed rozpoczęciem leczenia	0,86	0,86	0,06	0,31	-0,16	0,73	1,03	0,984	0,664
Siła mięśniowa przed rozpoczęciem leczenia	26,36	27,43	5,53	-0,20	-0,55	15,00	39,03	0,979	0,437
Wskaźnik sarkopeniczności przed rozpoczęciem leczenia	0,55	0,52	0,20	0,21	-0,37	0,13	0,96	0,976	0,308
BMI w trakcie leczenia	27,62	26,38	6,40	1,11	1,53	16,02	48,69	0,915	0,001
Odsetek tkanki tłuszczowej w trakcie leczenia	33,67	34,05	10,04	-0,84	1,23	0,00	50,90	0,955	0,032
FFM w trakcie leczenia	46,78	46,40	5,64	1,07	1,81	37,80	66,70	0,935	0,004
WHR w trakcie leczenia	0,86	0,85	0,06	0,52	-0,24	0,73	1,02	0,972	0,202
Siła mięśniowa w trakcie leczenia	25,45	26,05	5,22	-0,48	-0,51	13,63	34,97	0,962	0,070
Wskaźnik sarkopeniczności w trakcie leczenia	0,55	0,52	0,21	0,21	-0,50	0,10	1,04	0,981	0,494
BMI 2 miesiące po zakończeniu leczenia	27,91	26,10	6,47	1,04	1,31	15,73	48,69	0,920	0,001
Odsetek tkanki tłuszczowej 2 miesiące po zakończeniu leczenia	34,70	34,45	8,87	-0,56	0,80	6,00	50,90	0,968	0,133
FFM 2 miesiące po zakończeniu leczenia	46,97	45,50	5,77	0,99	1,13	37,10	66,70	0,935	0,004
WHR 2 miesiące po zakończeniu leczenia	0,86	0,85	0,06	0,38	-0,59	0,74	0,99	0,960	0,055
Siła mięśniowa 2 miesiące po zakończeniu leczenia	24,89	24,98	5,82	0,06	-0,76	13,43	36,60	0,979	0,410
Wskaźnik sarkopeniczności 2 miesiące po zakończeniu leczenia	0,56	0,52	0,21	0,22	-0,23	0,06	1,04	0,980	0,450

*M* – średnia; *Me* – mediana; *SD* – odchylenie standardowe; *Sk.* – skośność; *Kurt.* – kurtoza; *Min* i *Maks.* – najniższa i najwyższa wartość rozkładu; *W* – wynik testu Shapiro-Wilka; *p* – istotność

**Tabela 6. - cd.**

Podstawowe statystyki opisowe badanych zmiennych ilościowych oraz wieku osób biorących udział w badaniu

	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>	<i>Sk.</i>	<i>Kurt.</i>	<i>Min.</i>	<i>Maks.</i>	<i>W</i>	<i>p</i>
BMI 6 miesięcy po zakończeniu leczenia	28,25	26,44	6,64	1,01	1,06	15,73	48,69	0,925	0,002
Odsetek tkanki tłuszczowej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia	35,32	35,45	9,02	-0,39	-0,03	9,60	50,90	0,980	0,459
FFM 6 miesięcy po zakończeniu leczenia	46,96	45,70	5,74	1,02	1,53	38,20	66,70	0,937	0,005
WHR 6 miesięcy po zakończeniu leczenia	0,86	0,86	0,07	1,06	1,93	0,75	1,12	0,928	0,002
Siła mięśniowa 6 miesięcy po zakończeniu leczenia	25,05	25,33	5,46	0,10	-0,53	14,23	36,00	0,972	0,215
Wskaźnik sarkopeniczności 6 miesięcy po zakończeniu leczenia	0,58	0,55	0,22	0,22	-0,51	0,11	1,04	0,982	0,533
Zmiana masy ciała	2,19	1,25	4,02	1,44	3,66	-5,00	18,40	0,898	<0,001

*M* – średnia; *Me* – mediana; *SD* – odchylenie standardowe; *Sk.* – skośność; *Kurt.* – kurtoza; *Min* i *Maks.* – najniższa i najwyższa wartość rozkładu; *W* – wynik testu Shapiro-Wilka; *p* – istotność

### Zmiana wskaźnika BMI w trakcie badania

W celu oceny zmian wskaźnika BMI badanych osób w trakcie obserwacji porównano wyniki pomiaru BMI przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące po zakończeniu leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Zastosowano test wielowymiarowej analizy wariancji z powtarzanym pomiarem.

Stwierdzono statystycznie istotną zmianę BMI w trakcie obserwacji:  $F(3;57) = 5,63$ ;  
 $p = 0,002$ ;  $\omega^2 = 0,19$ .

Porównania parami z wykorzystaniem poprawki Bonferroniego wykazały, że istotny statystycznie wzrost wartości BMI nastąpił pomiędzy trzecim a czwartym pomiarem ( $p = 0,040$ ). Pomędzy pierwszym a drugim ( $p = 0,642$ ), drugim a trzecim pomiarem ( $p = 0,185$ ) różnice nie okazały się istotne statystycznie.

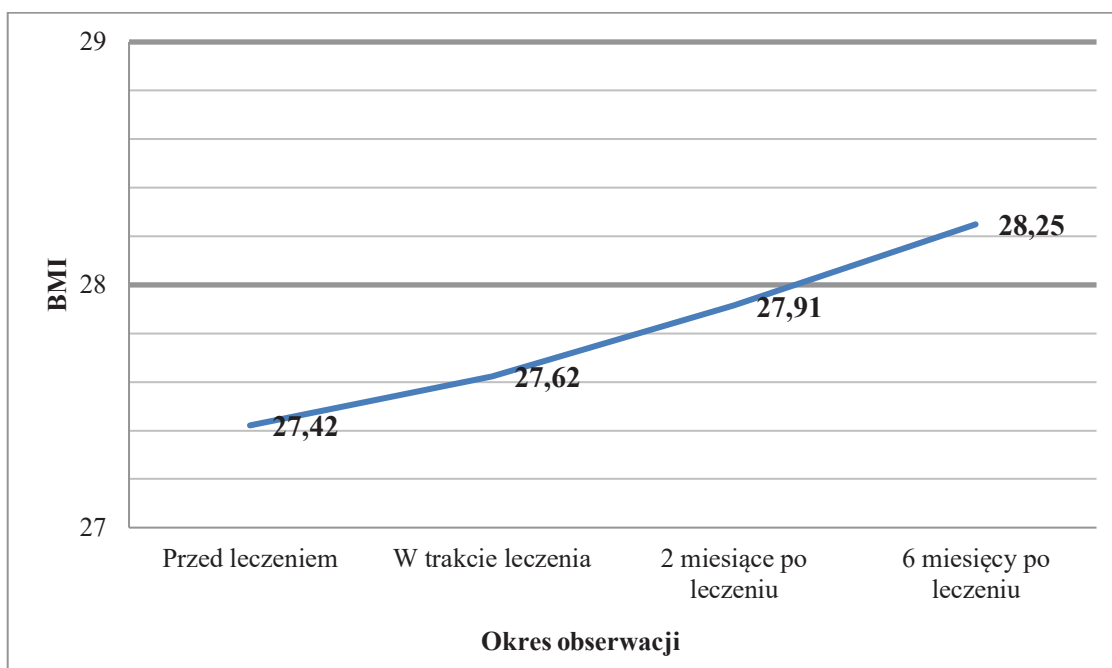
Wyniki przedstawiono w tabeli 7 oraz na wykresie 1.

**Tabela 7.** Zmiana BMI badanej grupy w trakcie obserwacji

	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
			<i>LL</i>	<i>UL</i>
Przed leczeniem	27,42	0,80	25,81	29,03
W trakcie leczenia	27,62	0,83	25,97	29,28
2 miesiące po leczeniu	27,91	0,84	26,24	29,59
6 miesięcy po leczeniu	28,25	0,86	26,53	29,97

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności

**Wykres 1.** BMI badanych osób w trakcie obserwacji



### Zmiana masy tkanki tłuszczowej w trakcie badania

W celu oceny zmiany masy tkanki tłuszczowej porównano wyniki pomiaru bezwzględnej masy tkanki tłuszczowej przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące po zakończeniu leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia za pomocą wielowymiarowej analizy wariancji z powtarzanym pomiarem.

Stwierdzono statystycznie istotne zmiany masy tkanki tłuszczowej w okresie obserwacji (czyli po zakończeniu leczenia):  $F(3;57) = 4,43$ ;  $p = 0,007$ ;  $\omega^2 = 0,14$ .

Porównania parami z wykorzystaniem poprawki Bonferroniego wykazały, że istotny statystycznie wzrost masy tkanki tłuszczowej nastąpił pomiędzy trzecim a czwartym pomiarem ( $p = 0,023$ ). Pomędzy pierwszym a drugim ( $p > 0,999$ ), drugim a trzecim pomiarem ( $p = 0,402$ ) różnice nie były istotne statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli 8 i na wykresie 2.

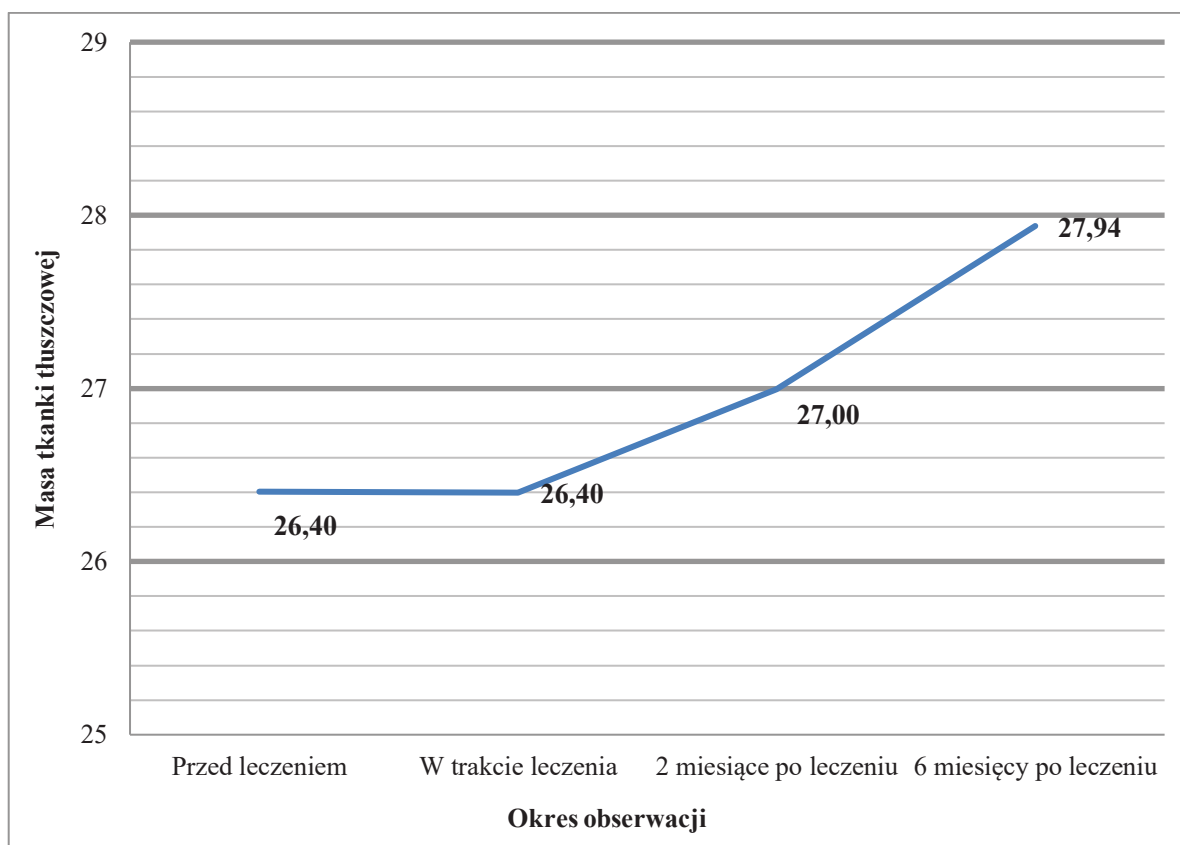


**Tabela 8.** Zmiana masy tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji

	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
			<i>LL</i>	<i>UL</i>
Przed leczeniem	26,40	1,53	23,34	29,47
W trakcie leczenia	26,40	1,63	23,15	29,65
2 miesiące po leczeniu	27,00	1,62	23,75	30,24
6 miesięcy po leczeniu	27,94	1,68	24,57	31,30

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności

**Wykres 2.** Masa tkanki tłuszczowej badanych osób w trakcie obserwacji



### Zmiana odsetka tkanki tłuszczowej w trakcie badania

W celu oszacowania zmiany odsetka tkanki tłuszczowej badanej grupy w trakcie obserwacji porównano wyniki pomiaru odsetka tkanki tłuszczowej przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące po zakończeniu leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia za pomocą wielowymiarowej analizy wariancji z powtarzonym pomiarem.

Stwierdzono, że wielkość zmian nie osiągnęła znamienności statystycznej:  $F(3;57) = 1,68$ ;  $p = 0,181$ ;  $\omega^2 = 0,03$ . Odsetek tkanki tłuszczowej nie zmieniał się istotnie w ciągu obserwacji.

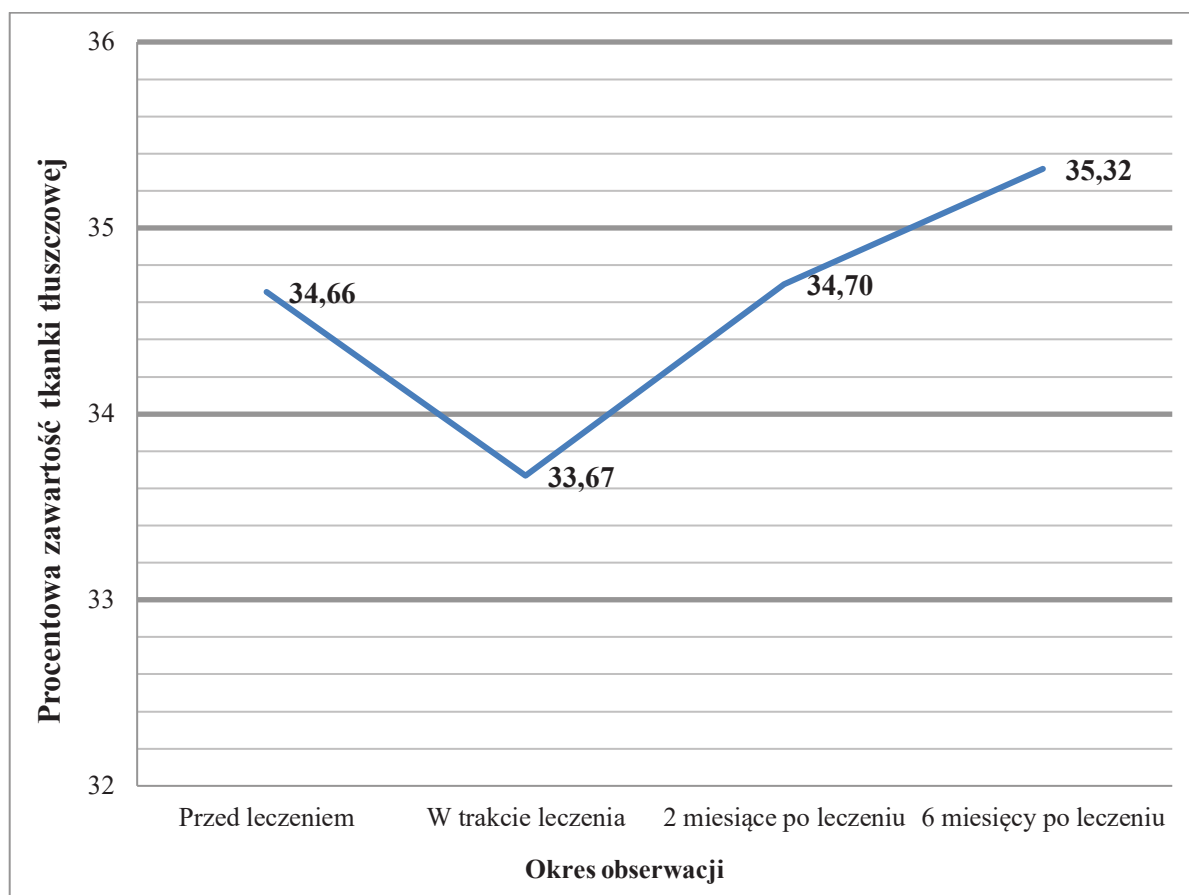
Wyniki przedstawiono w tabeli 9 i na wykresie 3.

**Tabela 9.** Zmiana odsetka tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji

	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
			<i>LL</i>	<i>UL</i>
Przed leczeniem	34,66	1,08	32,50	36,81
W trakcie leczenia	33,67	1,30	31,07	36,26
2 miesiące po leczeniu	34,70	1,15	32,41	36,99
6 miesięcy po leczeniu	35,32	1,17	32,99	37,65

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności

**Wykres 3.** Odsetek tkanki tłuszczowej badanej grupy w trakcie obserwacji



## Zmiana beztłuszczowej masy ciała w trakcie badania

W celu oceny zmiany beztłuszczowej masy ciała badanych osób w trakcie obserwacji porównano wyniki pomiaru FFM przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące po zakończeniu leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia za pomocą wielowymiarowej analizy wariancji z powtarzanym pomiarem.

Uzyskano istotny statystycznie wynik:  $F(3;57) = 3,11$ ;  $p = 0,034$ ;  $\omega^2 = 0,09$ .

Porównania parami z wykorzystaniem poprawki Bonferroniego wykazały, że istotny statystycznie wzrost wartości FFM nastąpił pomiędzy pierwszym a trzecim pomiarem ( $p = 0,035$ ). Porównania pomiędzy pozostałymi parami pomiarów nie wykazały różnicy na poziomie istotności statystycznej.

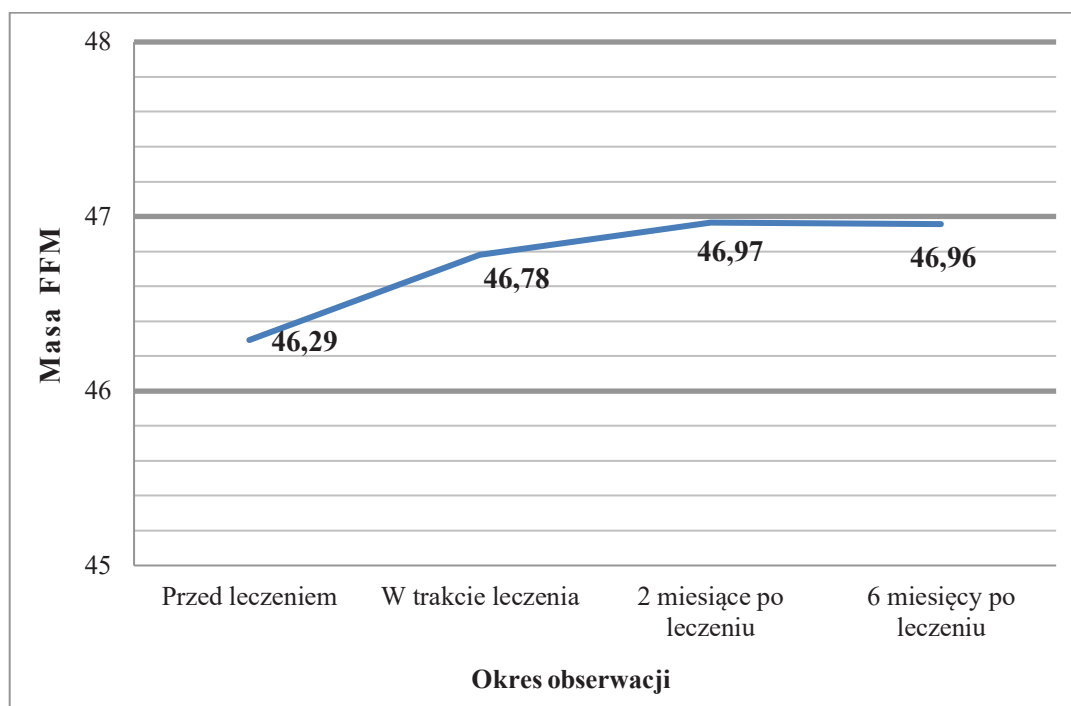
Wyniki przedstawiono w tabeli 10 i na wykresie 4.

**Tabela 10.** Zmiana FFM w trakcie obserwacji

	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
			<i>LL</i>	<i>UL</i>
Przed leczeniem	46,29	0,74	44,81	47,78
W trakcie leczenia	46,78	0,73	45,32	48,24
2 miesiące po leczeniu	46,97	0,74	45,48	48,45
6 miesięcy po leczeniu	46,96	0,74	45,47	48,44

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności

**Wykres 4.** FFM badanych osób w trakcie obserwacji



### Zmiana stosunku obwodu talia-biodra w trakcie badania

W celu oszacowania zmian stosunku talia-biodra (WHR) w grupie badanej porównano wyniki pomiaru WHR przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące po zakończeniu leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia za pomocą wielowymiarowej analizy wariancji z powtarzanym pomiarem.

Zaobserwowane zmiany nie osiągnęły istotności statystycznej:

$$F(3;57) = 0,19; p = 0,906; \omega^2 < 0,01.$$

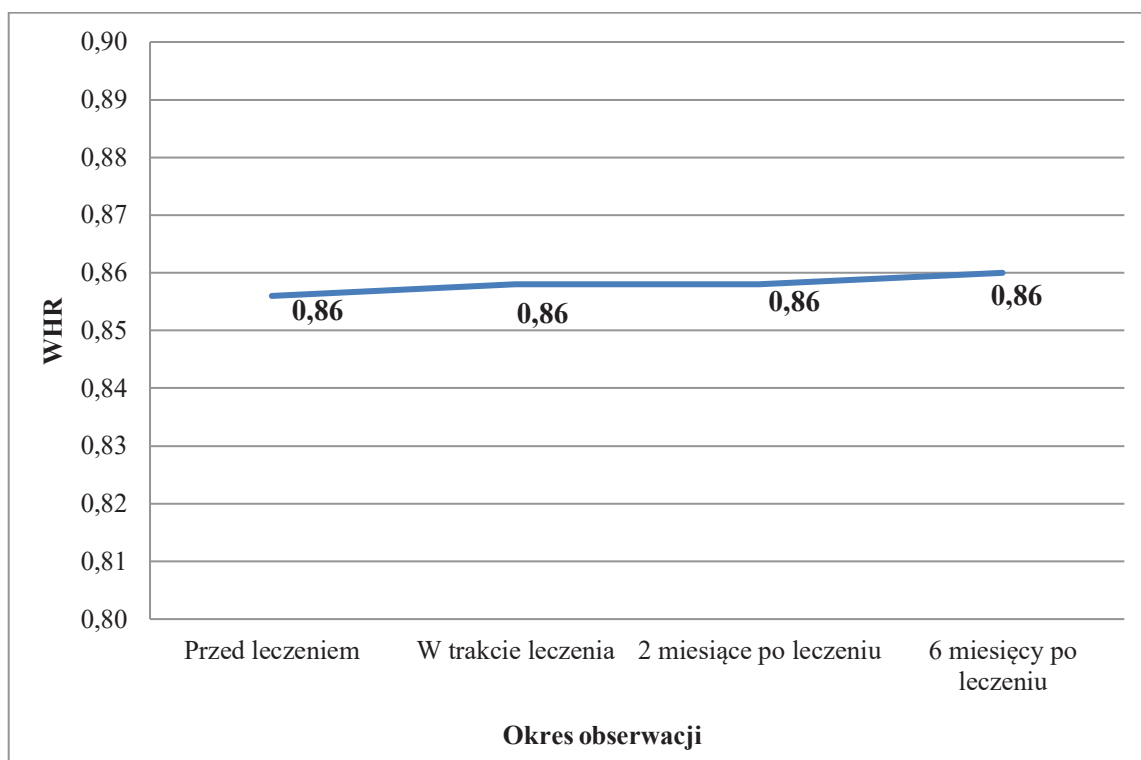
Wyniki przedstawiono w tabeli 11 i na wykresie 5.

