

Aktywność fizyczna a nowotwory

Physical activity and cancer

dr hab. n. med. Maria Litwiniuk^{1,2}, dr n. med. Izabela Kara³

¹ Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii
Ordynator Oddziału: *dr hab. n. med. Maria Litwiniuk*

² Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Kierownik Kliniki: *prof. dr hab. n. med. Janina Markowska*

³ Zakład Zdrowia Publicznego, Katedra Medycyny Społecznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Kierownik Zakładu: *dr n. med. Tomasz Maksymiuk*



STRESZCZENIE

Dane epidemiologiczne wskazują, że aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko wystąpienia raka piersi i raka jelita grubego. Najprawdopodobniej przyczynia się również do obniżenia ryzyka zachorowania na raka prostaty, trzonu macicy i płuca. Mechanizm tego zjawiska nie został w pełni poznany; uważa się, że może on wiązać się z oddziaływaniem immunologicznym (wzrost liczby i aktywności makrofagów i limfocytów NK), wpływem na metabolizm (obniżenie stężenia insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu), zmniejszeniem stężenia hormonów płciowych (mniejsza synteza, zmniejszenie wrażliwości tkanek na hormony, zwiększenie syntezy globuliny wiążącej hormony płciowe) i z wpływem na procesy zapalne (zmniejszenie stężenia TNF- α , IL-6 i CRP). W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia wskazujące, że regularna aktywność fizyczna po leczeniu raka piersi i raka jelita grubego zmniejsza ryzyko nawrotu choroby i wydłuża przeżycie (zmniejsza ryzyko zgonu o 40–50%). Powinno się więc zachęcać pacjentów do zwiększenia aktywności fizycznej. Według zaleceń ASC (American Cancer Society) najbardziej korzystna jest aktywność o umiarkowanym natężeniu, trwająca co najmniej 30 min (a najlepiej 45–60 min) i powtarzana przynajmniej przez 5 dni w tygodniu.

SŁOWA KLUCZOWE: aktywność fizyczna, nowotwory, prewencja, leczenie, mechanizmy

ABSTRACT

Physical activity has been shown to decrease the incidence of breast and colon cancers and most likely of cancers of the prostate, endometrium and lung. The mechanism of this effect is very complex