**Tabela 11.** Zmiana wartości WHR w trakcie obserwacji

	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
			<i>LL</i>	<i>UL</i>
Przed leczeniem	0,86	0,01	0,84	0,87
W trakcie leczenia	0,86	0,01	0,84	0,87
2 miesiące po leczeniu	0,86	0,01	0,84	0,87
6 miesięcy po leczeniu	0,86	0,01	0,84	0,88

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności

**Wykres 5.** Wartość WHR badanych osób w trakcie obserwacji



## Zmiana siły mięśniowej w trakcie badania

W celu zbadania zmiany siły mięśniowej badanych osób porównano wyniki pomiaru dynamometrem przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące po zakończeniu leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Zastosowano test wielowymiarowej analizy wariancji z powtarzanym pomiarem.

Wykazano istotną statystycznie zmianę siły mięśniowej:

$$F(3;54) = 2,78; p = 0,049; \omega^2 = 0,08.$$

Porównania parami z wykorzystaniem poprawki Bonferroniego wykazały, że istotny statystycznie spadek wartości siły mięśniowej nastąpił pomiędzy pierwszym a trzecim pomiarem ( $p = 0,044$ ). Porównania pomiędzy pozostałymi parami pomiarów nie wykazały różnicy na poziomie istotności statystycznej.

Wyniki przedstawiono w tabeli 12 i na wykresie 6.

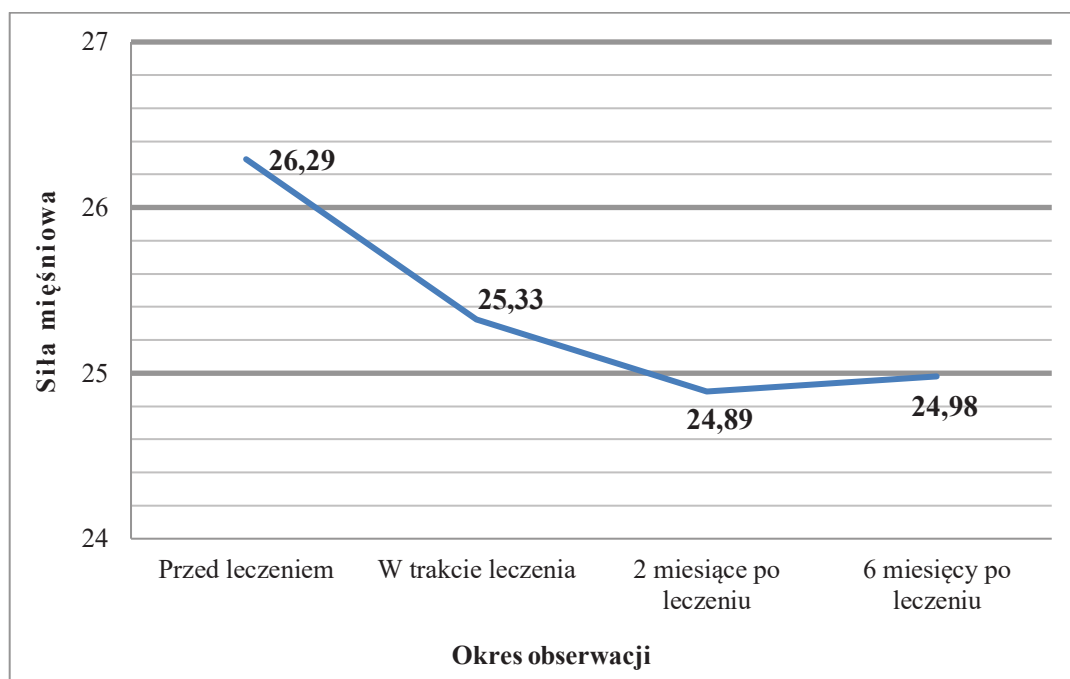
**Tabela 12.** Zmiana siły mięśniowej w trakcie obserwacji

	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
			<i>LL</i>	<i>UL</i>
Przed leczeniem	26,29	0,74	24,80	27,78
W trakcie leczenia	25,33	0,70	23,92	26,73
2 miesiące po leczeniu	24,89	0,78	23,33	26,45
6 miesięcy po leczeniu	24,98	0,73	23,51	26,45

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności



**Wykres 6.** Siła mięśniowa badanych osób w trakcie obserwacji



### Zmiana wskaźnika sarkopeniczności w trakcie badania

W celu oceny zmiany stosunku tkanki tłuszczowej do beztłuszczowej masy ciała, który na potrzeby niniejszego badania nazwano wskaźnikiem sarkopeniczności, porównano wartości wskaźnika przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące, a następnie 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Zastosowano wielowymiarową analizę wariancji z powtarzanym pomiarem.

Uzyskane wyniki były statystycznie znamienne:  $F(3;57) = 2,90$ ;  $p = 0,043$ ;  $\omega^2 = 0,09$ .

Porównania parami z wykorzystaniem poprawki Bonferroniego wykazały, że znamienny wzrost wartości wskaźnika sarkopeniczności nastąpił pomiędzy drugim a czwartym pomiarem ( $p = 0,027$ ).

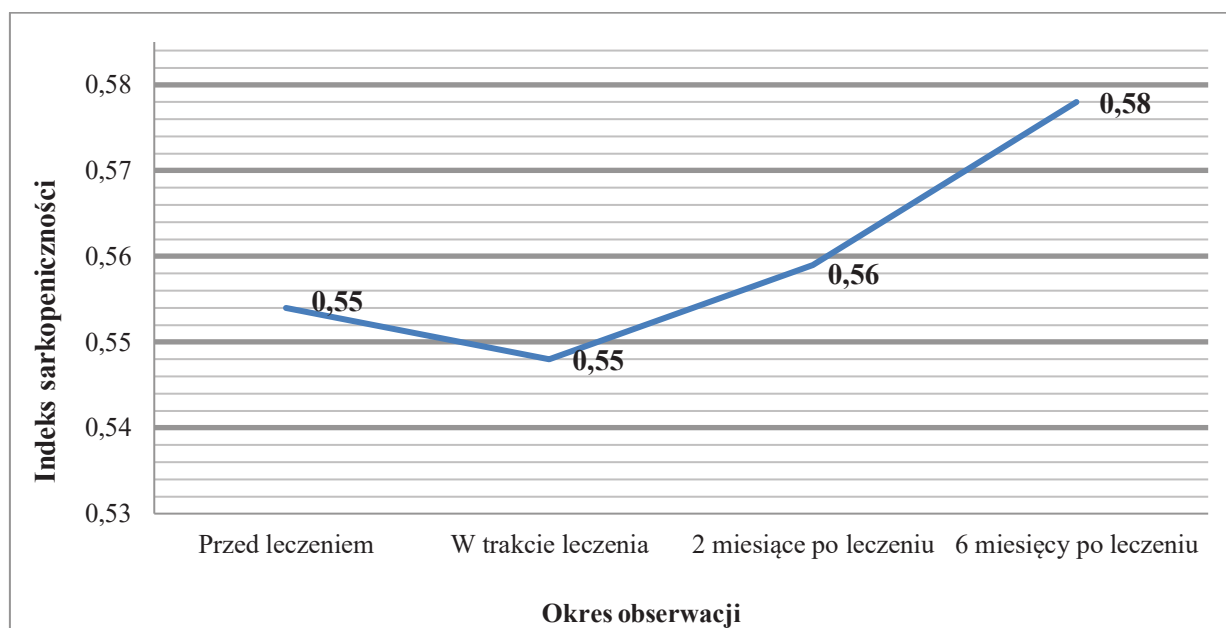
Wyniki przedstawiono w tabeli 13 i na wykresie 7.

**Tabela 13.** Zmiana wskaźnika sarkopeniczności w trakcie obserwacji

	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
			<i>LL</i>	<i>UL</i>
Przed leczeniem	0,55	0,03	0,50	0,61
W trakcie leczenia	0,55	0,03	0,49	0,60
2 miesiące po leczeniu	0,56	0,03	0,51	0,61
6 miesięcy po leczeniu	0,58	0,03	0,52	0,63

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności

**Wykres 7.** Wskaźnik sarkopeniczności badanych osób w trakcie obserwacji



## Czy zmiany wskaźnika BMI różnią się w podgrupach stopnia złośliwości histologicznej guza?

W celu oceny charakteru zmian wskaźnika BMI w zależności od stopnia złośliwości histologicznej guza porównano wyniki pomiaru BMI przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące po zakończeniu leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w grupach wyróżnionych na podstawie stopnia złośliwości histologicznej guza: G1, G2 lub G3. Zastosowano wielowymiarową analizę wariancji w schemacie mieszanym (4) x 3.

Stwierdzono, że BMI zmieniało się istotnie u chorych z guzem o najwyższym stopniu złośliwości histologicznej sklasyfikowanym jako G3:  $F(3;55) = 4,86$ ;  $p = 0,005$ ;  $\omega^2 = 0,16$ .

W przypadku pacjentek z guzem sklasyfikowanym jako G1 lub G2 wartość BMI nie zmieniała się istotnie w ciągu leczenia, odpowiednio:  $F(3;55) = 0,21$ ;  $p = 0,892$ ;  $\omega^2 < 0,01$  oraz  $F(3;55) = 1,60$ ;  $p = 0,200$ ;  $\omega^2 = 0,03$ .

Porównania parami z wykorzystaniem poprawki Bonferroniego wykazały, że istotny statystycznie wzrost wartości BMI nastąpił pomiędzy pierwszym a trzecim pomiarem ( $p = 0,006$ ), czyli w trakcie leczenia.

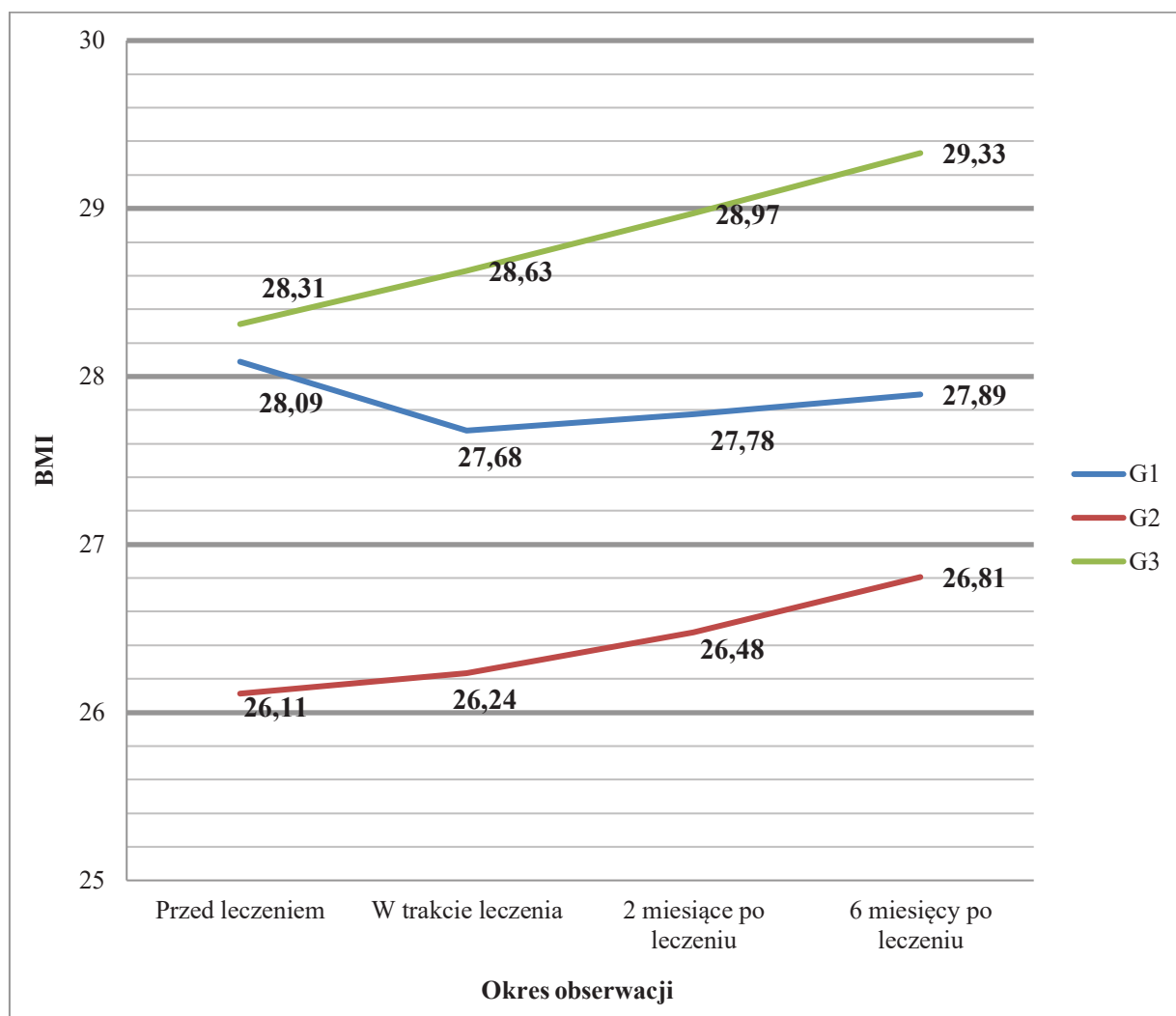
Wyniki przedstawiono w tabeli 14 i na wykresie 8.

**Tabela 14.** Zmiany BMI w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3

		<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
				<i>LL</i>	<i>UL</i>
G1	Przed leczeniem	28,09	3,60	20,88	35,30
	W trakcie leczenia	27,68	3,70	20,27	35,08
	2 miesiące po leczeniu	27,78	3,73	20,30	35,25
	6 miesięcy po leczeniu	27,89	3,84	20,22	35,57
G2	Przed leczeniem	26,11	1,27	23,56	28,66
	W trakcie leczenia	26,24	1,31	23,62	28,85
	2 miesiące po leczeniu	26,48	1,32	23,83	29,12
	6 miesięcy po leczeniu	26,81	1,36	24,09	29,52
G3	Przed leczeniem	28,31	1,09	26,14	30,49
	W trakcie leczenia	28,63	1,12	26,40	30,86
	2 miesiące po leczeniu	28,97	1,13	26,72	31,23
	6 miesięcy po leczeniu	29,33	1,16	27,02	31,65

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności

**Wykres 8.** BMI w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3



## Czy zmiany masy tkanki tłuszczowej różnią się w podgrupach stopnia złośliwości histologicznej guza?

W celu sprawdzenia korelacji zmiany bezwzględnej masy tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji i stopnia złośliwości histologicznej guza (*grading*) porównano wyniki pomiaru masy tkanki tłuszczowej przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące po zakończeniu leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w grupach wyróżnionych na podstawie stopnia złośliwości histologicznej guza: G1, G2 lub G3. Zastosowano wielowymiarową analizę wariancji w schemacie mieszanym (4) x 3.

Stwierdzono, że masa tkanki tłuszczowej zmieniała się istotnie w trakcie obserwacji u pacjentek z guzem sklasyfikowanym jako G3:  $F(3;55) = 3,08$ ;  $p = 0,035$ ;  $\omega^2 = 0,09$ .

U chorych z nowotworami o złośliwości G1 lub G2 masa tkanki tłuszczowej nie zmieniała się istotnie, odpowiednio:  $F(3;55) = 0,39$ ;  $p = 0,760$ ;  $\omega^2 < 0,01$  oraz  $F(3;55) = 1,50$ ;  $p = 0,226$ ;  $\omega^2 = 0,02$ .

Porównania parami z wykorzystaniem poprawki Bonferroniego wykazały, że statystycznie znamiennego wzrost masy tkanki tłuszczowej nastąpił pomiędzy pierwszym a czwartym pomiarem ( $p = 0,032$ ).

Wyniki przedstawiono w tabeli 15 i na wykresie 9.

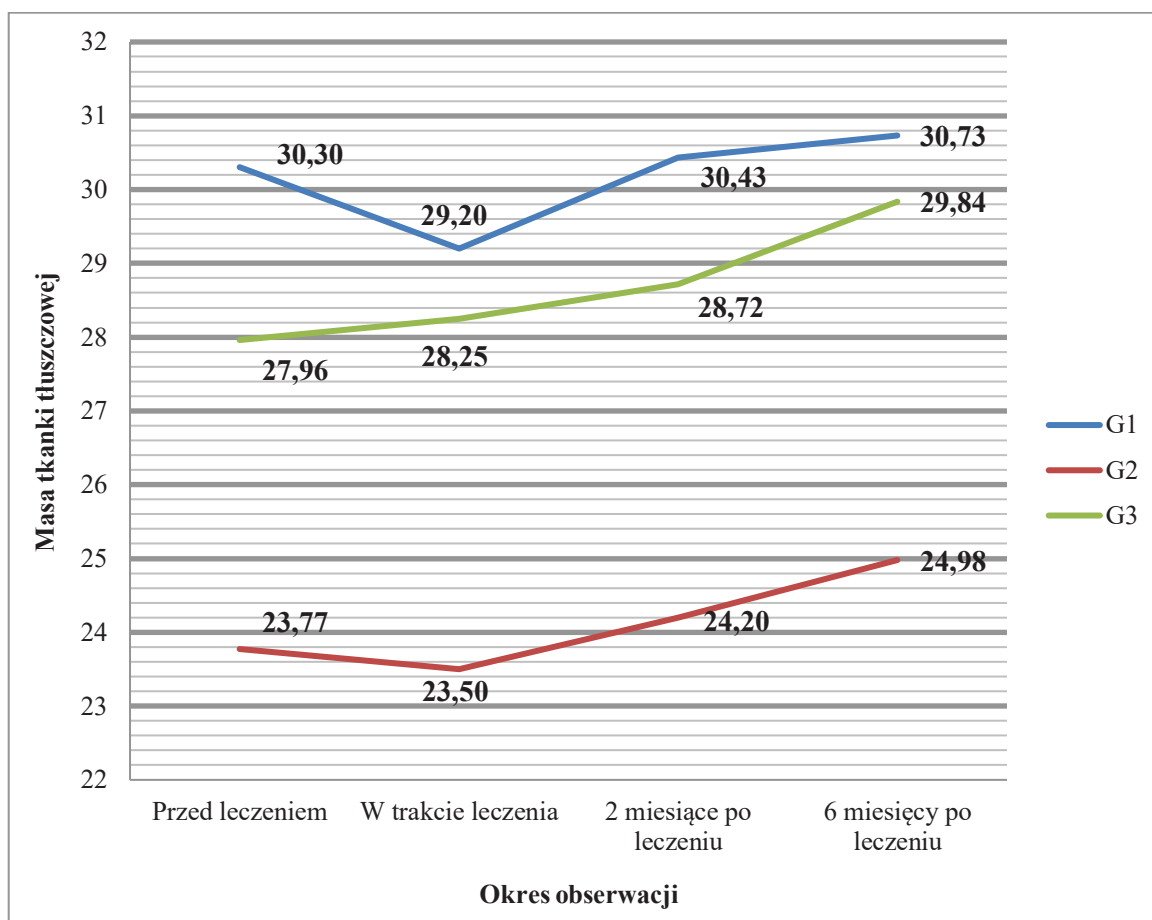
**Tabela 15.** Zmiany masy tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3

		<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
				<i>LL</i>	<i>UL</i>
G1	Przed leczeniem	30,30	6,85	16,59	44,01
	W trakcie leczenia	29,20	7,26	14,66	43,74
	2 miesiące po leczeniu	30,43	7,24	15,93	44,93
	6 miesięcy po leczeniu	30,73	7,51	15,69	45,78
G2	Przed leczeniem	23,77	2,42	18,92	28,62
	W trakcie leczenia	23,50	2,57	18,36	28,64
	2 miesiące po leczeniu	24,20	2,56	19,07	29,32
	6 miesięcy po leczeniu	24,98	2,66	19,66	30,30
G3	Przed leczeniem	27,96	2,07	23,83	32,10
	W trakcie leczenia	28,25	2,19	23,87	32,64
	2 miesiące po leczeniu	28,72	2,18	24,35	33,09
	6 miesięcy po leczeniu	29,84	2,27	25,30	34,37

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności



**Wykres 9.** Masa tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3



## Czy zmiany odsetka tkanki tłuszczowej różnią się w podgrupach stopnia złośliwości histologicznej guza?

W celu sprawdzenia, czy istnieje korelacja zmiany odsetka tkanki tłuszczowej ze stopniem złośliwości histologicznej guza (G) porównano wyniki pomiaru odsetka tkanki tłuszczowej przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące po zakończeniu leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w grupach wyróżnionych na podstawie stopnia złośliwości histologicznej guza: G1, G2 lub G3. Zastosowano wielowymiarową analizę wariancji w schemacie mieszanym (4) x 3.

Uzyskano wyniki, które nie potwierdziły istnienia korelacji między analizowanymi wartościami:

Dla pacjentek z guzem G1:  $F(3;55) = 0,14$ ;  $p = 0,938$ ;  $\omega^2 < 0,01$ .

Dla pacjentek z guzem G2:  $F(3;55) = 0,55$ ;  $p = 0,650$ ;  $\omega^2 < 0,01$ .

Dla pacjentek z guzem G3:  $F(3;55) = 1,19$ ;  $p = 0,322$ ;  $\omega^2 < 0,01$ .

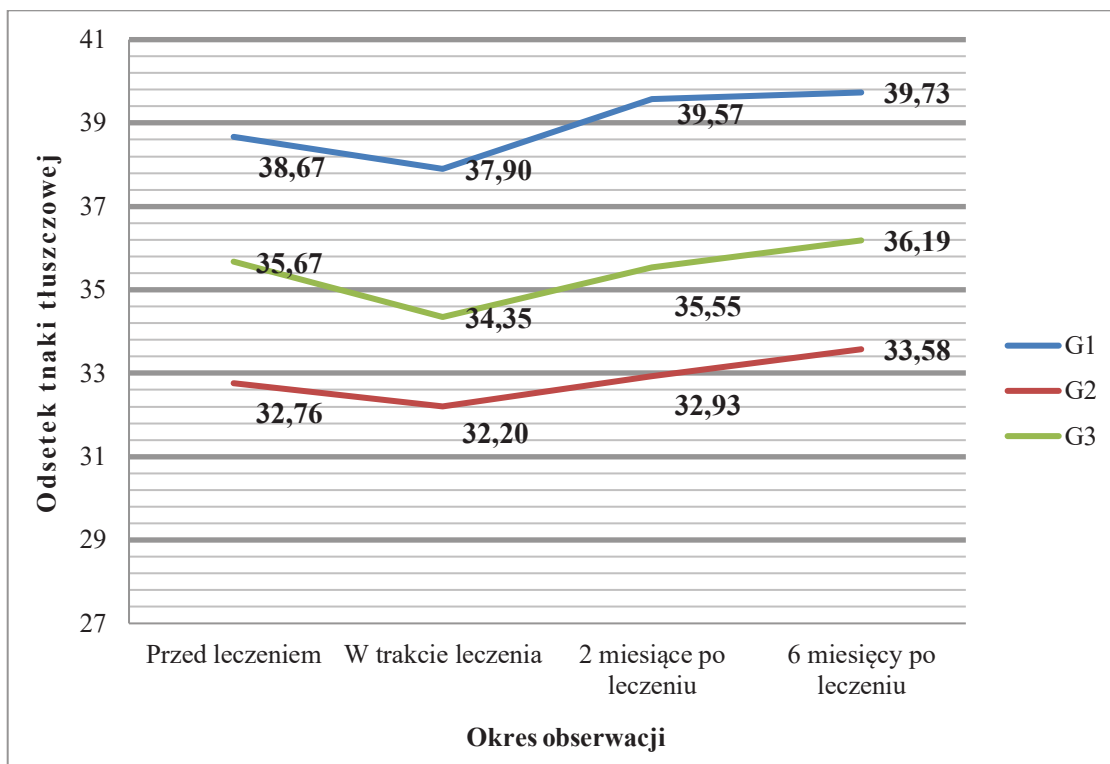
Wyniki przedstawiono w tabeli 16 i na wykresie 10.

**Tabela 16.** Zmiany odsetka tkanki tłuszczowej w podgrupach G1, G2 i G3

		<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
				<i>LL</i>	<i>UL</i>
G1	Przed leczeniem	38,67	4,79	29,07	48,27
	W trakcie leczenia	37,90	5,84	26,21	49,59
	2 miesiące po leczeniu	39,57	5,11	29,33	49,81
	6 miesięcy po leczeniu	39,73	5,21	29,30	50,17
G2	Przed leczeniem	32,76	1,70	29,36	36,15
	W trakcie leczenia	32,20	2,07	28,07	36,34
	2 miesiące po leczeniu	32,93	1,81	29,30	36,55
	6 miesięcy po leczeniu	33,58	1,84	29,89	37,27
G3	Przed leczeniem	35,67	1,45	32,78	38,57
	W trakcie leczenia	34,35	1,76	30,82	37,88
	2 miesiące po leczeniu	35,55	1,54	32,46	38,63
	6 miesięcy po leczeniu	36,19	1,57	33,04	39,33

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności

**Wykres 10.** Odsetek tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3



## Czy zmiany beztłuszczowej masy ciała różnią się w podgrupach stopnia złośliwości histologicznej guza?

W celu sprawdzenia korelacji zmiany wartości FFM i stopnia złośliwości histologicznej guza (G) porównano wyniki pomiaru FFM przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące po zakończeniu leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w grupach wyróżnionych na podstawie stopnia złośliwości histologicznej guza: G1, G2 lub G3. Zastosowano wielowymiarową analizę wariancji w schemacie mieszanym (4) x 3.

Uzyskane wyniki wykazały, że największe, statystycznie znamienne zmiany FFM występują jedynie u chorych z najwyższym stopniem złośliwości histologicznej guza (G3):  $F(3;55) = 3,56$ ;  $p = 0,020$ ;  $\omega^2 = 0,12$ .

W przypadku pacjentek z guzem o niskiej lub pośredniej złośliwości (G1 lub G2) wartość FFM nie zmieniała się istotnie w ciągu leczenia, odpowiednio:  $F(3;55) = 0,38$ ;  $p = 0,767$ ;  $\omega^2 < 0,01$  oraz  $F(3;55) = 0,81$ ;  $p = 0,495$ ;  $\omega^2 = 0,01$ .

Porównania parami z wykorzystaniem poprawki Bonferroniego wykazały, że istotny statystycznie wzrost wartości FFM nastąpił pomiędzy pierwszym a trzecim pomiarem ( $p = 0,016$ ).

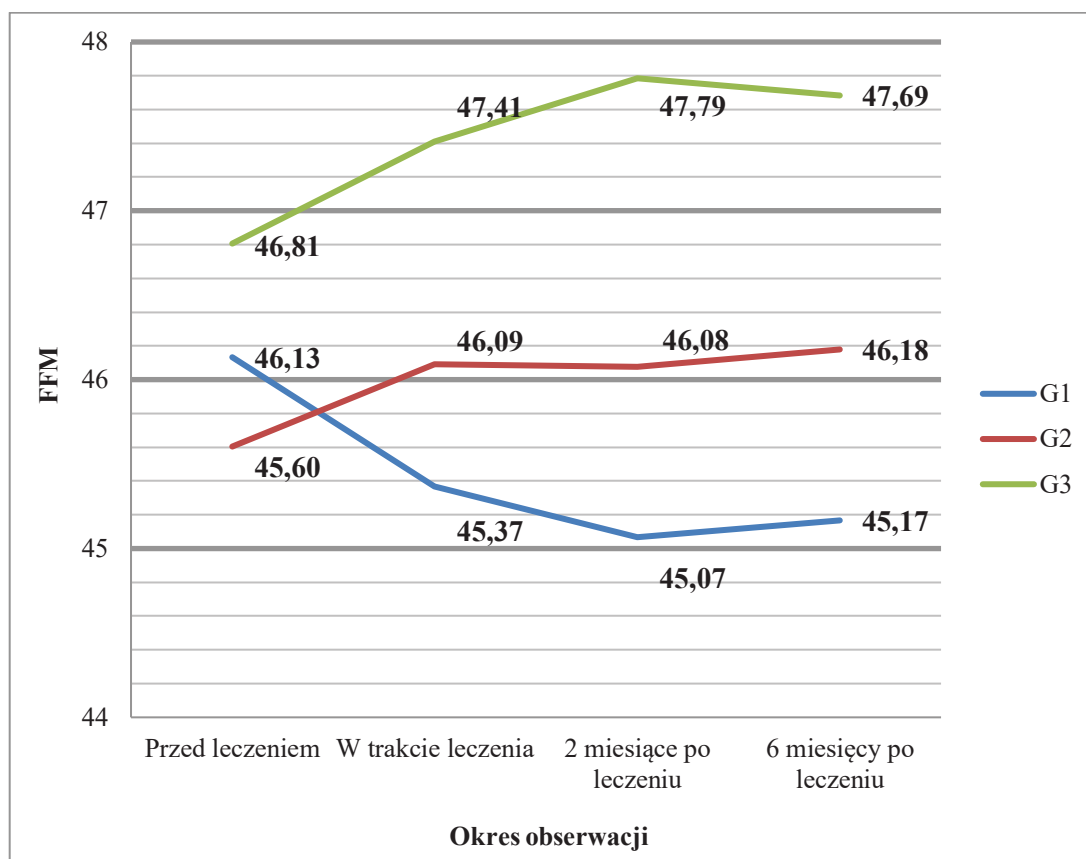
Wyniki przedstawiono w tabeli 17 i na wykresie 11.

**Tabela 17.** Zmiany FFM w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3

		<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
				<i>LL</i>	<i>UL</i>
G1	Przed leczeniem	46,13	3,36	39,41	52,86
	W trakcie leczenia	45,37	3,29	38,78	51,95
	2 miesiące po leczeniu	45,07	3,34	38,38	51,76
	6 miesięcy po leczeniu	45,17	3,34	38,48	51,85
G2	Przed leczeniem	45,60	1,19	43,23	47,98
	W trakcie leczenia	46,09	1,16	43,76	48,42
	2 miesiące po leczeniu	46,08	1,18	43,71	48,44
	6 miesięcy po leczeniu	46,18	1,18	43,82	48,54
G3	Przed leczeniem	46,81	1,01	44,78	48,83
	W trakcie leczenia	47,41	0,99	45,43	49,40
	2 miesiące po leczeniu	47,79	1,01	45,77	49,80
	6 miesięcy po leczeniu	47,69	1,01	45,67	49,70

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności

**Wykres 11.** FFM w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3



### Czy zmiany stosunku obwodu talii do bioder różnią się w podgrupach stopnia złośliwości histologicznej guza?

W celu sprawdzenia, czy istnieje korelacja zmiany wartości WHR z cechą G porównano wyniki pomiaru WHR w każdym zdefiniowanym wcześniej punkcie czasowym w grupach wyróżnionych na podstawie stopnia złośliwości histologicznej guza: G1, G2 lub G3. Zastosowano wielowymiarową analizę wariancji w schemacie mieszanym (4) x 3. W trakcie analizy zwrócono uwagę na wielowymiarową analizę efektów prostych w zależności od stopnia złośliwości histologicznej guza, która była oparta na liniowo niezależnych porównaniach parami oszacowanych średnich brzegowych.

Uzyskano wyniki, które nie potwierdziły związku między analizowanymi parametrami:

Dla pacjentek z guzem G1:  $F(3;55) = 0,51$ ;  $p = 0,679$ ;  $\omega^2 < 0,01$ .

Dla pacjentek z guzem G2:  $F(3;55) = 0,54$ ;  $p = 0,660$ ;  $\omega^2 < 0,01$ .

Dla pacjentek z guzem G3:  $F(3;55) = 0,77$ ;  $p = 0,517$ ;  $\omega^2 < 0,01$ .

Stwierdzono, że chore z guzem G3 prezentowały przez cały okres obserwacji istotnie wyższe wartości WHR niż osoby z guzem G1 ( $p = 0,036$ ) oraz G2 ( $p = 0,016$ ). Pomiędzy dwiema ostatnimi grupami różnica była nieznamienna ( $p = 0,999$ ).

Wyniki przedstawiono w tabeli 18 i na wykresie 12.

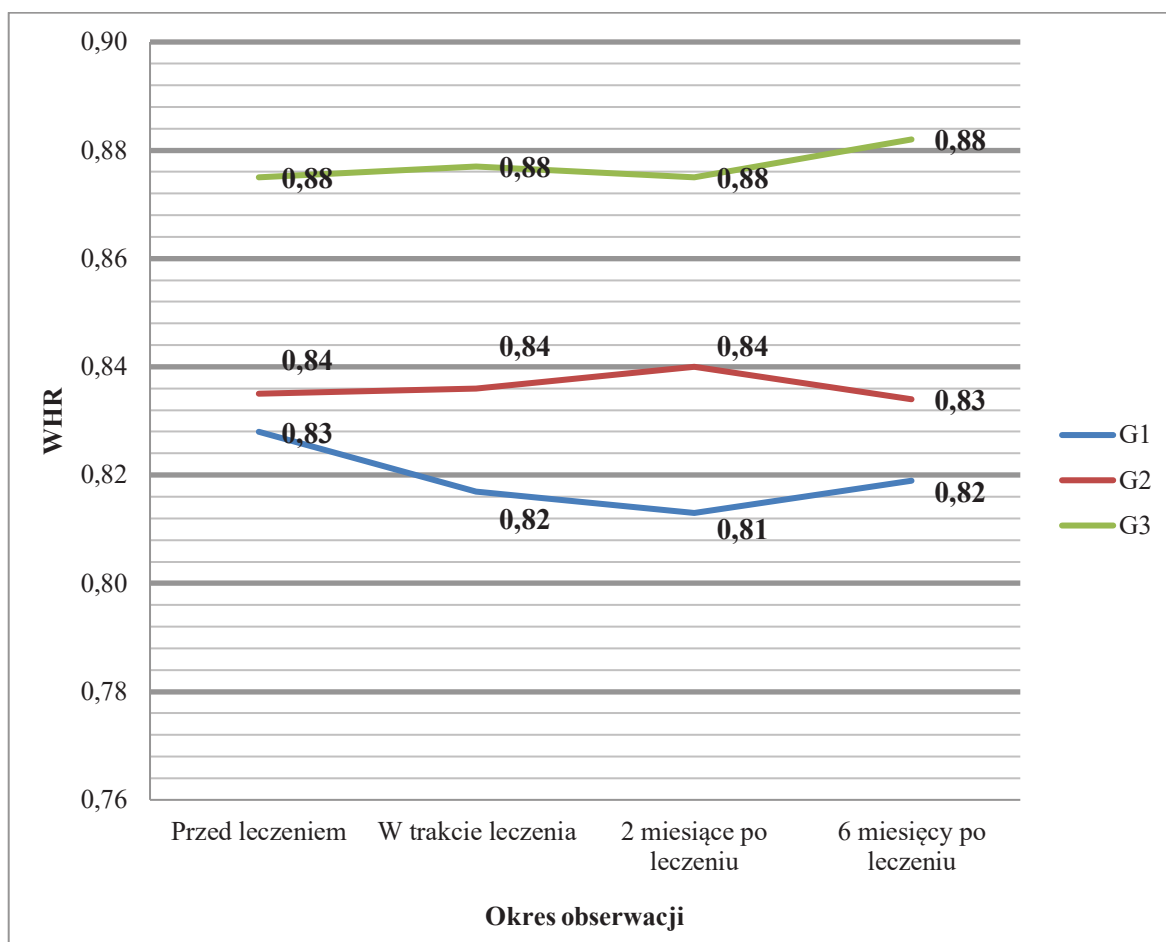
**Tabela 18.** Zmiany wartości WHR w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3

		<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
				<i>LL</i>	<i>UL</i>
G1	Przed leczeniem	0,83	0,04	0,76	0,90
	W trakcie leczenia	0,82	0,04	0,75	0,89
	2 miesiące po leczeniu	0,81	0,04	0,74	0,88
	6 miesięcy po leczeniu	0,82	0,04	0,74	0,90
G2	Przed leczeniem	0,84	0,01	0,81	0,86
	W trakcie leczenia	0,84	0,01	0,81	0,86
	2 miesiące po leczeniu	0,84	0,01	0,82	0,87
	6 miesięcy po leczeniu	0,83	0,01	0,81	0,86
G3	Przed leczeniem	0,88	0,01	0,85	0,90
	W trakcie leczenia	0,88	0,01	0,86	0,90
	2 miesiące po leczeniu	0,88	0,01	0,85	0,90
	6 miesięcy po leczeniu	0,88	0,01	0,86	0,91

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności



**Wykres 12.** Wartość WHR w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3



## Czy zmiany siły mięśniowej różnią się w podgrupach stopnia złośliwości histologicznej guza?

W celu sprawdzenia korelacji zmian siły mięśniowej i cechy G porównano wyniki pomiaru dynamometrem w czterech zdefiniowanych punktach czasowych w grupach o cesze G1, G2 oraz G3. Zastosowano wielowymiarową analizę wariancji w schemacie mieszanym (4) x 3.

Uzyskane wyniki wykazały znamiennej zmianę siły mięśniowej u chorych z cechą G3:  $F(3;52) = 2,79$ ;  $p = 0,049$ ;  $\omega^2 = 0,09$ .

W przypadku cechy G1 lub G2 siła mięśniowa nie zmieniała się istotnie w trakcie leczenia, odpowiednio:

$F(3;52) = 0,18$ ;  $p = 0,911$ ;  $\omega^2 < 0,01$  oraz  $F(3;52) = 0,85$ ;  $p = 0,475$ ;  $\omega^2 = 0,01$ .

Porównania parami z wykorzystaniem poprawki Bonferroniego wykazały, że znamiennej spadek siły mięśniowej nastąpił pomiędzy pierwszym a czwartym pomiarem ( $p = 0,036$ ).

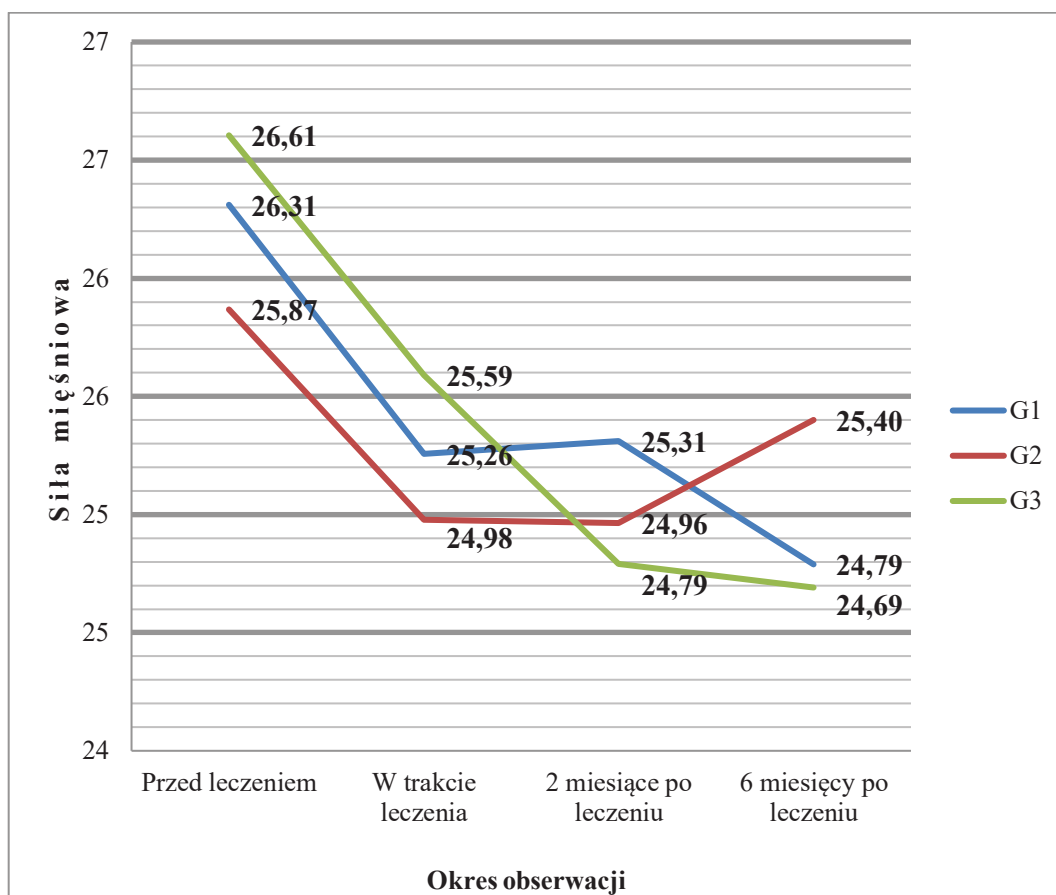
Wyniki przedstawiono w tabeli 19 i na wykresie 13.

**Tabela 19.** Zmiany siły mięśniowej w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3

		<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
				<i>LL</i>	<i>UL</i>
G1	Przed leczeniem	26,31	3,29	19,71	32,92
	W trakcie leczenia	25,26	3,11	19,03	31,48
	2 miesiące po leczeniu	25,31	3,45	18,40	32,23
	6 miesięcy po leczeniu	24,79	3,25	18,27	31,31
G2	Przed leczeniem	25,87	1,19	23,48	28,25
	W trakcie leczenia	24,98	1,12	22,73	27,23
	2 miesiące po leczeniu	24,96	1,25	22,47	27,46
	6 miesięcy po leczeniu	25,40	1,17	23,05	27,75
G3	Przed leczeniem	26,61	1,03	24,55	28,66
	W trakcie leczenia	25,59	0,97	23,66	27,53
	2 miesiące po leczeniu	24,79	1,07	22,64	26,94
	6 miesięcy po leczeniu	24,69	1,01	22,66	26,72

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności

**Wykres 13.** Siła mięśniowa w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3



### Czy zmiany wskaźnika sarkopeniczności różnią się w podgrupach stopnia złośliwości histologicznej guza?

W celu oceny korelacji zmian wartości wskaźnika sarkopeniczności oraz cechy G porównano wyniki pomiaru wskaźnika sarkopeniczności przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące po zakończeniu leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w grupach wyróżnionych na podstawie stopnia złośliwości histologicznej guza: G1, G2 lub G3. Zastosowano wielowymiarową analizę wariancji w schemacie mieszanym (4) x 3.

W żadnej z badanych grup pacjentek nie uzyskano istotności statystycznej.

Dla pacjentek z guzem G1:  $F(3;55) = 0,37$ ;  $p = 0,775$ ;  $\omega^2 < 0,01$ .

Dla pacjentek z guzem G2:  $F(3;55) = 0,95$ ;  $p = 0,425$ ;  $\omega^2 < 0,01$ .

Dla pacjentek z guzem G3:  $F(3;55) = 1,82$ ;  $p = 0,155$ ;  $\omega^2 = 0,04$ .

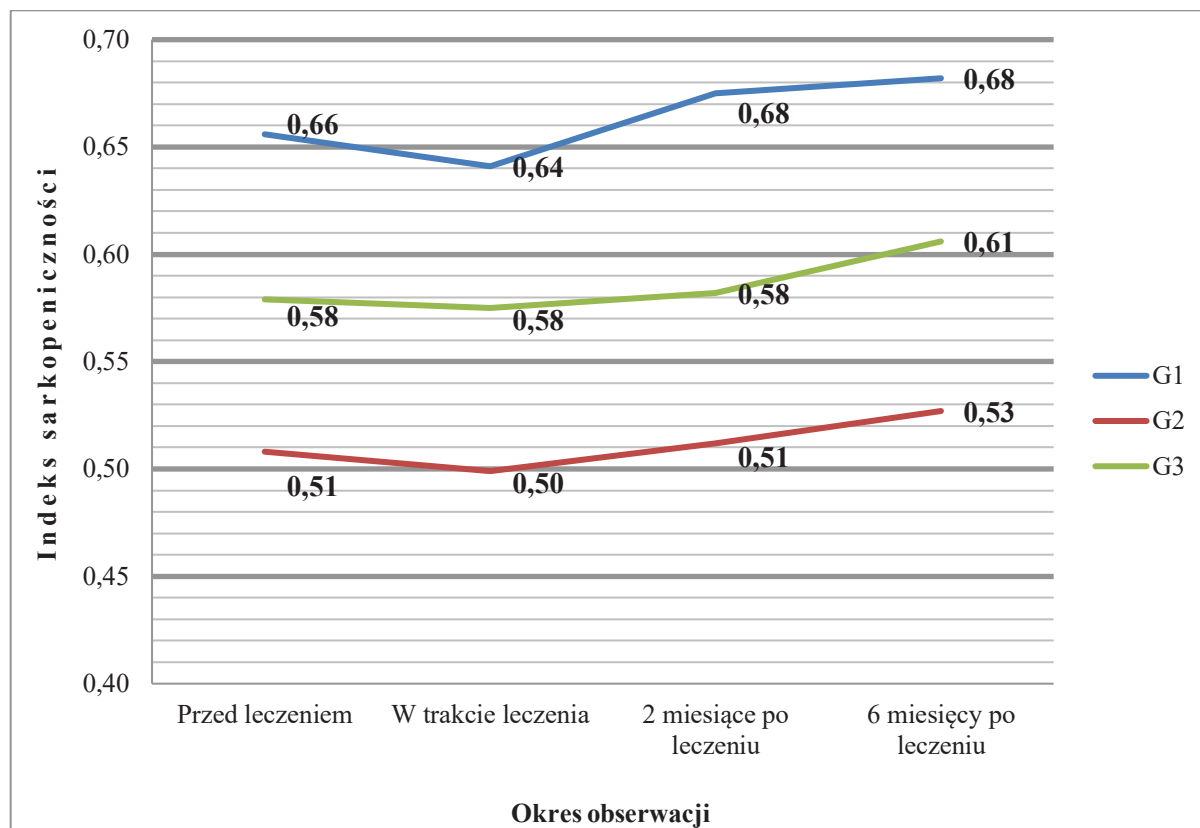
Wyniki przedstawiono w tabeli 20 i na wykresie 14.

**Tabela 20.** Zmiany wartości wskaźnika sarkopeniczności w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3

		<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
				<i>LL</i>	<i>UL</i>
G1	Przed leczeniem	0,66	0,11	0,43	0,88
	W trakcie leczenia	0,64	0,12	0,40	0,88
	2 miesiące po leczeniu	0,68	0,12	0,44	0,91
	6 miesięcy po leczeniu	0,68	0,12	0,43	0,93
G2	Przed leczeniem	0,51	0,04	0,43	0,59
	W trakcie leczenia	0,50	0,04	0,41	0,59
	2 miesiące po leczeniu	0,51	0,04	0,43	0,60
	6 miesięcy po leczeniu	0,53	0,04	0,44	0,62
G3	Przed leczeniem	0,58	0,03	0,51	0,65
	W trakcie leczenia	0,58	0,04	0,50	0,65
	2 miesiące po leczeniu	0,58	0,04	0,51	0,65
	6 miesięcy po leczeniu	0,61	0,04	0,53	0,68

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności

**Wykres 14.** Wartość wskaźnika sarkopeniczności w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3



## Czy zmiany wskaźnika BMI różnią się podgrupach pacjentek o różnym rozpoznaniu histopatologicznym?

**Tabela 21.** Pogrupowanie pacjentek w zależności od wyniku histopatologicznego

NAZWA GRUPY	Receptory estrogenowe ER	Receptory progesteronowe PR	Receptory HER2	Liczba badanych (n)
Potrójnie ujemny rak piersi	-	-	-	13
Hormonozależny rak piersi, HER2 ujemny	+	+	-	22
Hormonozależny rak piersi, HER2 dodatni	+	+	+	12
Hormononiezależny rak piersi, HER2 dodatni	-	-	+	13

W celu sprawdzenia, czy zmiany BMI różniły się podgrupach chorych o różnym rozpoznaniu histopatologicznym porównano wyniki pomiaru BMI przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące po zakończeniu leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w grupach wyróżnionych na podstawie typu nowotworu: potrójnie ujemny rak piersi, hormonozależny HER2 ujemny, hormononiezależny HER2 dodatni, hormonozależny HER2 dodatni. Zastosowano wielowymiarową analizę wariancji w schemacie mieszanym (4) x 4.

Nie zaobserwowano różnic istotnych statycznie pomiędzy grupami;

$$F(9;168) = 0,27; p = 0,982; \omega^2 < 0,01.$$

Wyniki przedstawiono w tabeli 22 i na wykresie 15.

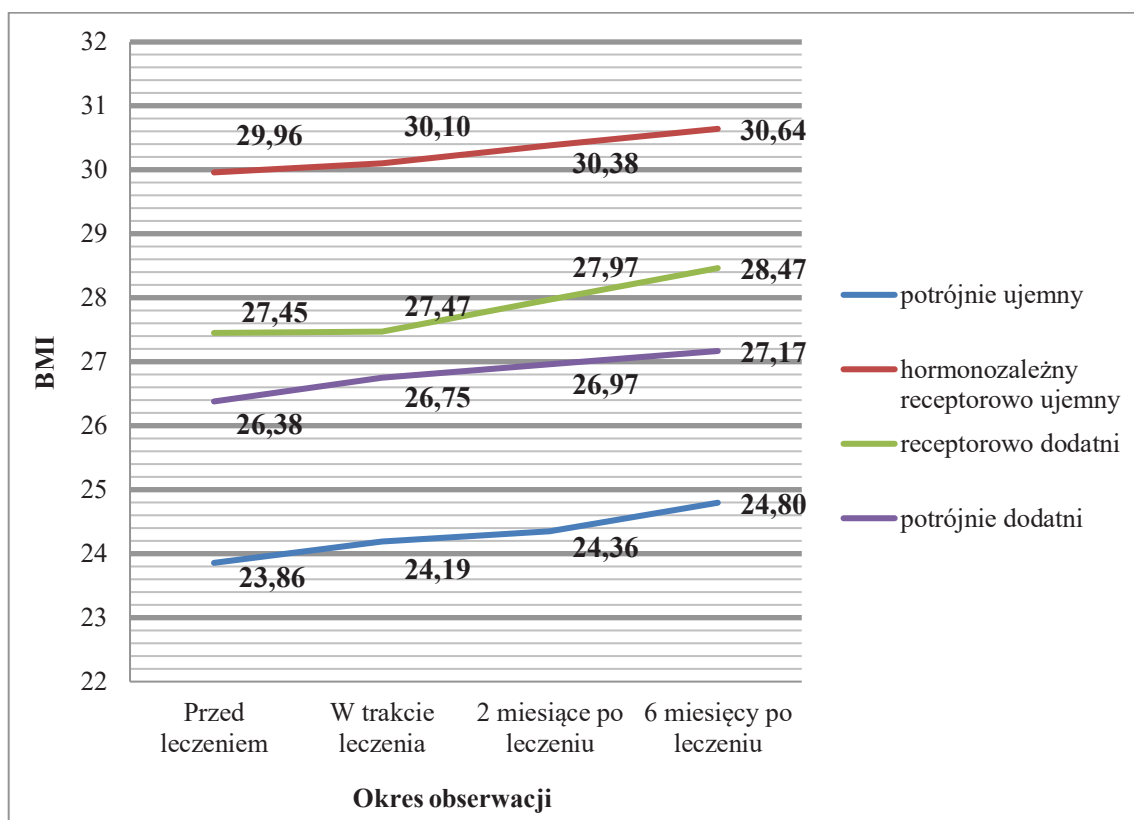


**Tabela 22.** Zmiany BMI w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu

		<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
				<i>LL</i>	<i>UL</i>
Potrójnie ujemny	Przed leczeniem	28,09	3,60	20,88	35,30
	W trakcie leczenia	27,68	3,70	20,27	35,08
	2 miesiące po leczeniu	27,78	3,73	20,30	35,25
	6 miesięcy po leczeniu	27,89	3,84	20,22	35,57
Hormonozależny HER2 ujemny („hormonozależny receptorowo ujemny”)	Przed leczeniem	26,11	1,27	23,56	28,66
	W trakcie leczenia	26,24	1,31	23,62	28,85
	2 miesiące po leczeniu	26,48	1,32	23,83	29,12
	6 miesięcy po leczeniu	26,81	1,36	24,09	29,52
Hormononiezależny HER2 dodatni („receptorowo dodatni”)	Przed leczeniem	28,31	1,09	26,14	30,49
	W trakcie leczenia	28,63	1,12	26,40	30,86
	2 miesiące po leczeniu	28,97	1,13	26,72	31,23
	6 miesięcy po leczeniu	29,33	1,16	27,02	31,65
Hormonozależny HER2 dodatni („potrójnie dodatni”)	Przed leczeniem	28,31	1,09	26,14	30,49
	W trakcie leczenia	28,63	1,12	26,40	30,86
	2 miesiące po leczeniu	28,97	1,13	26,72	31,23
	6 miesięcy po leczeniu	29,33	1,16	27,02	31,65

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności

**Wykres 15.** BMI w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu



### **Czy zmiany masy tkanki tłuszczowej różnią się w podgrupach pacjentek o różnym rozpoznaniu histopatologicznym?**

W celu oceny korelacji bezwzględnej masy tkanki tłuszczowej w zależności od typu nowotworu porównano wyniki pomiaru masy tkanki tłuszczowej przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące po zakończeniu leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w grupach wyróżnionych na podstawie typu nowotworu: potrójnie ujemny rak piersi, hormonozależny HER2 ujemny, hormononiezależny HER2 dodatni, hormonozależny HER2 dodatni. Zastosowano wielowymiarową analizę wariancji w schemacie mieszanym (4) x 4.

Znamienność statystyczną uzyskano jedynie w grupie pacjentek z nowotworem hormononiezależnym HER2 dodatnim:  $F(3;54) = 4,33$ ;  $p = 0,008$ ;  $\omega^2 = 0,15$

Porównania parami z wykorzystaniem poprawki Bonferroniego wykazały, że istotny statystycznie wzrost masy tkanki tłuszczowej nastąpił pomiędzy trzecim a czwartym pomiarem ( $p = 0,012$ ).

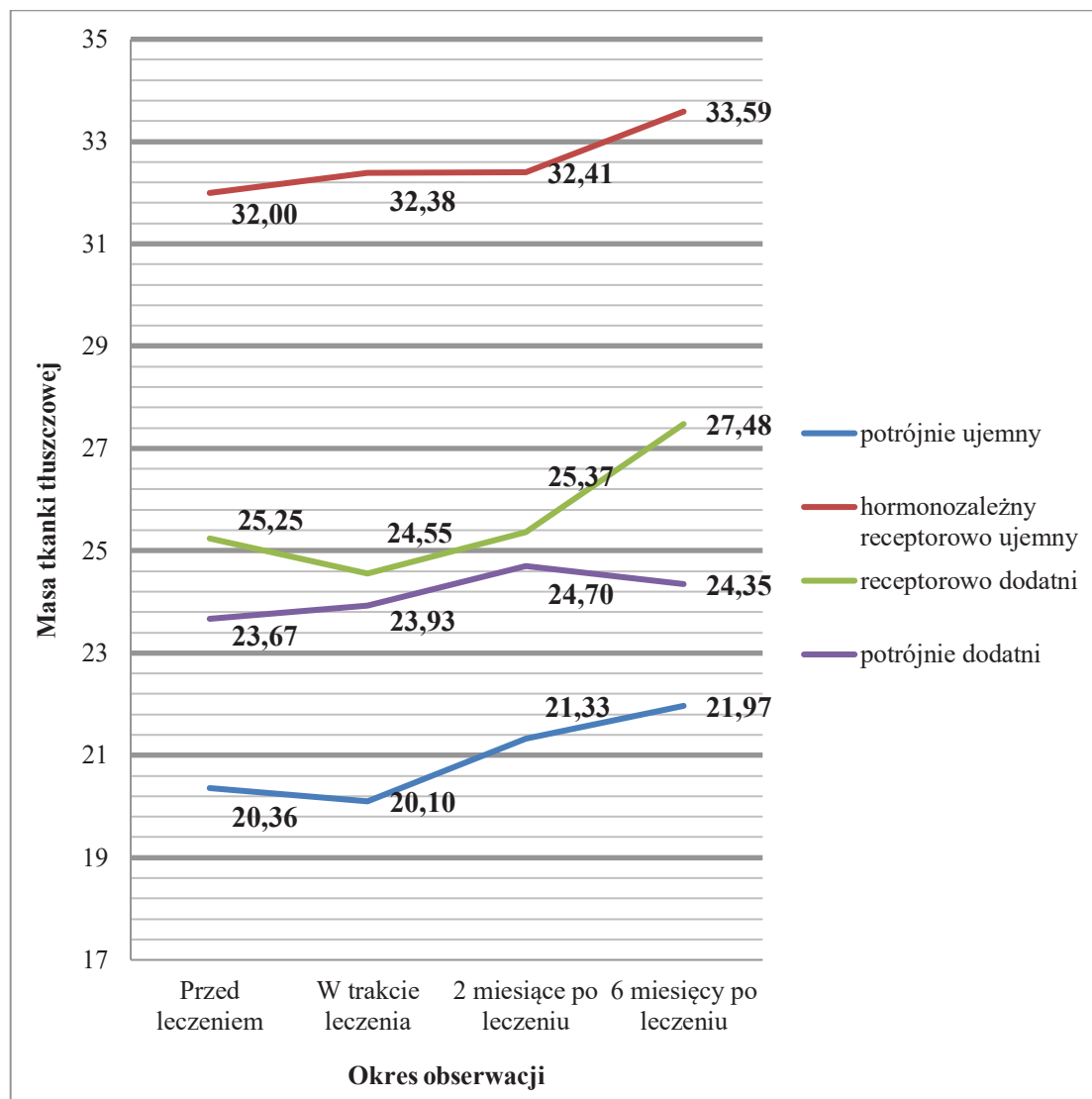
Wyniki przedstawiono w tabeli 23 i na wykresie 16.

**Tabela 23.** Zmiany masy tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu

		<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
				<i>LL</i>	<i>UL</i>
Potrójnie ujemny	Przed leczeniem	20,36	3,24	13,86	26,86
	W trakcie leczenia	20,10	3,44	13,20	27,00
	2 miesiące po leczeniu	21,33	3,48	14,35	28,30
	6 miesięcy po leczeniu	21,97	3,60	14,76	29,18
Hormonozależny HER2 ujemny („hormonozależny receptorowo ujemny”)	Przed leczeniem	32,00	2,40	27,20	36,79
	W trakcie leczenia	32,38	2,54	27,29	37,48
	2 miesiące po leczeniu	32,41	2,57	27,25	37,56
	6 miesięcy po leczeniu	33,59	2,66	28,26	38,91
Hormononiezależny HER2 dodatni („receptorowo dodatni”)	Przed leczeniem	25,25	3,12	19,00	31,49
	W trakcie leczenia	24,55	3,31	17,93	31,18
	2 miesiące po leczeniu	25,37	3,35	18,67	32,07
	6 miesięcy po leczeniu	27,48	3,46	20,55	34,41
Hormonozależny HER2 dodatni („potrójnie dodatni”)	Przed leczeniem	23,67	3,12	17,43	29,91
	W trakcie leczenia	23,93	3,31	17,30	30,56
	2 miesiące po leczeniu	24,70	3,35	18,00	31,40
	6 miesięcy po leczeniu	24,35	3,46	17,43	31,28

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności

**Wykres 16.** Masa tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu



## Czy zmiany odsetka tkanki tłuszczowej różnią się w podgrupach pacjentek o różnym rozpoznaniu histopatologicznym?

W celu sprawdzenia różnic w zmianie odsetka tkanki tłuszczowej w zależności od typu nowotworu porównano wyniki pomiaru odsetka tkanki tłuszczowej przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące po zakończeniu leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w grupach wyróżnionych na podstawie typu nowotworu: potrójnie ujemny rak piersi, hormonozależny HER2 ujemny, hormonononiezależny HER2 dodatni, hormonozależny HER2 dodatni. Zastosowano wielowymiarową analizę wariancji w schemacie mieszanym (4) x 4.

Analiza nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi podgrupami;  $F(9;168) = 0,71$ ;  $p = 0,702$ ;  $\omega^2 < 0,01$ .

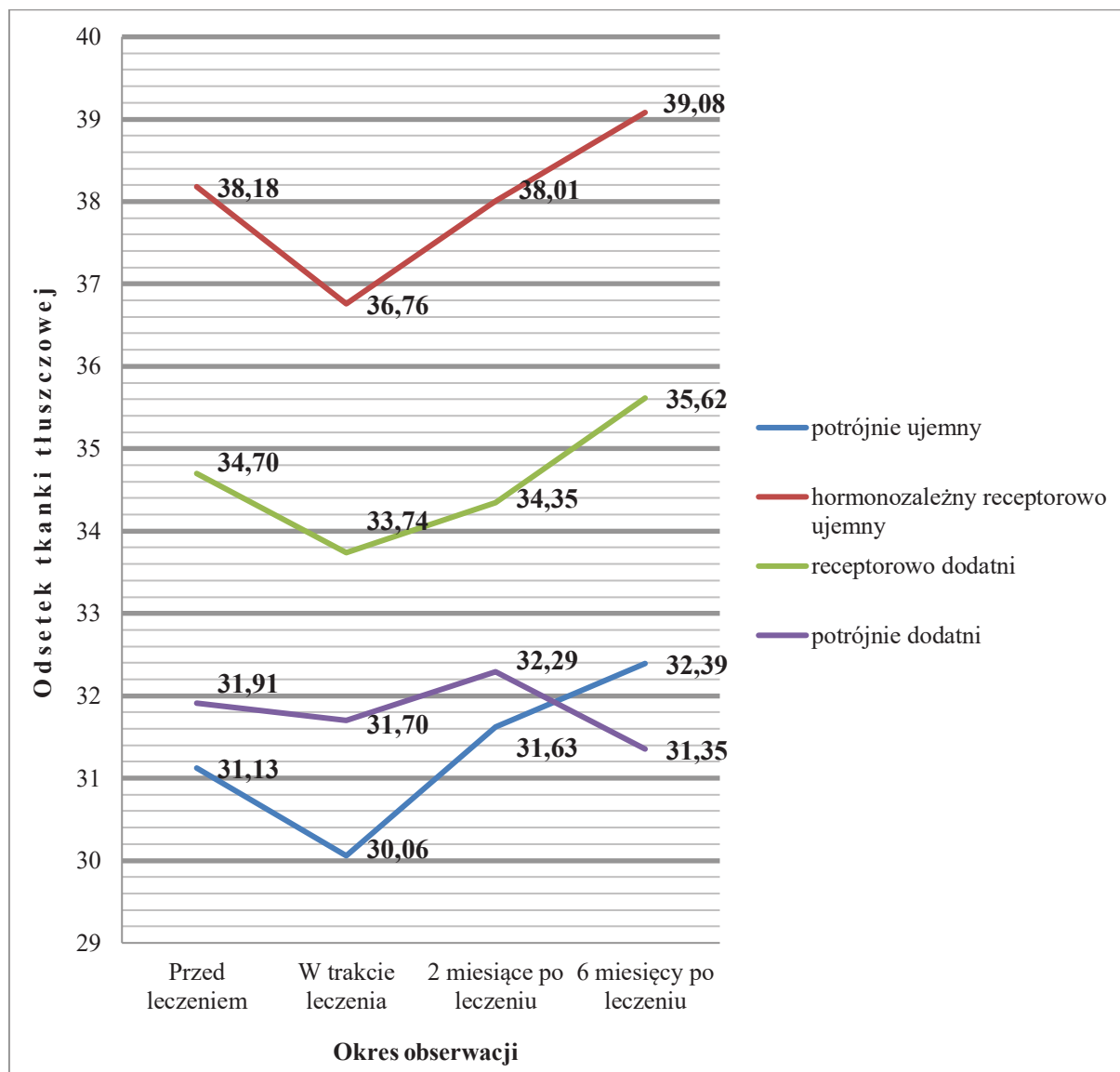
Wyniki przedstawiono w tabeli 24 i wykresie 17.

**Tabela 24.** Zmiany odsetka tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu

		<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
				<i>LL</i>	<i>UL</i>
Potrójnie ujemny	Przed leczeniem	31,13	2,31	26,50	35,75
	W trakcie leczenia	30,06	2,87	24,31	35,81
	2 miesiące po leczeniu	31,63	2,50	26,61	36,64
	6 miesięcy po leczeniu	32,39	2,50	27,39	37,39
Hormonozależny HER2 ujemny („hormonozależny receptorowo ujemny”)	Przed leczeniem	38,18	1,70	34,77	41,60
	W trakcie leczenia	36,76	2,12	32,51	41,01
	2 miesiące po leczeniu	38,01	1,85	34,30	41,71
	6 miesięcy po leczeniu	39,08	1,84	35,39	42,77
Hormononiezależny HER2 dodatni („receptorowo dodatni”)	Przed leczeniem	34,70	2,22	30,26	39,14
	W trakcie leczenia	33,74	2,76	28,22	39,26
	2 miesiące po leczeniu	34,35	2,41	29,53	39,16
	6 miesięcy po leczeniu	35,62	2,40	30,81	40,42
Hormonozależny HER2 dodatni („potrójnie dodatni”)	Przed leczeniem	31,91	2,22	27,47	36,35
	W trakcie leczenia	31,70	2,76	26,18	37,22
	2 miesiące po leczeniu	32,29	2,41	27,47	37,11
	6 miesięcy po leczeniu	31,35	2,40	26,55	36,16

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności

**Wykres 17.** Odsetek tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu





## Czy zmiany FFM różnią się w podgrupach pacjentek o różnym rozpoznaniu histopatologicznym?

W celu oceny różnic w zmianach FFM w poszczególnych podgrupach rozpoznania histopatologicznego porównano wyniki pomiaru FFM przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące po zakończeniu leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w grupach wyróżnionych na podstawie typu nowotworu: potrójnie ujemny rak piersi, hormonozależny HER2 ujemny, hormononiezależny HER2 dodatni, hormonozależny HER2 dodatni. Zastosowano wielowymiarową analizę wariancji w schemacie mieszanym (4) x 4.

Uzyskane wyniki nie były istotne statycznie;  $F(9;168) = 1,54$ ;  $p = 0,138$ ;  $\omega^2 = 0,03$ .

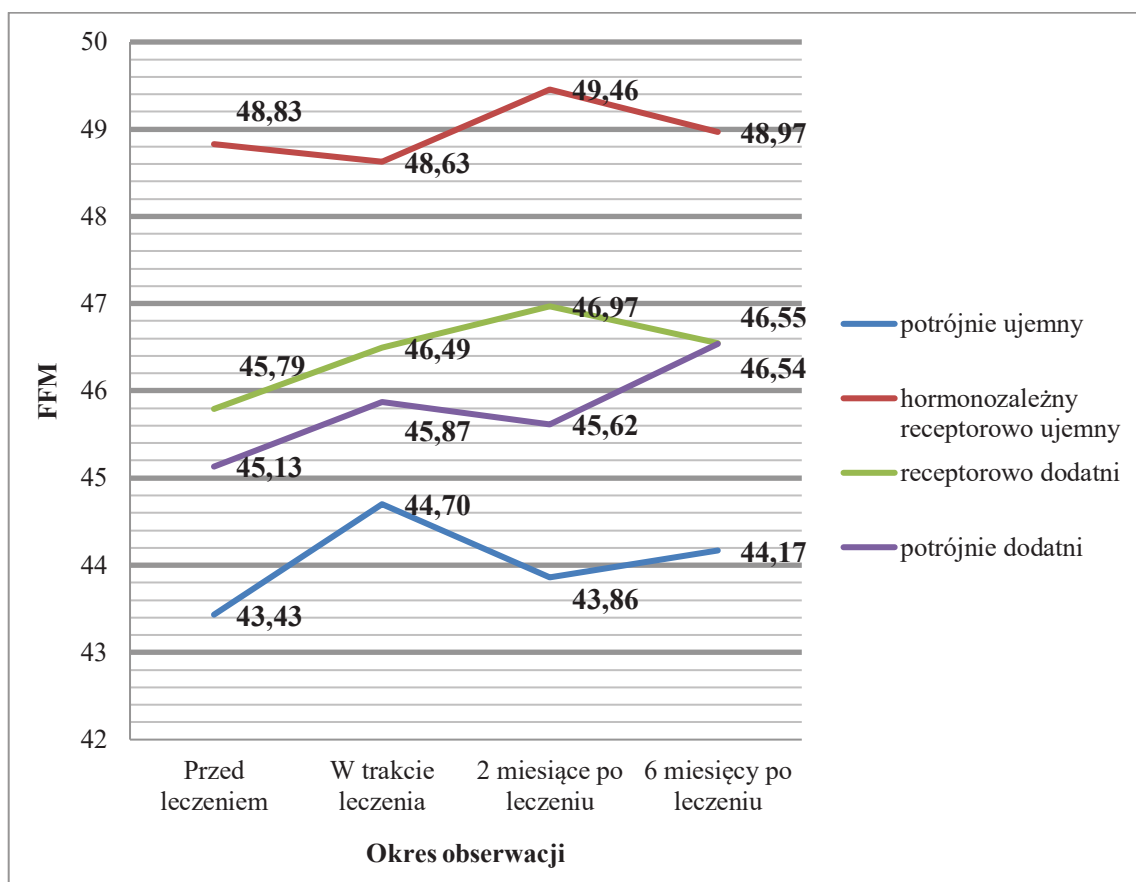
Wyniki przedstawiono w tabeli 25 i na wykresie 18.

**Tabela 25.** Zmiany FFM w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu

		<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
				<i>LL</i>	<i>UL</i>
Potrójnie ujemny	Przed leczeniem	43,43	1,59	40,26	46,61
	W trakcie leczenia	44,70	1,61	41,48	47,92
	2 miesiące po leczeniu	43,86	1,58	40,69	47,03
	6 miesięcy po leczeniu	44,17	1,62	40,93	47,41
Hormonozależny HER2 ujemny („hormonozależny receptorowo ujemny”)	Przed leczeniem	48,83	1,17	46,49	51,18
	W trakcie leczenia	48,63	1,19	46,25	51,01
	2 miesiące po leczeniu	49,46	1,17	47,11	51,80
	6 miesięcy po leczeniu	48,97	1,20	46,57	51,36
Hormononiezależny HER2 dodatni („receptorowo dodatni”)	Przed leczeniem	45,79	1,52	42,74	48,84
	W trakcie leczenia	46,49	1,55	43,40	49,59
	2 miesiące po leczeniu	46,97	1,52	43,92	50,02
	6 miesięcy po leczeniu	46,55	1,56	43,43	49,66
Hormonozależny HER2 dodatni („potrójnie dodatni”)	Przed leczeniem	45,13	1,52	42,08	48,18
	W trakcie leczenia	45,87	1,55	42,77	48,97
	2 miesiące po leczeniu	45,62	1,52	42,57	48,66
	6 miesięcy po leczeniu	46,54	1,56	43,42	49,65

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności

**Wykres 18.** FFM w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu



## Czy zmiany WHR różnią się w podgrupach pacjentek o różnym rozpoznaniu histopatologicznym?

W celu oceny korelacji pomiędzy zmianami WHR a rozpoznaniem histopatologicznym porównano wyniki pomiaru WHR przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące po zakończeniu leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w grupach wyróżnionych na podstawie typu nowotworu: potrójnie ujemny rak piersi, hormonozależny HER2 ujemny, hormononiezależny HER2 dodatni, hormonozależny HER2 dodatni. Zastosowano wielowymiarową analizę wariancji w schemacie mieszanym (4) x 4.

Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie;  $F(9;168) = 0,41$ ;  $p = 0,929$ ;  $\omega^2 < 0,01$ .

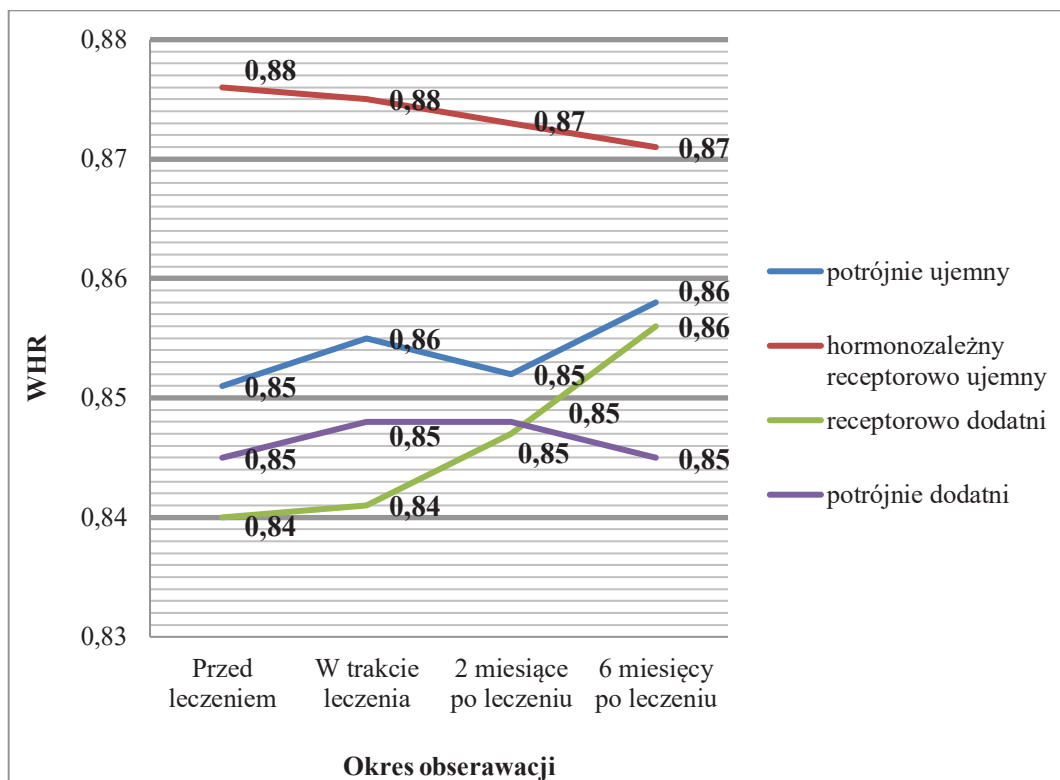
Wyniki przedstawiono w tabeli 26 i na wykresie 19.

**Tabela 26.** Zmiany WHR w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu

		<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
				<i>LL</i>	<i>UL</i>
Potrójnie ujemny	Przed leczeniem	0,85	0,02	0,81	0,89
	W trakcie leczenia	0,86	0,02	0,82	0,89
	2 miesiące po leczeniu	0,85	0,02	0,82	0,89
	6 miesięcy po leczeniu	0,86	0,02	0,82	0,90
Hormonozależny HER2 ujemny („hormonozależny receptorowo ujemny”)	Przed leczeniem	0,88	0,01	0,85	0,90
	W trakcie leczenia	0,88	0,01	0,85	0,90
	2 miesiące po leczeniu	0,87	0,01	0,85	0,90
	6 miesięcy po leczeniu	0,87	0,02	0,84	0,90
Hormononiezależny HER2 dodatni („receptorowo dodatni”)	Przed leczeniem	0,84	0,02	0,80	0,88
	W trakcie leczenia	0,84	0,02	0,81	0,88
	2 miesiące po leczeniu	0,85	0,02	0,81	0,88
	6 miesięcy po leczeniu	0,86	0,02	0,82	0,90
Hormonozależny HER2 dodatni („potrójnie dodatni”)	Przed leczeniem	0,85	0,02	0,81	0,88
	W trakcie leczenia	0,85	0,02	0,81	0,88
	2 miesiące po leczeniu	0,85	0,02	0,81	0,88
	6 miesięcy po leczeniu	0,85	0,02	0,81	0,88

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności

**Wykres 19.** WHR badanych osób w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu



### **Czy zmiany siły mięśniowej różnią się w podgrupach pacjentek o różnym rozpoznaniu histopatologicznym?**

W celu analizy zmian siły mięśniowej w poszczególnych typach nowotworów porównano wyniki pomiaru dynamometrem przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące po zakończeniu leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w grupach wyróżnionych na podstawie typu nowotworu: potrójnie ujemny rak piersi, hormonozależny HER2 ujemny, hormononiezależny HER2 dodatni, hormonozależny HER2 dodatni. Zastosowano wielowymiarową analizę wariancji w schemacie mieszanym (4) x 4.

Nie zaobserwowano różnic znamienne istotnych;  $F(9;168) = 0,61$ ;  $p = 0,787$ ;  $\omega^2 < 0,01$ .

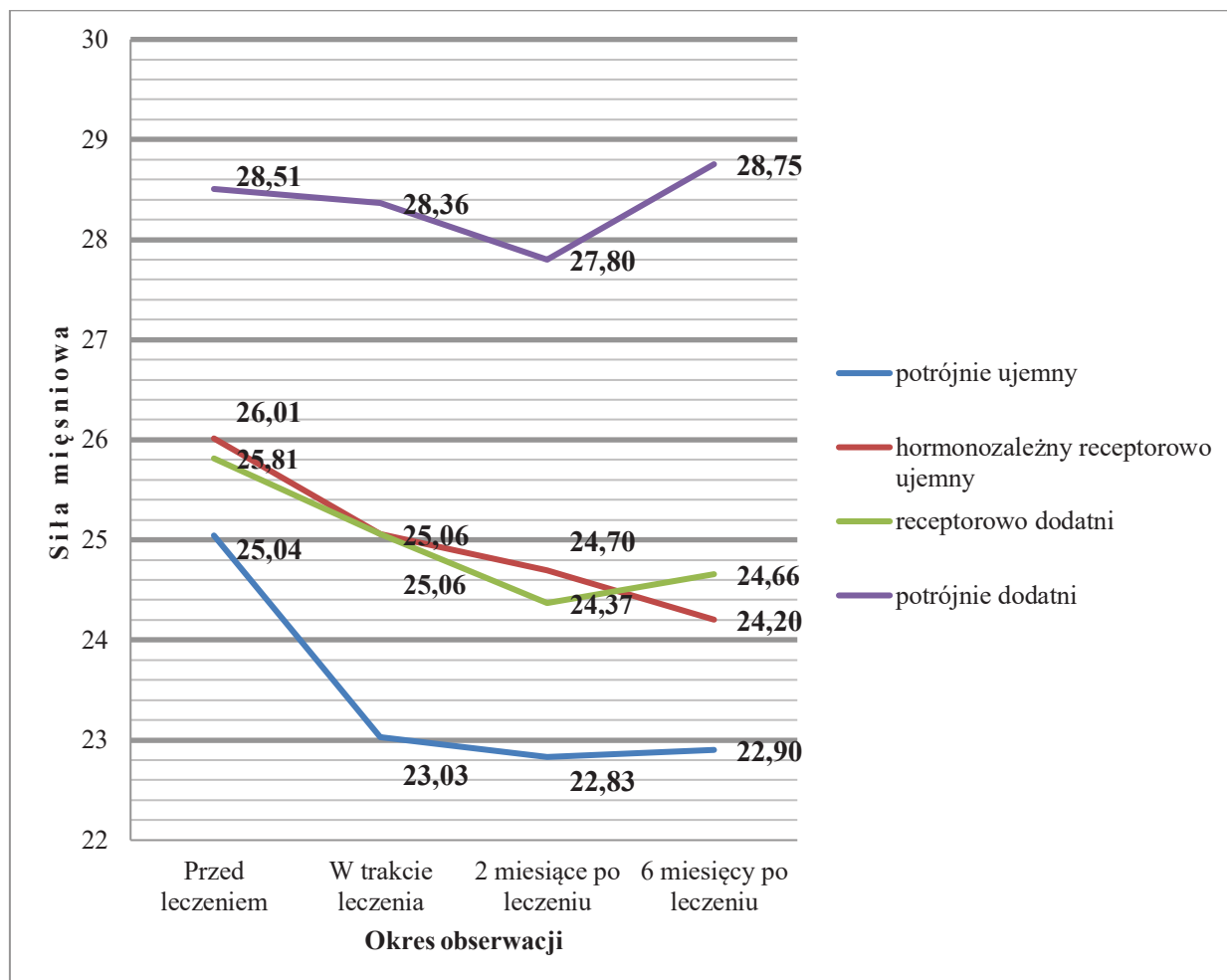
Wyniki przedstawiono w tabeli 27 i na wykresie 20.

**Tabela 27.** Zmiany siły mięśniowej w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu

		<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
				<i>LL</i>	<i>UL</i>
Potrójnie ujemny	Przed leczeniem	25,04	1,63	21,78	28,31
	W trakcie leczenia	23,03	1,48	20,06	25,99
	2 miesiące po leczeniu	22,83	1,67	19,48	26,18
	6 miesięcy po leczeniu	22,90	1,53	19,84	25,97
Hormonozależny HER2 ujemny („hormonozależny receptorowo ujemny”)	Przed leczeniem	26,01	1,23	23,55	28,48
	W trakcie leczenia	25,06	1,12	22,81	27,30
	2 miesiące po leczeniu	24,70	1,26	22,17	27,23
	6 miesięcy po leczeniu	24,20	1,15	21,89	26,52
Hormononiezależny HER2 dodatni („receptorowo dodatni”)	Przed leczeniem	25,81	1,63	22,55	29,08
	W trakcie leczenia	25,06	1,48	22,09	28,02
	2 miesiące po leczeniu	24,37	1,67	21,02	27,72
	6 miesięcy po leczeniu	24,66	1,53	21,59	27,72
Hormonozależny HER2 dodatni („potrójnie dodatni”)	Przed leczeniem	28,51	1,63	25,24	31,77
	W trakcie leczenia	28,36	1,48	25,40	31,33
	2 miesiące po leczeniu	27,80	1,67	24,45	31,15
	6 miesięcy po leczeniu	28,75	1,53	25,69	31,82

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności

**Wykres 20.** Siła mięśniowa w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu





### **Czy zmiany wskaźnika sarkopeniczności różnią się w podgrupach pacjentek o różnym rozpoznaniu histopatologicznym?**

W celu sprawdzenia zmian wskaźnika sarkopeniczności w poszczególnych podgrupach porównano wyniki pomiaru wskaźnika sarkopeniczności przed leczeniem, w trakcie leczenia, 2 miesiące po zakończeniu leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w grupach wyróżnionych na podstawie typu nowotworu: potrójnie ujemny rak piersi, hormonozależny HER2 ujemny, hormononiezależny HER2 dodatni, hormonozależny HER2 dodatni. Zastosowano wielowymiarową analizę wariancji w schemacie mieszanym (4) x 4.

Istotność statystyczną zaobserwowano jedynie w grupie pacjentek z nowotworem hormononiezależnym HER2 dodatnim:  $F(3;54) = 3,41$ ;  $p = 0,024$ ;  $\omega^2 = 0,11$ . Porównania parami z wykorzystaniem poprawki Bonferroniego wykazały, że wartość wskaźnika sarkopeniczności zwiększa się istotnie pomiędzy trzecim a czwartym pomiarem ( $p = 0,033$ ).

Nie zaobserwowano istotności statystycznej w pozostałych podgrupach.

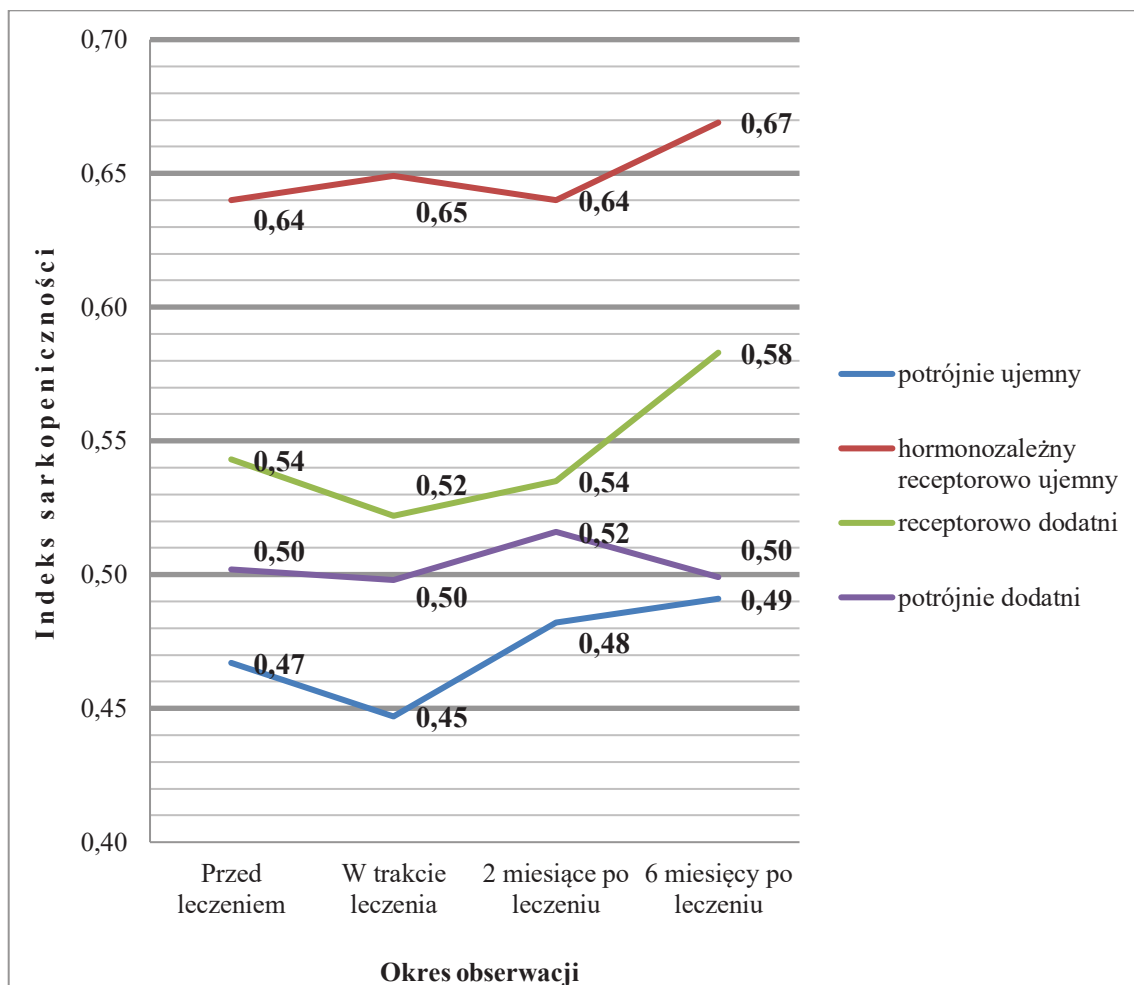
Wyniki przedstawiono w tabeli 28 i na wykresie 21.

**Tabela 28.** Zmiany wskaźnika sarkopeniczności w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu

		<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>95% CI</i>	
				<i>LL</i>	<i>UL</i>
Potrójnie ujemny	Przed leczeniem	0,47	0,05	0,36	0,58
	W trakcie leczenia	0,45	0,06	0,33	0,56
	2 miesiące po leczeniu	0,48	0,06	0,37	0,60
	6 miesięcy po leczeniu	0,49	0,06	0,37	0,61
Hormonozależny HER2 ujemny („hormonozależny receptorowo ujemny”)	Przed leczeniem	0,64	0,04	0,56	0,72
	W trakcie leczenia	0,65	0,04	0,56	0,73
	2 miesiące po leczeniu	0,64	0,04	0,55	0,73
	6 miesięcy po leczeniu	0,67	0,04	0,58	0,76
Hormononiezależny HER2 dodatni („receptorowo dodatni”)	Przed leczeniem	0,54	0,05	0,44	0,65
	W trakcie leczenia	0,52	0,06	0,41	0,63
	2 miesiące po leczeniu	0,54	0,06	0,42	0,65
	6 miesięcy po leczeniu	0,58	0,06	0,47	0,70
Hormonozależny HER2 dodatni („potrójnie dodatni”)	Przed leczeniem	0,50	0,05	0,40	0,61
	W trakcie leczenia	0,50	0,06	0,39	0,61
	2 miesiące po leczeniu	0,52	0,06	0,40	0,63
	6 miesięcy po leczeniu	0,50	0,06	0,38	0,61

*M* - średnia; *SE* - błąd standardowy; *95%CI* - przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* - dolna i górna granica przedziału ufności

**Wykres 21.** Wskaźnik sarkopeniczności w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu



## Związek pomiędzy siłą mięśniową a wskaźnikiem sarkopeniczności

W celu weryfikacji, czy istnieje związek pomiędzy siłą mięśniową a wskaźnikiem sarkopeniczności porównano wartość siły mięśniowej mierzonej dynamometrem oraz wskaźnik sarkopeniczności w ostatnim przeprowadzonym pomiarze, czyli 6 miesięcy po leczeniu. Zastosowana analiza korelacji ze współczynnikiem  $r$  Pearsona nie potwierdziła takiego związku:  $r = -0,096$ ;  $p = 0,468$ .

## Czynniki predykcyjne zmiany masy ciała po leczeniu

Celem identyfikacji predyktorów wartości zmiany masy ciała po leczeniu spośród uwzględnionych w badaniu zmiennych ilościowych oraz analizy siły ich związku z wymienioną zmienną zależną przeprowadzono analizę regresji liniowej metodą hierarchiczno-krokową.

Jako zmienną wyjaśnianą wprowadzono zmianę masy ciała po leczeniu, mierzoną jako różnica masy ciała w ostatnim pomiarze (6 miesięcy po leczeniu) oraz w pierwszym pomiarze (przed leczeniem). Zmienne wyjaśniające zostały podzielone na grupy. W pierwszej uwzględniono zmienne zawarte w ankiecie dotyczącej otyłości: obecność nadwagi w rodzinie, obecność nadwagi w dzieciństwie, wartość zmiany masy ciała w ciągu ostatnich 10 lat, zmiana sposobu życia, przebycie menopauzy, aktywność fizyczną, ilość wypijanej wody, ilość wypijanych płynów, spożywanie wybranych napojów (woda, woda smakowa, soki, napoje gazowane, herbata, kawa) oraz słodzenie napojów. stosowanie diety. W drugiej uwzględniono zmienne zawarte w ankiecie dotyczącej demografii oraz czynników ryzyka: wykształcenie, stan cywilny, aktywność zawodowa, miejsce zamieszkania, stosowanie antykoncepcji doustnej oraz hormonalnej terapii zastępczej, wiek przy pierwszym porodzie, karmienie piersią, obecność raka piersi oraz innych nowotworów w rodzinie, palenie papierosów, picie alkoholu.

Zgodnie z powyższym stworzono model, który istotnie wyjaśniał zmiany masy ciała:  $F(5;51) = 6,93$ ;  $p < 0,001$ . Skonstruowany model wyjaśniał 34,6% tej zmienności, o czym świadczy wartość skorygowanego współczynnika  $R^2 = 0,346$ . Jako zmienne wyjaśniające w modelu uwzględnione zostały: stosowanie diety, wykształcenie średnie, picie herbaty i kawy, picie alkoholu oraz ilość wypijanych płynów. Wprowadzenie pozostałych zmiennych niezależnych nie zwiększało w sposób istotny wyjaśnionego odsetka zmienności zmiany masy ciała w trakcie leczenia, nie zostały one zatem uwzględnione w modelu.

Wykazano, że czynnikami związanymi z większym wzrostem masy ciała w trakcie leczenia były: stosowanie diety ( $\beta = 0,278$ ), wykształcenie średnie ( $\beta = 0,314$ ). Natomiast czynnikami związanymi z mniejszym wzrostem masy ciała podczas leczenia były: picie kawy i herbaty ( $\beta = -0,275$ ), picie alkoholu ( $\beta = -0,287$ ) oraz picie dużej ilości płynów ( $\beta = -0,232$ ).

Wyniki zestawiono w tabeli 29.

**Tabela 29.** Współczynniki analizy regresji przewidującej zmianę masy ciała w trakcie leczenia

	<i>B</i>	<i>SE</i>	Beta	<i>t</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>F</i>
(Stała)	5,38	1,36		3,96***		
Dieta	2,85	1,12	0,278	2,54*		
Wykształcenie średnie	2,74	0,95	0,314	2,87**	0,346	6,93***
Herbata i kawa	-2,58	1,03	-0,275	-2,52*		
Alkohol	-2,50	0,95	-0,287	-2,64*		
Płyny	-1,08	0,51	-0,232	-2,13*		

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

Zastosowano metodę d Durbin-Watsona oraz test współliniowości i analizę przypadków odstających z wykorzystaniem odległości Cooka. Wykazano: brak korelacji składników losowych ( $d = 1,36$ ), wartość VIF – 1,02, a wartość odległości Cooka = 0,34, dzięki czemu potwierdzono spełnienie założeń analizy regresji liniowej.

## DYSKUSJA

Większość kobiet z rakiem piersi ma nadwagę lub otyłość w chwili rozpoznania [65]. Szacuje się, że na całym świecie żyje ponad 2,5 mln ozdowieńców, a 64% z nich ma nadmierną masę ciała [66]. Według danych GLOBOCAN z 2012 roku [67], 110 000 przypadków postmenopauzalnego raka piersi przypisuje się właśnie nadmiernej masie ciała. Uzyskane w niniejszej pracy wyniki są zgodne z tymi danymi, wskazują bowiem, że w analizowanej grupie ponad połowa pacjentek z rakiem piersi (55%) ma nadwagę lub otyłość przed rozpoczęciem leczenia, u 42% masa ciała mieści się w granicach norm, zaś niedowagę obserwuje się wśród 3% chorych.

Wszystkie kobiety z rozpoznaniem raka piersi są zagrożone wzrostem masy ciała zarówno w trakcie leczenia jak i po jego zakończeniu [65]. W ostatnich latach przybywa badań dotyczących zmian masy i składu ciała w tej grupie chorych. Prowadzone są również badania interwencyjne, polegające na zachęcaniu chorych do aktywności fizycznej lub zmian dietetycznych. Coraz większe zainteresowanie budzi zjawisko otyłości sarkopenicznej i egzogenego Zespołu Cushinga w przebiegu raka piersi. Wiele kobiet tyje w trakcie terapii onkologicznej, a niewiele wraca do swojej masy ciała przed diagnozą [66]. Uzyskane wyniki potwierdzają te dane. W analizowanej grupie u 58% chorych z rakiem piersi doszło do wzrostu masy ciała i BMI, z czego największy wzrost zaobserwowano po zakończonym leczeniu onkologicznym. U 57% pacjentek wzrosła masa tkanki tłuszczowej, u 53% chorych - beztłuszczowa masa ciała, a u 42% wskaźnik WHR. W badanej grupie największy przyrost masy ciała zaobserwowano u chorej z guzem G3, hormononiezależnym, HER2+ dodatnim. Początkowa masa ciała wynosiła 54,6 kg i była w normie ( $BMI = 21,3 \text{ kg/m}^2$ ). W trakcie obserwacji pacjentka przytyła 18,4kg ( $BMI = 28,5 \text{ kg/m}^2$ ), z czego 15 kg stanowiła tkanka tłuszczowa. Zaobserwowano również zwiększenie obwodu w pasie (+29 cm). Dla porównania największy spadek tkanki tłuszczowej zaobserwowano u pacjentki z potrójnie ujemnym guzem G3. Spadek masy ciała wynosił 5kg, w tym 4,2kg tkanki tłuszczowej. Chora pomimo spadku masy ciała w okresie obserwacji utrzymywała BMI w granicach norm (początkowo  $23,2 \text{ kg/m}^2$ , po sześciu miesiącach od zakończenia leczenia  $21,5 \text{ kg/m}^2$ ). Dokonano również porównania największego i najmniejszego wskaźnika BMI przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego. Najniższe BMI ( $16,4 \text{ kg/m}^2$ ) zaobserwowano u chorej z potrójnie ujemnym guzem G3.

Najwyższy wskaźnik BMI (48,22 kg/m<sup>2</sup>) wykazywała pacjentka z hormonozależnym, HER2+ ujemnym guzem G3.

U obu chorych zaobserwowano tendencję do wzrostu masy ciała przez cały okres obserwacji, aczkolwiek u pacjentki z potrójnie ujemnym rakiem piersi zaobserwowano spadek tkanki tłuszczowej i wzrost beztłuszczowej masy ciała. Pacjentki z guzem o najwyższym stopniu złośliwości histologicznej (G3) wykazywały najbardziej znamiennej wzrost masy ciała, masy tkanki tłuszczowej oraz beztłuszczowej masy ciała. Największy wzrost masy ciała w tej grupie zaobserwowano po zakończeniu leczenia onkologicznego, wzrost masy tkanki tłuszczowej obserwowano w trakcie całego okresu obserwacji, a wzrost beztłuszczowej masy ciała w trakcie leczenia onkologicznego. Zaobserwowane zmiany mają najpewniej związek nie z samą cechą G3, a z rodzajem stosowanej terapii, która jest bardziej agresywna w każdym przypadku nowotworu o wysokim stopniu złośliwości. Dodatkowym dowodem na trafność tej hipotezy jest to, że grupa chorych z cechą G3 charakteryzowała się istotnym statystycznie spadkiem siły mięśniowej. Nie zaobserwowano znamiennej istotnych różnic w przypadku chorych z guzami G1 i G2, znacznie rzadziej poddawanych chemioterapii. Co więcej, chore z guzem G3 przez cały okres obserwacji prezentowały istotnie wyższe wartości wskaźnika WHR w porównaniu do osób z guzem G1 i G2.

Analiza wyników wykazała, że pomimo tendencji do wzrostu beztłuszczowej masy ciała oraz spadku siły mięśniowej w trakcie leczenia onkologicznego, do największego wzrostu tkanki tłuszczowej dochodzi po zakończonym leczeniu onkologicznym. Spostrzeżenie to wydaje się być zaskakujące, biorąc pod uwagę fakt, że zakończone leczenie umożliwia chorym powrót do pełnej sprawności oraz aktywności zawodowej. Prawdopodobną przyczyną tego zjawiska jest wpływ sterydoterapii, często stosowanej w sposób przewlekły. Może ona przyczyniać się do zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, retencji wody (kiedy zarówno masa ciała jak i beztłuszczowa masa ciała wzrastają), oraz złożonych zmian metabolizmu u pacjentek.

Zaobserwowane niekorzystne zmiany w składzie ciała (wzrostu proporcji masy tkanki tłuszczowej do beztłuszczowej masy ciała definiowanych na potrzeby niniejszej pracy jako wskaźnik sarkopeniczności), szczególnie utrzymujące się po zakończonym leczeniu onkologicznym, nie korelowały ze zmianami WHR w trakcie obserwacji. Ponownie należy ten fakt wiązać ze sterydoterapią, która powoduje odmienne przybieranie masy ciała w różnych segmentach – większe np. w okolicach głowy i szyi, oraz karku.

Trudno jest dopatrywać się bezpośredniej zależności między stopniem histologicznej złośliwości a wzrostem masy ciała. Najpewniej na wynik ten wpłynął sposób zastosowanego leczenia. Standardowo w guzach G3 leczenie jest dłuższe niż w guzach o niższej złośliwości histologicznej, co jest związane z większą ilością cykli chemioterapii, często z udziałem taksanów. Ich podawanie wymaga profilaktycznej sterydoterapii lub stosowania leków o silnym działaniu emetogennym. Przykładem może być schemat AC → P [27], który polega na podawaniu chemioterapii złożonej z 4 cykli AC (doksorubicyna 60mg + cyklofosfamid 600mg/m<sup>2</sup>) co 3 tygodnie, a następnie 4 kursów P (paklitaksel 225 mg/m<sup>2</sup>) co 3 tygodnie. Takie leczenie jest związane z wysokim ryzykiem wystąpienia nudności i wymiotów, zwłaszcza z zastosowaniem schematu AC, który charakteryzuje się silnie emetogennym potencjałem [68]. Dlatego stosuje się leczenie wspomagające, którego celem jest profilaktyka nudności i wymiotów. Nawiązując do wytycznych ESMO [68] u kobiet z rakiem piersi otrzymujących chemioterapię AC zalecany jest schemat trzylekowy, obejmujący pojedyncze dawki antagonistów receptora jonotropowego serotoniny (5-HT)<sub>3</sub>, deksametazonu i antagonistów receptora neurokininy (NK)<sub>1</sub>. Leki zmniejszające ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów są podawane zarówno przed jak i po podaniu cytostatyków.

Długotrwałe leczenie chemioterapeutyczne jest nieodłącznie związane z dłuższym leczeniem wspomagającym, a tym samym dłuższym podawaniem leków przeciwwymiotnych. Spośród zalecanych antyemetyków, deksametazon może wpływać na zmianę masy ciała, ponieważ należy do grupy glikokortykosteroidów [69]. Działanie tego leku wpływa na redystrybucję tkanki tłuszczowej, a długotrwałe stosowanie sprzyja centralnemu rozmieszczeniu się tkanki tłuszczowej. Znane skutki uboczne deksametazonu to między innymi nagromadzenie tkanki tłuszczowej w obrębie twarzy, szyi oraz tułowia, wzrost masy ciała oraz osłabienie siły mięśniowej, które jest związane z ubytkiem masy mięśniowej w wyniku katabolicznego działania glikokortykosteroidów [69, 70]. Z żywieniowego punktu widzenia istotne jest zwiększone ryzyko cukrzycy lub insulinooporności przy sterydoterapii, dlatego dbanie o prawidłowy skład posiłków oraz regularną aktywność fizyczną są niezmiernie istotne w leczeniu raka piersi.



Glikokortykoidy należą do grupy hormonów steroidowych i są naturalnie syntetyzowane z cholesterolu przez korę nadnerczy. Poziom ich wydzielania jest ściśle kontrolowany na zasadzie sprzężenia zwrotnego przez oś podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy [71]. Regulacja stężenia sekrecji glikokortykoidów jest niezbędna dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Biorą udział w metabolizmie, regulacji wielu procesów fizjologicznych, funkcjonowaniu układu odpornościowego, kontrolowaniu ciśnienia tętniczego krwi, a także są odpowiedzialne za obrót kostny. Pełnią również ważną rolę w przygotowaniu i radzeniu sobie ze stresem oraz wpływają na gospodarkę wodno-elektrolitową. Znaczenie prawidłowego stężenia glikokortykoidów jest szczególnie widoczne w przypadkach ich niedoboru oraz nadmiaru. Długotrwałe nadmierne stężenie glikokortykoidów przyczynia się do rozwoju zespołu Cushinga [72]. Terapia syntetycznymi glikokortykoidami (czyli m.in. deksametazonem) prowadzi do tzw. egzogenego zespołu Cushinga [71]. Objawy są tożsame ze skutkami ubocznymi terapii deksametazonem. Obejmują otyłość brzuszną, podwyższone stężenie cholesterolu, nadciśnienie tętnicze, insulinooporność (a zatem zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2.), osteoporozę. Charakterystyczna jest również tzw. twarz księżycowata, osłabienie mięśniowe oraz hirsutyzm [71]. Terapia glikokortykoidami jest czynnikiem ryzyka rozwoju otyłości sarkopenicznej. Wiadomo, że następuje redystrybucja tkanki tłuszczowej oraz osłabienie siły mięśniowej. Dzieje się to na skutek stopniowego zaniku masy mięśniowej poprzez kataboliczny wpływ glikokortykosteroidów.

Aktywacja szlaku ubikwityny powoduje degradację białek włókien mięśniowych, a w efekcie dochodzi do postępującej miopatii. Dochodzi również do zmniejszenia zużycia glukozy przez mięśnie, a tym samym oporności tkanek na działanie insuliny [72].

Nadmierne stężenie glikokortykoidów bez wątplenia wpływa na masę oraz kompozycję ciała. Obejmuje to nie tylko omówioną wyżej redystrybucję tkanki tłuszczowej oraz zanik masy mięśniowej, ale także całkowitą masę wody w ciele (TBW). Po pierwsze wpływ glikokortykoidów na nerki poprzez hamowanie hormonu antydiuretycznego (ADH) może prowadzić do poliurii. Po drugie zwiększenie wydalania potasu oraz nasilona retencja sodu zaburzają gospodarkę wodno-elektrolitową, a to prowadzi o tendencji do zatrzymywania się wody w organizmie [69].

We wspomnianej grupie o najwyższym stopniu złośliwości histologicznej (G3) zaobserwowano najwyższy wzrost beztłuszczowej masy ciała w trakcie leczenia onkologicznego. Obejmuje ona zarówno masę mięśniową jak i całkowitą masę wody w organizmie. Z uwagi na brak możliwości rozróżnienia wody zewnątrz- i wewnątrzkomórkowej, nie sposób wskazać, czy zwiększeniu ulegała woda w mięśniach, czy ta, która uległa retencji w organizmie. Uwzględniając jednak równoległy spadek siły mięśniowej, charakterystyczny dla terapii onkologicznej z zastosowaniem glikokortykoidów, wielce prawdopodobne jest, że wzrost beztłuszczowej masy ciała to efekt retencji wody.

Zebrane dane potwierdzają konieczność interwencji dietetycznej u wszystkich chorych z rakiem piersi, a zwłaszcza tych leczonych glikokortykoidami. Rozpoznanie egzogenego zespołu Cushinga u chorych z rakiem piersi ma niebagatelne znaczenie. Wczesna interwencja dietetyczna, uwzględniająca zmniejszenie podaży sodu, zwiększenie podaży wapnia oraz produkty o niskim indeksie glikemicznym może zmniejszyć ryzyko cukrzycy polekowej oraz zapobiegać osteoporozie (której ryzyko jest dodatkowo zwiększone w związku z lekami chemioterapeutycznymi i hormonoterapią). Zapobieganie dużym wahaniom poziomu glukozy we krwi, zapobiega oporności tkanek na działanie insuliny. To może zwiększać wykorzystanie glukozy przez mięśnie, zapobiegając ich utracie.

W całej grupie badanej oraz we wszystkich wyodrębnionych podgrupach zaobserwowano ogólną tendencję do wzrostu masy ciała, BMI, beztłuszczowej masy ciała oraz masy tkanki tłuszczowej. Przyczyną niewykazania istotności statystycznej mogą być zbyt małe liczebnie podgrupy. Dlatego należy kontynuować tego typu badania z udziałem większej liczby chorych.

Otrzymane wyniki potwierdzają problem nadmiernej masy ciała u chorych na raka piersi. Nadwaga i otyłość są często rozpoznawane zarówno w trakcie diagnozy nowotworu, leczenia onkologicznego oraz po jego zakończeniu. Niepokojąca jest również tendencja do wzrostu masy ciała w trakcie terapii onkologicznej. Uzyskane dane, podobnie jak dostępne w piśmiennictwie, potwierdzają konieczność stworzenia standardów postępowania żywieniowego u chorych na raka piersi. Skonstruowanie takich rekomendacji pozwoli zadbać o stan odżywienia chorych, rozumiany nie tylko jako wskaźnik BMI, ale przede wszystkim jako utrzymanie norm badań laboratoryjnych oraz prawidłowego składu ciała, czyli odpowiedniej proporcji masy tkanki tłuszczowej do masy mięśniowej.

W badanej grupie średnie BMI przed rozpoczęciem leczenia wynosiło 27,42 kg/m<sup>2</sup>. Według danych WHO [73] z 2014 roku średnie BMI u kobiet w Polsce to 25,7 kg/m<sup>2</sup>. Było więc ono wyższe w porównaniu z wartościami dla ogółu populacji. Podobnie odsetek chorych z nadwagą i otyłością, który wynosił 55% w badanej grupie. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) w 2014 nadwagę lub otyłość obserwowano u 45,7% Polek [34]. Niestety brakuje danych na temat średnich wartości WHR oraz średniego odsetka tkanki tłuszczowej w populacji polskiej. Średnie WHR w badanej grupie wynosiło 0,86. Odwołując się więc do norm, jest ono podwyższone. Wysokie wartości tego parametru świadczą o tendencji do odkładania się tkanki tłuszczowej w obrębie pasa, co zwiększa ryzyko otłuszczenia narządów wewnętrznych, zwłaszcza wątroby. Niealkoholowe stłuszczenie wątroby może prowadzić do insulinooporności wątrobowej [74].

Przed rozpoczęciem leczenia, średni odsetek tkanki tłuszczowej w badanej grupie wynosił 34,66%. Odwołując się do średniej wieku (55,57) oraz norm na tkankę tłuszczową (23-34%) w danej grupie wiekowej, wartość ta również była przekroczona. Nadmierna akumulacja tkanki tłuszczowej sprzyja aktywacji czynników prozapalnych, oporności tkanek na działanie insuliny oraz zwiększonego jej stężenia. W konsekwencji dochodzi do wysokiego poziomu insulinopodobnych czynników wzrostu oraz rozwoju przewlekłego stanu zapalnego, dając początek kancerogenezie i nowotworzeniu [75]. Bez wątplenia potwierdza to hipotezę, że nadmierna masa ciała jest czynnikiem ryzyka rozwoju raka piersi. Rolę otyłości w rozwoju raka piersi potwierdzają także opublikowane doniesienia naukowe, jak między innymi trzynastoletnia obserwacja 67 tysięcy kobiet między 50 a 79 rokiem życia [56], oraz światowe grupy eksperckie [40, 76].

Do niedawna uważano, że rola tkanki tłuszczowej ogranicza się wyłącznie do pełnienia funkcji magazynowej, natomiast dzięki badaniom i rozwojowi nauki, wiadomo że jest ona narządem wewnętrznego wydzielania wielu substancji - adipocytokin, których nadmierne stężenie (w przebiegu nadwagi i otyłości) sprzyja uszkodzeniom materiału genetycznego i w konsekwencji zmianom nowotworowym [48]. W zależności od lokalizacji wyróżnia się tkankę tłuszczową podskórną (wydzielającą duże ilości leptyny) oraz trzewną (produkującą m.in. adiponektynę, IL-6, rezystynę, TNFalfa, wisfatynę czy PAI-1). Ta druga jest bardziej aktywna hormonalnie, kumuluje się w obrębie narządów wewnętrznych i tym samym w większym stopniu przyczynia się do wystąpienia chorób dietozależnych. W warunkach fizjologicznych, czyli w normowadze, zachowane są odpowiednie proporcje pomiędzy adipocytokinami, co korzystnie wpływa na zdrowie człowieka i umożliwia prawidłowe funkcjonowanie organizmu.

W otyłości dochodzi do zachwiania równowagi pomiędzy nimi [77], zwiększonego wydzielania cytokin prozapalnych (rezystyny, wisfatyny i leptyny) i zmniejszonej produkcji cytokin przeciwzapalnych (adiponektyny, antagonistów receptora IL-1 i IL-10), co uwalnia kaskadę procesów prowadzących do przewlekłego stanu zapalnego: produkcji TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, aktywacji leukocytów oraz wzmożonej produkcji wolnych rodników tlenowych. W wyniku wzmożonej sekrecji IL-6, spada stężenie adiponektyny, która uwrażliwia komórki na działanie insuliny i pełni rolę w metabolizmie tłuszczów. To z kolei przyczynia się do hiperinsulinemii oraz zwiększonej produkcji insulinopodobnych czynników wzrostu. W takich warunkach hamowana jest apoptoza (TNF $\alpha$ ), aktywowana jest onkoproteina STAT3 (IL-6, leptyna) oraz angiogeneza (leptyna) [49, 78].

Poza aktywnością metaboliczną tkanki tłuszczowej i produkcją cytokin prozapalnych, nadwaga i otyłość przyczyniają się do sekrecji estrogenów, sprzyjających rozwojowi raka piersi w okresie pomenopauzalnym. Wydłużona i nadmierna ekspozycja na działanie estrogenów jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju tego nowotworu, ponieważ wywierają one mitogeny wpływ na gruczoł piersiowy, stymulują proliferację komórek, zwiększają produkcję wolnych rodników tlenowych oraz uszkodzają DNA [49, 50]. W rozwoju raka piersi szczególnie niekorzystny wpływ ma otyłość brzuszna, w której w wyniku hiperandrogenizmu jajnikowego (FOH - *functional ovarian hyperandrogenism*) obserwuje się zwiększoną sekrecję androgenów nadnerczowych i jajnikowych, które ulegają konwersji do estrogenów.

Wspomniany wcześniej wzrost insulinopodobnych czynników wzrostu jest związany z insulinoopornością, która towarzyszy otyłości. Mechanizm jej kancerogennego działania jest dość dobrze poznany. Podwyższone stężenie insuliny pobudza sekrecję IGF-1 i IGF-2 (ang. *Insuline Growth Factor*), biorących udział w podziałach komórkowych [49, 51]. Aktywacja receptorów dla IGF w komórce nowotworowej hamuje apoptozę, stymuluje wzrost komórki oraz reguluje aktywację genu ras [79, 80], którego mutacje stwierdzane są we wczesnej fazie nowotworzenia. W literaturze, znaczenie tego mechanizmu podkreśla się w kontekście raka piersi, zarówno jako czynnik sprzyjający rozwojowi tego nowotworu jak i niekorzystny czynnik rokowniczy [81]. Wykazano, że do 90% komórek raka piersi charakteryzuje się zwiększoną ekspresją IGF oraz insuliny, a stężenie obu tych substancji jest 10-krotnie większe w komórkach raka piersi niż w zdrowych komórkach piersi [82]. Wysokie stężenie IGF u kobiet z rakiem piersi koreluje z wyższym ryzykiem przerzutów odległych oraz zgonu [81]. Jest to kolejnym dowodem na to, że nadmierna masa ciała podwyższa ryzyko rozwoju chorób onkologicznych.

Insulinooporność jest związana zarówno z aktywnością metaboliczną tkanki tłuszczowej, ale także ze sposobem odżywiania się, którego cechą charakterystyczną jest nadmierne spożywanie produktów o wysokim indeksie glikemicznym [51].

Nadmierna masa ciała zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi, zwłaszcza hormonozależnego, które rośnie wprost proporcjonalnie do wskaźnika masy ciała [56]. Największe ryzyko dotyczy chorych z drugim i trzecim stopniem otyłości. Im wyższa masa ciała w stosunku do wzrostu tym bardziej zaawansowane stadium choroby, większy rozmiar guza, większe ryzyko wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych, a także śmiertelność.

Nie ma wątpliwości, że zdrowy styl życia, czyli regularna aktywność fizyczna i odpowiednia dieta, zapobiegające nadwadze i otyłości, pełnią ogromną rolę w zmniejszaniu ryzyka zachorowania na raka piersi. Celem niniejszej pracy było nie tylko potwierdzenie problemu nadwagi i otyłości przed leczeniem, ale przede wszystkim ocena czy masa oraz kompozycja ciała zmieniają się w trakcie leczenia onkologicznego oraz po jego zakończeniu. Podobne analizy zostały już przeprowadzone wcześniej. W badaniu przeprowadzonym na niewielkiej liczbie grupie pacjentek (N= 53) zaobserwowano rozwój otyłości sarkopenicznej w trakcie chemioterapii adjuwantowej [83]. Wyniku tego nie potwierdzono w innych badaniach, w trakcie rocznej obserwacji kobiet leczonych adjuwantowo w porównaniu do grupy kontrolnej [84]. Podjęto także próby oceny czy interwencje dietetyczne oraz zwiększenie aktywności fizycznej w tej grupie chorych zapobiegają niekorzystnym zmianom w kompozycji ciała. Wykazano, że zarówno dieta jak i aktywność fizyczna mają wpływ na skład ciała pacjentek z rakiem piersi [85].

Okazuje się, że nadwaga i otyłość sprzyjają nie tylko rozwojowi raka piersi, ale wpływają także na jakość życia chorych w trakcie terapii. W onkologii dużym wyzwaniem są niepożądane objawy chemioterapii. Uszkodzenie mięśnia sercowego, czyli kardiotoxyczność, to jedno z możliwych powikłań, które znacznie obniża jakość życia chorych. Częstość występowania dysfunkcji lewej komory serca związanej ze stosowaniem antracyklin szacuje się 0,9-48%, w zależności od leku oraz dawki [86]. Okazuje się, że prewencja nadwagi i otyłości może zmniejszać ryzyko kardiotoxyczności. Metaanaliza 15 badań wykazała zwiększone ryzyko uszkodzenia serca u kobiet z nadmierną masą ciała poddanych leczeniu za pomocą antracyklin i trastuzumabu [87].

Niekorzystne skutki uboczne otyłości w przebiegu raka piersi są obserwowane również w chirurgii. Wyższy wskaźnik masy ciała zwiększa ryzyko powikłań okołoperacyjnych (m.in. zakażeń i reoperacji), w konsekwencji pobyt chorej w szpitalu przedłuża się, a koszty opieki medycznej są droższe. U otyłych częściej pojawia się obrzęk limfatyczny, co znacznie pogarsza jakość życia. Nieleczona otyłość sprzyja nowotworzeniu i tym samym niesie ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej, kontraletralnego raka piersi oraz innych nowotworów (np. raka endometrium czy raka jelita grubego) [88].

Kolejnym negatywnym następstwem otyłości w przebiegu raka piersi jest gorsze rokowanie. Chore z nadmierną masą ciała mają wyższy współczynnik śmiertelności, niezależnie od typu nowotworu, ekspresji receptorów hormonalnych oraz przebytej menopauzy [88]. W konsekwencji otyłość może wpłynąć na skrócenie czasu przeżycia. Wspomniana już metaanaliza [57] wykazała zwiększoną śmiertelność u chorych z otyłością w porównaniu z badanymi w normowadze. Zwiększoną śmiertelność u osób z nadmierną masą ciała obserwuje się również u kobiet w podeszłym wieku (powyżej 65 roku życia) [89].

Rola nadwagi i otyłości w rozwoju raka piersi (zwłaszcza pomenopauzalnego) jest bardzo dobrze udokumentowana. Potwierdzają to zarówno mechanizmy molekularne, publikacje naukowe jak i wytyczne światowych i europejskich towarzystw. Europejski Kodeks Walki z Rakiem [21] rekomenduje utrzymywanie masy ciała w dolnych granicach normy jako jeden z kluczowych elementów profilaktyki antynowotworowej. Nie ulega wątpliwości, że chudnięcie jest korzystne w celu zmniejszenia ryzyka zachorowania na nowotwory. Jednakże wciąż niejasna pozostaje kwestia utraty masy ciała w trakcie leczenia onkologicznego u chorych na raka piersi. Wiadomo, że otyłość pogarsza rokowanie i samopoczucie chorego. Czy ta wiedza wystarczy, aby zalecać chorym odchudzanie w trakcie leczenia onkologicznego?

W procesie leczenia nowotworów złośliwych niezmiernie ważna jest profilaktyka niedożywienia i zapobiegania utraty masy ciała u chorych [44] [45]. Niezamierzona utrata zaledwie 5% masy ciała niesie za sobą ryzyko rozwoju kacheksji nowotworowej, która może być przyczyną zgonu pacjenta [90]. Wspomniana utrata masy ciała to tylko 5 kg spadku masy ciała u osoby ważącej 100 kg. Wzbudzenie czujności personelu medycznego skutkuje zwiększaniem wartości energetycznej potraw przez pacjentów w trakcie terapii onkologicznej, podjadania pomiędzy posiłkami i suplementacji doustnych suplementów pokarmowych (tzw. ONS – ang. *oral nutrition supplements*).

Nie można również pominąć roli działań marketingowych firm produkujących ONSy utożsamiające te produkty jako żywność specjalnego przeznaczenia medycznego dla wszystkich chorych na nowotwory. Nie umniejsza to roli i znaczenia żywności specjalnego przeznaczenia medycznego dla chorych onkologicznych zagrożonych utratą masy ciała, jednakże nowotwór piersi wydaje się wiązać z dużo mniejszym ryzykiem jej wystąpienia niż w przypadku innych chorób nowotworowych.

Przeprowadzone badanie potwierdza, że chore z rakiem piersi tyją w trakcie leczenia, a tendencja ta utrzymuje się również do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia za pomocą radioterapii lub chemioterapii. Poprzednie badania nie są jednoznaczne. Niektóre prace są dalekie od rekomendowania zmniejszania masy ciała w trakcie leczenia. Przykładem może być wieloletnia obserwacja blisko 13 tysięcy chorych na raka piersi. Utrata 10% masy ciała jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym i zmniejsza szanse chorej na przeżycie [91]. Inne prace wskazują na różnice pomiędzy rodzajem leczenia. U chorych leczonych neoadjuwantowo i adjuwantowo obserwuje się tendencję do wzrostu masy ciała, zaś leczone paliatywnie są zagrożeni utratą masy ciała [92]. Z kolei metaanaliza 12 badań [93] z udziałem blisko 24 tysięcy chorych na raka piersi wskazuje na zwiększone ryzyko śmiertelności ( $HR=1,12$ ) u kobiet zwiększających masę ciała o minimum 5% w porównaniu do tych, które utrzymywały masę ciała na stałym poziomie.

Dużym ograniczeniem przytoczonych badań jest analiza wyłącznie masy ciała oraz wskaźnika BMI. Brak oceny składu ciała, czyli masy tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała nie pozwala na pełną ocenę stanu odżywienia. Spadek masy mięśniowej zwiększa ryzyko kacheksji nowotworowej i wpływa negatywnie na stan chorego, w przeciwieństwie do spadku masy tkanki tłuszczowej. Potwierdzają to inne prace. W badaniu Li-Ni Liu [94] wśród 131 chorych z rakiem piersi przeprowadzono analizę składu ciała dzień przed zabiegiem operacyjnym i sześć miesięcy po zabiegu. Wykazano tendencję do wzrostu masy tkanki tłuszczowej, 56% badanych przed menopauzą i 42% po menopauzie zwiększało masę tkanki tłuszczowej średnio o 5%.

Ważnym wnioskiem z badania była rola tkanki tłuszczowej jako predyktora przerzutów odległych. Skład ciała ma również znaczenie w modyfikowaniu ryzyka wystąpienia skutków ubocznych leczenia wczesnego raka piersi. Niska masa mięśniowa wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań po chemioterapii [95]. Niniejsza praca potwierdza problematykę przyrostu masy tkanki tłuszczowej w trakcie leczenia onkologicznego w populacji polskich pacjentek chorych na raka piersi. Uzyskano istotność statystyczną w zmianach masy tkanki tłuszczowej. Tendencja ta utrzymuje się przynajmniej do sześciu miesięcy po zakończonym leczeniu. Zmiana stylu życia i edukacja żywieniowa powinny być stałym elementem opieki chorych na raka piersi. Brak interwencji żywieniowej oraz stały wzrost masy tłuszczowej nie tylko zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia skutków ubocznych, ale koreluje z wyższym ryzykiem wznowy nowotworowej i śmiertelności. Dostęp do interwencji, opieki dietetycznej oraz analizy składu ciała powinny być standardem nowoczesnej opieki pacjentek z rakiem piersi.

Europejskie zalecenia kliniczne w praktyce z 2015 [2] i 2019 [96] dotyczące leczenia chorych na wczesnego raka piersi rekomendują, aby odbywało się ono w wyspecjalizowanych ośrodkach, tzw. Breast Cancer Units. W skład multidyscyplinarnego zespołu wchodzi lekarz onkolog, chirurg piersi, onkolog specjalista radioterapii, radiolog wyspecjalizowany w leczeniu raka piersi, patomorfolog oraz pielęgniarka wyszkolona w opiece nad chorymi z rakiem piersi. Włączenie dietetyka do pracy w interdyscyplinarnym zespole mogłoby okazać się korzystne w niwelowaniu skutków ubocznych leczenia onkologicznego, monitorowaniu składu ciała chorych oraz zadbaniu o prawidłowy stan odżywienia.

Utrzymująca się tendencja do wzrostu masy ciała oraz masy tkanki tłuszczowej również po zakończonym leczeniu onkologicznym wskazuje na konieczność zachęcania pacjentów do udziału w wydarzeniach promujących zdrowy styl życia, niezależnie od etapu leczenia. Akcje profilaktyczne promujące regularną aktywność fizyczną i zrównoważoną dietę mogą poprawiać jakość życia zarówno chorych jak i ozdrowieńców. W Polsce przykładem takich akcji są Bieg kobiet – Zawsze Pier(w)si [97] oraz Think Pink Poland – Race for the Cure [98], organizowanej przez Fundację OmeaLife - Rak Piersi nie ogranicza. Bieg ten jest odbywa się w tym samym czasie w kilkunastu miastach europejskich.



Profilaktyka raka piersi, zachęcanie do regularnej aktywności fizycznej oraz dbanie o prawidłowy skład ciała ma ogromne znaczenie nawet przed okresem dojrzewania. Edukacja społeczna powinna mieć miejsce już od najmłodszych lat między innymi ze względu na wcześniejsze występowanie menarche u dzieci z nadwagą i otyłością. Z pozoru mogłoby się wydawać, że wiek pierwszej miesiączki jest niemodyfikowalnym czynnikiem ryzyka, jednakże zaobserwowano korelację między występowaniem otyłości w dzieciństwie a wcześniejszym dojrzewaniem [99, 100]. Wpływ tych zależności na ryzyko rozwoju nowotworu piersi jest przedmiotem dyskusji i nie ma potwierdzenia w badaniach, prawdopodobnie wymagana jest większa liczba badań [101].

Niniejsza praca jest również próbą zindywidualizowania zaleceń żywieniowych w zależności od rozpoznania histopatologicznego nowotworu. Z uwagi na większą agresywność biologiczną potrójnie ujemnego raka piersi oraz wykazującego nadekspresję HER2+ [102], spodziewano się różnic pomiędzy wyłonionymi grupami. Wykazano jedynie różnice statystycznie istotne w przyroście masy ciała chorych z guzem o wysokim stopniu złośliwości histologicznej (G3). Wielce prawdopodobna jest potrzeba kontynuacji badania na większej liczbie grupie pacjentek. Dotychczasowe prace z rozróżnieniem podtypu biologicznego raka piersi dotyczą wpływu masy ciała i BMI na ryzyko wystąpienia poszczególnych typów raka piersi. Nadwaga i otyłość zwiększają ryzyko wystąpienia potrójnie ujemnego i HER2+ dodatniego raka piersi u kobiet przed menopauzą [103].

Dużym zaskoczeniem jest odsetek chorych, które zrezygnowały z udziału a badaniu. Pomimo braku opieki dietetyka w poradniach onkologicznych, chore niechętnie korzystały z możliwości analizy masy i składu ciała. Do badania zakwalifikowano 123 chore, ale tylko 60 ukończyło badanie zgodnie z planem. Przyczyn może być wiele. Po pierwsze dystres [104] związany z rozpoznaniem choroby nowotworowej, prowadzący do zaburzeń lękowych, adaptacyjnych oraz depresji. Obniżenie nastroju może wpływać na brak chęci uczestniczenia w dodatkowych spotkaniach i aktywnościach. Po drugie lęk przed oceną oraz krytyką związaną z przybieraniem masy ciała może stanowić dużą barierę psychologiczną dla chorych. Po trzecie, okres leczenia onkologicznego jest specyficzny i związany częstymi wizytami u lekarzy, badaniami diagnostycznymi oraz pobytami ambulatoryjnymi. Prawdopodobnie kolejne, nieobowiązkowe spotkanie jest odbierane przez chore jako zbyt duże obciążenie zarówno logistyczne jak i psychiczne.

Brak stałej opieki dietetyka oraz edukacji jest przyczyną bagatelizowania kontrolowania masy i składu ciała. Społeczne przekonanie o tym, że chory onkologiczny powinien jeść jak najwięcej i nie chudnąć, nie omija chorych z rakiem piersi. W efekcie wiele kobiet w trakcie terapii podejmuje wszelkie działania zabezpieczające przed utratą masy ciała oraz rezygnuje z aktywności fizycznej w obawie przed negatywnymi następstwami.

Okazuje się, że regularna aktywność fizyczna w trakcie leczenia jest nieodzowna. Świadczy o tym znaczny spadek siły mięśniowej, która utrzymuje się do dwóch miesięcy od zakończenia leczenia onkologicznego. Zaskakującym jest fakt, że dotyczy to zwłaszcza chorych z wysokim stopniem złośliwości histologicznej guza (G3), a bardzo możliwe, że właśnie ta grupa chorych najczęściej rezygnuje z ćwiczeń. Przeprowadzone badanie potwierdza konieczność wdrożenia działań mających na celu wczesną profilaktykę sarkopenii. Wzrost masy tkanki tłuszczowej, spadek siły mięśniowej oraz wzrost wskaźnika sarkopeniczności (czyli stosunku masy tkanki tłuszczowej do beztłuszczowej masy ciała) może wskazywać na rozwój sarkopenii w tej grupie chorych. Spadek siły mięśniowej w trakcie leczenia chorych z rakiem piersi zaobserwowano również w innych badaniach [105]. Niepokojący jest również brak samoistnego powrotu do formy po 12 miesiącach obserwacji. W badaniach interwencyjnych wykazano, że ćwiczenia oporowe mogą zahamować rozwój zarówno sarkopenii jak i dynapenii [106].

Udowodniono pozytywny wpływ aktywności fizycznej zarówno aerobowej jak i oporowej u ozdrowieńców. Przykładem może być trzymiesięczna obserwacja chorych po zakończeniu leczenia raka piersi. Badanych przydzielono do dwóch grup – bez interwencji i z interwencją obejmującą ćwiczenia aerobowe i oporowe. Poza profilaktyką sarkopenii, zaobserwowano poprawę wyników badań laboratoryjnych oraz znoszenie objawów zespołu metabolicznego w grupie interwencyjnej [107]. Regularna aktywność fizyczna może przynieść ogromne korzyści na każdym etapie, nawet po pięciu latach od zakończonego leczenia. Poprawia zarówno skład ciała, równowagę, wydolność tlenową i wytrzymałość, a także funkcjonowanie emocjonalne [108]. Jakakolwiek forma konsultacji oraz poradnictwa, zarówno osobista jak i telefoniczna jest skuteczna w celu redukcji masy ciała u chorych po przebytym leczeniu raka piersi [109]. Przyniesione prace dotyczą interwencji po zakończonym leczeniu. Jednakże niewiele jest badań, które są przeprowadzane w trakcie leczenia onkologicznego, zwłaszcza dotyczące redukcji masy ciała w trakcie terapii onkologicznej.

Potrzebne jest przeprowadzanie badań interwencyjnych, które dostarczą obiecujących informacji. Jednym z nich jest badanie zaprezentowane na Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [110]. Okazuje się, że dieta niskotłuszczowa (poniżej 20% całodziennej wartości energetycznej) nie tylko zmniejsza ryzyko zachorowania na nowotwór piersi, ale zmniejsza ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu.

Ciekawe dane uzyskano po przeanalizowaniu predyktorów zmian masy ciała. Zaobserwowano, że czynnikami, które wpływają negatywnie są średnie wykształcenie oraz stosowanie diet. Możliwe, że osoby z wyższym wykształceniem mają większą świadomość żywieniową i zdają sobie sprawę z roli aktywności fizycznej. Bardzo zaskakujący jest negatywny wpływ stosowania diet. 20% badanych (n=12) deklarowało stosowanie diety przed diagnozą choroby nowotworowej, ale tylko jedna zadeklarowała konsultację ze specjalistą dietetykiem. Poproszono osoby badane, o scharakteryzowanie stosowanej diety. Otrzymało następujące odpowiedzi: „warzywa, owoce, zdrowe mięso, bez tłuszczu”, „unikanie smażonego, potraw wzdymających i słodczy”, „bezglutenowa, bezcukrowa”, „lekkostrawna, wątrobowa, po laparotomii”, „warzywa, bez słodczy, mało mięsa, unikanie smażonego”, „dieta cukrzycowa, unikanie produktów bogatych w witaminę K”, „alergia: kakao, orzechy, ryby, mleko, gluten, nabiał”, „swoją własną”. Otrzymane odpowiedzi sugerują tendencję do stosowania diet alternatywnych bez medycznego uzasadnienia. W celu otrzymania bardziej dokładnych wyników w tym obszarze konieczne jest przeprowadzanie badań na większych liczebnie grupach.

## **Kierunek dalszych badań naukowych**

Wyniki otrzymane w niniejszej pracy wraz z omówieniem i zestawieniem z poprzednio przeprowadzonymi badaniami nie pozostawiają wątpliwości, że chore na raka piersi wymagają zindywidualizowanej opieki dietetyka oraz stałego monitorowania składu ciała oraz tendencji do rozwoju sarkopenii i wzrostu masy tkanki tłuszczowej. Powstały już prace interwencyjne ozdrowieńców po raku piersi, dotyczyły zarówno wprowadzenia regularnej aktywności aerobowej jak i oporowej. Jednakże nadal brakuje doniesień związanych z interwencją dietetyczną oraz aktywnością fizyczną w trakcie leczenia onkologicznego. Stworzenie zespołu specjalistów, którzy mogliby kontrolować postępy oraz zapobiegać negatywnym następstwom wydaje się być przyszłością nowoczesnego modelu opieki chorych z rakiem piersi.

Co więcej warto kontynuować badania obserwacyjne, ponieważ dostarczają one informacji o problematyce danej grupy. Dzięki temu można dostosować zalecenia i rekomendacje dedykowane tej właśnie grupie. Badanie dotyczące analizy składu ciała można zestawić z analizą badań laboratoryjnych, świadczących o zaburzeniach gospodarki węglowodanowej, hormonalnej oraz markerach niedożywienia.

## **Ograniczenia metody**

Pomimo dołożenia wszelkich starań koordynatora badania, aby otrzymane wyniki były wiarygodne i porównywalne istnieją pewne ograniczenia zastosowanej metody. Najważniejszym ograniczeniem jest brak możliwości oceny wody zewnątrzkomórkowej i wewnątrzkomórkowej, a tym samym oceny poziomu zatrzymanej wody w organizmie. Może to wyjaśniać niezgodność otrzymaną w spadku siły mięśniowej oraz wzrostu beztłuszczowej masy ciała (FFM). FFM to wartość pokazującą zarówno masę mięśniową oraz całkowitą masę wody w organizmie (TBW – ang. *Total body water*). Analizator TANITA BC-420 MA posiada certyfikat medyczny i ma zastosowanie w badaniach naukowych. Jednakże badania z wykorzystaniem analizatora pozwalają na rozróżnienie masy tkanki tłuszczowej oraz beztłuszczowej masy ciała. Ocena siły mięśniowej za pomocą dynamometru oraz jej spadek w trakcie obserwacji świadczy o tendencji do zatrzymywania się wody w organizmie. Kolejnym narzędziem, które stworzono na potrzeby niniejszego badania jest wskaźnik sarkopeniczności, będący ilorazem masy tkanki tłuszczowej do beztłuszczowej masy ciała. Zaobserwowano jego wzrost zarówno w trakcie leczenia onkologicznego jak i po jego zakończeniu, co również potwierdza tendencję do spadku siły mięśniowej.

## WNIOSKI

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy pozwalają sformułować następujące wnioski:

1. Masa oraz kompozycja ciała chorych na raka piersi ulega zmianom podczas leczenia onkologicznego oraz po jego zakończeniu.
2. Z uwagi na ograniczenia metody nie potwierdzono spadku beztłuszczowej masy ciała. Stwierdzony wzrost masy tkanki tłuszczowej, spadek siły mięśniowej oraz wzrost wskaźnika sarkopeniczności może świadczyć o rozwoju otyłości sarkopenicznej u części chorych.
3. Otyłość sarkopeniczna występuje nie tylko w trakcie leczenia, ale utrzymuje się również po jego zakończeniu.
4. Wzrost masy ciała i tkanki tłuszczowej dotyczy wszystkich chorych na raka piersi, niezależnie od rozpoznania histopatologicznego.
5. Spadek siły mięśniowej dotyczy wszystkich chorych z rakiem piersi, zwłaszcza z wyższym stopniem złośliwości histologicznej (G3).

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Baza Eurostat, <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained>, dostęp wrzesień 2019.
- [2] Senkus E., Kyriakides S., Ohno S. i wsp., Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 2015, 26(5): v8-v30.
- [3] GLOBOCAN 2018, <https://gco.iarc.fr>, dostęp październik 2018.
- [4] Didkowska E., Wojciechowska U., Olasek P., Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2017.
- [5] Krajowy Rejestr Nowotworów, Nowotwory piersi u kobiet (C50), <http://onkologia.org.pl/nowodwory-piersi-kobiet>, dostęp październik 2018.
- [6] Gilbert Welch H., Barnet S., Kramer MD. i wsp., Epidemiologic Signatures in Cancer. Special Report, *The New England Journal of Medicine* 2019, 381(14): 1378-1386.
- [7] Sowa M., Smuczyński W., Tarkowski M. i wsp., Analiza wybranych czynników ryzyka raka piersi – przegląd piśmiennictwa, *Journal of Education, Health and Sport* 2015, 5(4): 245-250.
- [8] Jassem J., Krzakowski M. (red.), Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy, Wydawnictwo Via Medica, wyd. 3, Gdańsk 2019.
- [9] Jeziorski A., „Rak piersi, [w] Kordka R. (red.) Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy, Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2013, 203-226.
- [10] American Cancer Society, <https://www.cancer.org>, dostęp wrzesień 2018.
- [11] Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov>, dostęp wrzesień 2018.
- [12] National Breast Cancer Foundation, <https://www.nationalbreastcancer.org>, dostęp wrzesień 2018.

- [13] Brinton LA., Schairer C. Hoover N. i wsp., Menstrual factors and risk of breast cancer, *Cancer Invest.* 1988, 6(3): 245-54.
- [14] ESHRE Capri Workshop Group, Hormones and breast cancer, *Human Reproduction Update* 2004, 10(4): 281-293.
- [15] Paszkowski T., Czy można stosować doustną antykoncepcję hormonalną u kobiet w wieku przedmenopauzalnym?, *Przewodnik Lekarza* 2002, 5(11/12): 92-96.
- [16] Asendrych A. Deptała A, Hormonalna terapia zastępcza w nowotworach hormonozależnych, *Współczesna Onkologia* 2004, 8(2): 81–85.
- [17] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer, *Lancet* 1997, 350:1047-1059.
- [18] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Breast cancer and breastfeeding: collaborative re-analysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease, *Lancet* 2002, 360:187-195.
- [19] Litwiniuk M., Kara I., Aktywność fizyczna a nowotwory, *OncoReview* 2012, 2(4): 228-233.
- [20] Friedenreich CM., Cust AE., Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population sub-group effects, *Br. J. Sports Med.* 2008, 42:636-647.
- [21] Europejski Kodeks Walki z Rakiem, <http://www.kodekswalkizrakiem.pl/kodeks>, dostęp sierpień 2018.
- [22] Zbucka M., Leśniewska M., Knapp P. i wsp., How can we modify the risk of breast cancer?, *Przegląd Menopauzalny* 2005, 6: 70-75.

- [23] Holmes MD., Willet WC., Does diet affect breast cancer risk?, *Breast Cancer Res.* 2004, 6:507-512.
- [24] Jeziorski A., Szawłowski AW. Towpik E., *Chirurgia onkologiczna*, tom3, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009, 811- 909.
- [25] Paluch-Shimon S., Cardoso F. Sessa C. i wsp., Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening, *Annals of Oncology* 2016, 27(5): v103–v110.
- [26] Jassem J., Krzakowski M (red.), *Rak piersi. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego*, *Onkol. Prakt. Klin.* 2018, 4(4): 209-260.
- [27] Pogoda K., Lemańska I., Niwińska A. i wsp., Uzupełniająca chemioterapia u chorych na niezaawansowanego raka piersi - obecny stan wiedzy, *Onkologia w praktyce klinicznej* 2014, 10(2): 89-102.
- [28] Slamon D., Overall survival(OS) results of the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL)+ ribociclib, *Annals of Oncology* 2019, 30(5).
- [29] Sledge G., Monarch 2: overall survival of abemaciclib plus fulvestrant in patients with HR+, HER2- advanced breast cancer, *Annals of Oncology* 2019, 30(5).
- [30] Sledge GW., Toi M., Neven P. i wsp., MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced cancer who had progressed while receiving endocrine therapy, *JCO* 2017, 35: 2875-2884, 35 2017.
- [31] Turner N., Slamon D., Ro J. i wsp., Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer, *N Engl J Med.* 2018, 379: 1926-1936.
- [32] World Health Organization, Obesity and overweight. Fact Sheets No 311, <http://who.int>, dostęp sierpień 2018.



- [33] World Health Organization, [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight), dostęp sierpień 2018 .
- [34] Główny Urząd Statystyczny, Zdrowie i zachowanie zdrowotne mieszkańców Polski w świetle Europejskiego Ankietowego Badania Zdrowia (EHIS) 2014 r., Warszawa 2015.
- [35] World Health Organization, Body mass index – BMI, <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>, dostęp sierpień 2018.
- [36] World Health Organization, Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 8-11 December 2008.
- [37] Wąsowski M., Walicka M., Marcinkowska-Suchowierska E., Otyłość-definicja, epidemiologia, patogeneza, *Postępy Nauk Medycznych* 2013, 26(4): 301-306.
- [38] Kłósiewicz-Latoszek L., Otyłość jako problem społeczny, zdrowotny i leczniczy, *Probl Hig Epidemiol* 2010, 91(3): 339-343.
- [39] International Agency for Research on Cancer 2016 2016, <https://www.iarc.fr>, dostęp sierpień 2018.
- [40] Lauby-Secretan B., Scoccianti C. Loomis D. i wsp., Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group, *N Engl J Med* 2016, 375: 794-798.
- [41] Ligibel JA., Alfano CM., Courneya KS. I wsp., American society of clinical oncology position statement on obesity and cancer, *J Clin Oncol.* 2014, 32:3569-3574.
- [42] Mullen JT., Davenport DL., Hutter MM. i wsp., Impact of body mass index on perioperative outcomes in patients undergoing major intra-abdominal cancer surgery, *Ann Surg Oncol.* 2008, 15:2164–2172.
- [43] Wu X., Wu WG., Li ML., Impact of being overweight on the surgical outcomes of patients with gastric cancer: A meta-analysis, *World J Gastroenterol.* 2013, 19:4596–4606, 19 2013.

- [44] Kłęk S., Jankowski M., Kruszewski WJ. i wsp., Standardy leczenia żywieniowego w onkologii, *Onkologia w praktyce klinicznej* 2015, 1(1):19-36.
- [45] Arends J., Bachmann P. Baracos V. i wsp., ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients, *Clinical Nutrition* 2017, 36(1): 11-48.
- [46] Węgielska I., Słaba W., Suliburska J., Terapia dietą i leczenie farmakologiczne otyłości w aspekcie problemu niedożywienia osób otyłych, *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011, 2(4):239-244.
- [47] Lovegrove AJ. (red.), *Nutrition Research Methodologies*, John Wiley & Sons 2017.
- [48] Maciejewska-Cebulak M., Wpływ nadwagi i otyłości na powstawanie nowotworów, *Forum Medycyny Rodzinnej* 2017, 11(2): 73-79.
- [49] Siemińska L., Tkanka tłuszczowa. Patofizjologia, rozmieszczenie, różnice płciowe oraz znaczenie w procesach zapalnych i nowotworowych, *Endokrynologia Polska* 2007, 58(4): 330-243.
- [50] Eliassen AH., Missmer SA., Tworger SS. i wsp., Endogenous steroid hormone concentration and risk of breast cancer: does the association vary by woman's predicted breast cancer risk?, *J. Clin. Oncol* 2006, 24:1823-30.
- [51] Ciok J., Dolna A., Indeks glikemiczny a choroby nowotworowe, *Współczesna Onkologia*, 9(4):183-188.
- [52] National Research Council, *Diet, Nutrition, and Cancer*, Washington 1982, National Academies Press.
- [53] Thompson R., *Diet, weight, physical activity and cancer*, World Cancer Research Fund International 2017, <https://www.cancercentrum.se>, dostęp wrzesień 2018.
- [54] Instytut Żywności i Żywienia, <http://www.izz.waw.pl>, dostęp lipiec 2018.
- [55] Davis C., Bryan J., Hodgson J., Definition of the Mediterranean Diet: A Literature Review, *Nutrients* 2015, 7(11):9139-9153.

- [56] Neuhouser ML., Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials, *JAMA Oncol* 2015, 1(5):611-62.
- [57] Chan D., Vieira A., Aune D i wsp., 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.
- [58] Strzelecki A., Ciechanowicz R., Zdrojewski Z., Sarkopenia wieku podeszłego, *Gerontol. Pol.* 2011, 19(3-4):134-145.
- [59] Cruz-Jentoft AJ., Baeyens JP., Bauer JM. i wsp., Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People, *Age Ageing* 2010, 39: 412–423.
- [60] Krzywińska-Siemaszko R., Wieczorkowska-Tobis K., Sarkopenia – w kierunku wystandardyzowanych kryteriów, *Geriatrics* 2012, 6:46-49.
- [61] Dzygadlo B., Lepecka-Klusek C., Pilewski B., Wykorzystanie analizy impedancji bioelektrycznej w profilaktyce i leczeniu nadwagi i otyłości, *Probl Hig Epidemiol* 2012, 93(2):274-280.
- [62] Lewitt A., Mądro E., Krupienicz A., Podstawy teoretyczne i zastosowania analizy impedancji bioelektrycznej (BIA), *Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii* 2007, 3(4):79-84.
- [63] American Society of Hand Therapists, <https://www.asht.org>, dostęp wrzesień 2018.
- [64] George D., Mallery P., 2010 SPSS for Windows Step by Step: A Simple Guide and Reference 17.0 Update, 10th Edition, Pearson, Boston 2010.
- [65] Denmark-Wahnefried W., Campbell K., Hayes S. i wsp., Weight Management and its Role in Breast Cancer Rehabilitation, *Cancer* 2012, 15 (118):8.

- [66] Greeniee H., Crew K., Mata JM i wsp., A pilot randomized controlled trial of commercial diet in exercise weight loss program in minority breast cancer survivors, *Obesity* 2013, 21 (1):65-76.
- [67] „GLOBOCAN 2012; <https://gco.iarc.fr>; dostęp listopad 2019.
- [68] Roila F., Molassiotis A., Herrstedt J. i i wsp., 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy – and radiotherapy - induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients, *Annals of Oncology* 2016, 27(5): v119–v133.
- [69] United States National Library of Medicine, Deksametazon, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5743>, baza PubChem, dostęp: listopad 2019.
- [70] Pabi-Dexamethason. Charakterystyka produktu leczniczego, [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_PabiDexamethason\\_tabl\\_1\\_500.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_PabiDexamethason_tabl_1_500.pdf), dostęp: listopad 2019.
- [71] Nagalski A., Klersztan A., Fizjologia i molekularny mechanizm działania glikokortykoidów, *Postępy Hig Med Dośw* 2010, 64:133-145.
- [72] Jonczyk P., Symptomatologia zespołu Cushinga, *Endokrynol Ped* 2014, 46:41-54.
- [73] World Health Organization, GLOBAL STATUS REPORT on noncommunicable diseases 2014.
- [74] Matulewicz M., Insulinooporność a przewlekła reakcja zapalna, *Postępy Hig Med Dosw* 2016, 70:1245-1257.
- [75] Vigneri R, Goldfine ID., Frititta L., Insulin, insulin receptors, and cancer, *J Endocrinol Invest* 2016, 39:1365–1376.
- [76] National Cancer Institute (NCI), [www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet](http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet), dostęp sierpień 2019.

- [77] Owiecki M., Otyłość epidemią XXI wieku, *Przegląd kardiodiabetologiczny* 2009, 4(1): 36-41.
- [78] Goday A., Barneto I., Garcia-Almeida JM. i wsp., Obesity as a risk factor in cancer: A national consensus of the Spanish Society for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology, *Clin Transl Oncol* 2015, 17:763-771.
- [79] Leitner JW., Kline T., Carel K. i wsp., Hyperinsulinemia potentiates activation of p21Ras by growth factors, *Endocrinology* 1997, 138:2211-2214.
- [80] Draznin B., Mechanism of the mitogenic influence of hyperinsulinemia, *Diabetol Metab Syndr* 2011, 3(1):10.
- [81] Godwin PJ., Ennis M., Pritchard KI. i wsp., Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study, *J Clin Oncol* 2002, 20:42-51.
- [82] Frasca F., Padini G., Sciacca L. i wsp., The role of insulin receptors and IGF-1 receptors in cancer and other diseases, *Arch Physiol Biochem* 2008, 114:23-37.
- [83] Demark-Wahnefried W., Peterson BL., Winer EP. i wsp., Changes in Weight, Body Composition, and Factors Influencing Energy Balance Among Premenopausal Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy, *Journal of Clinical Oncology* 2001, 9(19):2381-2389.
- [84] Freedman RJ., Aziz N., Albanes D. i wsp., Weight and Body Composition Changes during and after Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Cancer, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004, 89(5):2248–2253.
- [85] Demark-Wahnefrieda W., Case LD., Blackwell K. i wsp., Results of a Diet/Exercise Feasibility Trial to Prevent Adverse Body Composition Change in Breast Cancer Patients on Adjuvant Chemotherapy, *Clinical Breast Cancer* 2008, 8(1):70-79.

- [86] Grupa robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ sercowo-naczyniowy, Stanowisko ESC dotyczące toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ sercowo-naczyniowy w 2016 roku, opracowane pod auspicjami Komisji ESC do spraw Wytycznych Postępowania, *Kardiologia Polska* 2016, 74(11):1193-1233.
- [87] Guenancia C., Lefebvre A., Cardinale D. i wsp., Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis, *J Clin Oncol* 2016, 34(26):3157–3165.
- [88] Rachel L., Yung RL., Ligibel JA., Obesity and Breast Cancer: Risk, Outcomes and Future Considerations, *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2016, 14(10): 790-797.
- [89] Maliniak ML., Obesity, physical activity, and breast cancer survival among older breast cancer survivors in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort, *Breast Cancer Res Treat* 2018, 168:133–145.
- [90] Badian M., Niedozżywienie w opiece paliatywnej 2018, *Medycyna Paliatywna* 2018, 10(1):12-18.
- [91] Elizabeth M., Cespedes Feliciano EM., Kroenke CH. i wsp., Postdiagnosis weight change and survival following a diagnosis of early-stage breast cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017, 26(1):44-51.
- [92] Megale Costa LJ., Spotti Varella PC., del Giglio A., Weight changes during chemotherapy for breast cancer, *São Paulo Medical Journal* 2002, 120(4):113-117.
- [93] Playdon MC., Bracken MB., Sanft TB. i wsp., Weight gain after breast cancer diagnosis and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis, *J Natl Cancer Inst* 2015, 107(12):djv275.
- [94] Liu LN., Lin YC., Miaskowski C., Association between changes in body fat and disease progression after breast cancer surgery is moderated by menopausal status, *BMC Cancer*, 17(1):863.

- [95] Schachar SS., Deal AM., Weinberg M. i wsp., Body Composition as a Predictor of Toxicity in Patients Receiving Anthracycline and Taxane-Based Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer, *Clin Cancer Res* 2017, 23(14):3537–3543.
- [96] Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S., Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 2019, 0:1-27.
- [97] <https://kobietawbiegu.pl>, dostęp lipiec 2019.
- [98] <https://thinkpinkpoland.pl/race-for-the-cure-gdansk>, dostęp lipiec 2019.
- [99] Aksglaede L., Juul A., Olsen LW. i wsp., Age at puberty and the emerging obesity epidemic, *PLoS One* 2009, 4(12):e8450.
- [100] Olszewska K., Kliś K., Teul I., Wczesny wiek menarche – związek ze statusem społeczno-ekonomicznym oraz wybranymi czynnikami związanymi ze stanem zdrowia, *Pom J Life Sci* 2015, 61(1):94-98.
- [101] Barkey CS., Willet WC. Frazier AL. i wsp., Prospective study of growth and development in older girls and risk of benign breast disease in young women, *Cancer*, 2011, 117(8):1612-1620.
- [102] Pogoda K., Niwińska A., Jagiełło-Gruszczyńska A., Breast cancer in young women, *Oncol Clin Pract* 2015, 11(5):276-291.
- [103] Chen L., Cook LS., Porter PL. i wsp., Body mass index and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple negative breast cancer, *Breast Cancer Res Treat* 2016, 157(3):545-554.
- [104] de Walden-Gałuszko K., *Psychoonkologia*, Kraków: Biblioteka Psychiatrii Polskiej, 2000.
- [105] Tarah J., Ballinger TL., Reddy A. i wsp., Impact of primary breast cancer therapy on energetic capacity and body composition, *Breast Cancer Research and Treatment* 2018, 172:445-452.

- [106] Scott C., Adams S.C., Segal RJ. i wsp., Impact of resistance and aerobic exercise on sarcopenia and dynapenia in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial, *Breast Cancer Research and Treatment* 2016, 158(3):497-507.
- [107] Dieli-Conwright CM., Courneya KS., Denmark-Wahnefried W. i wsp., Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Metabolic Syndrome, Sarcopenic Obesity, and Circulating Biomarkers in Overweight or Obese Survivors of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial, *Journal of Clinical Oncology* 2018, 36(9):875-883.
- [108] Heinrich KM., Becker C., Carlisle T. i wsp., High-intensity functional training improves functional movement and body composition among cancer survivors: a pilot study, *European Journal of Cancer Care* 2015, 24:812-817.
- [109] Harrigan M., Cartmel B., Loftfield E. i wsp., Randomized Trial Comparing Telephone Versus In-Person Weight Loss Counseling on Body Composition and Circulating Biomarkers in Women Treated for Breast Cancer: The Lifestyle, Exercise, and Nutrition (LEAN) Study, *J Clin Oncol* 2016, 34(7):669-676.
- [110] Chlebowski RT., Aragaki AK., Anderson GL., Low-fat dietary pattern and long-term breast cancer incidence and mortality: The Women's Health Initiative randomized clinical trial, Presented at: ASCO Annual Meeting 2019, Chicago, IL. Abstract 520.



## SPIS TABEL

<b>Tabela 1.</b> Liczba nowych zachorowań i zgonów z powodu raka piersi w 2018 roku w Europie .....	15
<b>Tabela 2.</b> Molekularne podtypy raka piersi .....	22
<b>Tabela 3.</b> Normy zawartości tkanki tłuszczowej u obu płci .....	25
<b>Tabela 4.</b> Dieta, aktywność fizyczna, masa ciała i nowotwory - rekomendacje WRF .....	26
<b>Tabela 5.</b> Dokonywane pomiary oraz liczba osób badanych.....	31
<b>Tabela 6.</b> Podstawowe statystyki opisowe badanych zmiennych ilościowych oraz wieku osób biorących udział w badaniu .....	37
<b>Tabela 7.</b> Zmiana BMI badanej grupy w trakcie obserwacji .....	39
<b>Tabela 8.</b> Zmiana masy tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji .....	41
<b>Tabela 9.</b> Zmiana odsetka tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji.....	42
<b>Tabela 10.</b> Zmiana FFM w trakcie obserwacji.....	44
<b>Tabela 11.</b> Zmiana wartości WHR w trakcie obserwacji .....	46
<b>Tabela 12.</b> Zmiana siły mięśniowej w trakcie obserwacji .....	48
<b>Tabela 13.</b> Zmiana wskaźnika sarkopeniczności w trakcie obserwacji.....	50
<b>Tabela 14.</b> Zmiany BMI w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3 .....	53
<b>Tabela 15.</b> Zmiany masy tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3 .....	56
<b>Tabela 16.</b> Zmiany odsetka tkanki tłuszczowej w podgrupach G1, G2 i G3.....	58
<b>Tabela 17.</b> Zmiany FFM w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3.....	61
<b>Tabela 18.</b> Zmiany wartości WHR w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3 .....	64
<b>Tabela 19.</b> Zmiany siły mięśniowej w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3 .....	67
<b>Tabela 20.</b> Zmiany wartości wskaźnika sarkopeniczności w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3.....	70
<b>Tabela 21.</b> Pogrupowanie pacjentek w zależności od wyniku histopatologicznego .....	72
<b>Tabela 22.</b> Zmiany BMI w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu ....	73
<b>Tabela 23.</b> Zmiany masy tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu.....	76
<b>Tabela 24.</b> Zmiany odsetka tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu.....	79
<b>Tabela 25.</b> Zmiany FFM w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu ....	81
<b>Tabela 26.</b> Zmiany WHR w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu...84	

<b>Tabela 27.</b> Zmiany siły mięśniowej w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu .....	87
<b>Tabela 28.</b> Zmiany wskaźnika sarkopeniczności w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu.....	90
<b>Tabela 29.</b> Współczynniki analizy regresji przewidującej zmianę masy ciała w trakcie leczenia .....	93

## SPIS WYKRESÓW

<b>Wykres 1.</b> BMI badanych osób w trakcie obserwacji .....	40
<b>Wykres 2.</b> Masa tkanki tłuszczowej badanych osób w trakcie obserwacji.....	41
<b>Wykres 3.</b> Odsetek tkanki tłuszczowej badanej grupy w trakcie obserwacji .....	43
<b>Wykres 4.</b> FFM badanych osób w trakcie obserwacji.....	45
<b>Wykres 5.</b> Wartość WHR badanych osób w trakcie obserwacji.....	47
<b>Wykres 6.</b> Siła mięśniowa badanych osób w trakcie obserwacji .....	49
<b>Wykres 7.</b> Wskaźnik sarkopeniczności badanych osób w trakcie obserwacji.....	51
<b>Wykres 8.</b> BMI w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3 .....	54
<b>Wykres 9.</b> Masa tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3.....	57
<b>Wykres 10.</b> Odsetek tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3 ...	59
<b>Wykres 11.</b> FFM w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3 .....	62
<b>Wykres 12.</b> Wartość WHR w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3 .....	65
<b>Wykres 13.</b> Siła mięśniowa w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3 .....	68
<b>Wykres 14.</b> Wartość wskaźnika sarkopeniczności w trakcie obserwacji w podgrupach G1, G2 i G3 .....	71
<b>Wykres 15.</b> BMI w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu.....	74
<b>Wykres 16.</b> Masa tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu .....	77
<b>Wykres 17.</b> Odsetek tkanki tłuszczowej w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu .....	80
<b>Wykres 18.</b> FFM w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu .....	82
<b>Wykres 19.</b> WHR badanych osób w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu .....	85
<b>Wykres 20.</b> Siła mięśniowa w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu .....	88
<b>Wykres 21.</b> Wskaźnik sarkopeniczności w trakcie obserwacji w podgrupach o różnym typie nowotworu .....	91

## SPIS RYSUNKÓW

<b>Rysunek 1.</b> Odsetek i liczba zachorowań na nowotwory w 2018 roku w populacji ogólnoswiatowej, niezależnie od płci i wieku .....	14
<b>Rysunek 2.</b> Przyczyny zgonów nowotworowych w 2018 roku w populacji ogólnoswiatowej niezależnie od płci i wieku.....	14
<b>Rysunek 3.</b> Występowanie raka piersi na świecie.....	15
<b>Rysunek 4.</b> Wzór do obliczenia wskaźnika masy ciała (BMI) .....	23
<b>Rysunek 5.</b> Interpretacja wskaźnika BMI.....	23
<b>Rysunek 6.</b> Liczba chorych biorących udział w poszczególnych pomiarach i przyczyny odmowy .....	29

## ZAŁĄCZNIKI

### 1. Ankieta dotycząca czynników mogących wpływać na masę oraz kompozycję ciała

#### ANKIETA

*Niniejsza ankieta ma na określenie Pani tendencji do nadmiernej masy ciała.*

*Wyniki badań zostaną wykorzystane wyłącznie do pracy doktorskiej.*

*Ankieta jest dobrowolna. Bardzo proszę o szczerą odpowiedź.*

1. Czy w Pani rodzinie są problemy z nadmierną masą ciała?

- a. Tak
- b. Nie

Jeśli zaznaczyła Pani odpowiedź „a. Tak”, proszę podkreślić kogo dotyczy problem nadmiernej masy ciała (*można zaznaczyć więcej niż 1 odpowiedź*): babcia, dziadek, mama, tata, dzieci, dalsi członkowie rodziny

2. Czy jako dziecko miała Pani problem z nadmierną masą ciała?

- a. Tak
- b. Nie

3. Czy Pani masa ciała zmieniała się w ciągu ostatnich 10 lat?

- a. Tak
  - Przytyłam ..... kg
  - Schudłam ..... kg
  - Moja waga wahała się – w pewnych okresach chudłam, w pewnych tyłam
- b. Nie

4. Jeśli zaznaczyła Pani odpowiedź „a. Tak” – czy zmiana masy ciała była związana ze zmianą sposobu żywienia (wprowadzenie diety) lub wprowadzoną aktywnością fizyczną?

- a. Tak
- b. Nie

5. Czy miała Pani menopauzę?
- a. Tak Ile miała Pani lat?
  - b. Nie
6. Czy choruje Pani na (*można zaznaczyć więcej niż 1 odpowiedź*):
- a. nadciśnienie tętnicze
  - b. cukrzyce typu 2.
  - c. podwyższony poziom cholesterolu lub trójglicerydów
  - d. stłuszczenie wątroby
  - e. miażdżycę lub chorobę naczyń wieńcowych
7. Czy przyjmuje Pani leki?
- a. Tak Proszę wymienić:
  - b. Nie
8. Czy uprawia Pani aktywność fizyczną?
- a. Tak, minimum 5 razy w tygodniu
  - b. Tak, minimum 2 – 3 razy w tygodniu
  - c. Czasem, kilka razy w miesiącu
  - d. Nie
9. Czy pije Pani zwykłą wodę w ciągu dnia?
- a. Tak, minimum 1,5 l codziennie
  - b. Tak, 0,5 – 1,5 l codziennie
  - c. Tak, mniej niż 0,5 l codziennie
  - d. Nie lub sporadycznie
10. Ile litrów płynów dziennie Pani pije?
- a. mniej niż 500 ml
  - b. 500 – 1000 ml
  - c. 1000 - 1500 ml
  - d. 1500 ml i więcej

11. Co pije Pani najczęściej? (można zaznaczyć więcej niż 1 odpowiedź)

- a. wodę
- b. wodę smakową
- c. soki owocowe/ warzywne
- d. napoje gazowane
- e. herbatę zieloną
- f. herbatę i kawę

12. Czy słodzi Pani napoje?

- a. nie
- b. tak

13. Czy stosuje Pani specjalną dietę?

- a. Tak
  - i. Jaka?
  - ii. Jak długo?
- b. Nie

## 2. Ankieta dotycząca czynników ryzyka występowania raka piersi i danych socjodemograficznych

### ANKIETA

*Uprzejmie proszę o wypełnienie ankiety. Wyniki ankiety zostaną wykorzystane wyłącznie do pracy doktorskiej. Bardzo proszę o szczerą odpowiedź.*

#### 1. Wykształcenie

- a. podstawowe
- b. średnie
- c. wyższe
- d. zawodowe

#### 2. Stan cywilny

- a. panna
- b. mężatka
- c. separacja
- d. rozwiedziona
- e. wdowa

#### 3. Aktywność zawodowa

- a. pracuję w zawodzie
- b. pracuję nie w zawodzie
- c. emeryt/ rencista
- d. bezrobotna

#### 4. Miejsce zamieszkania

- a. Wieś
- b. Miasto do 100 tys. mieszkańców
- c. Miasto powyżej 100 tys. mieszkańców



5. Czy stosowała Pani antykoncepcję hormonalną dłużej niż pół roku?

a. nie

b. tak

Ile miała Pani lat kiedy zaczęła antykoncepcję?

6. Czy stosowała Pani hormonalną terapię zastępczą?

a. nie

b. tak

przez jaki czas?

7. Ile miała Pani lat przy pierwszym porodzie?

a. poniżej 20

b. 20-35

c. nie dotyczy – *proszę przejść do pytania 9*

8. Czy karmiła Pani piersią?

a. wcale lub krócej niż miesiąc

b. kilka miesięcy

c. ponad pół roku

9. Czy ktoś z Pani rodziny chorował na raka piersi?

a. tak, mama

b. tak, babcia lub siostra

c. tak, w dalszej rodzinie

d. nie

10. Czy ktoś z Pani rodziny chorował na inne nowotwory?

a. nie

b. tak

kto? Mama, tata, babcia, dziadek, siostra, brat

ktoś inny:

Jaki to był nowotwór?

11. Czy pali/ła Pani papierosy?

a. nie

b. tak

Ile lat?

Ile papierosów dziennie?

12. Jak często spożywa Pani alkohol?

a. kilka razy w tygodniu

b. kilka razy w miesiącu

c. rzadziej lub wcale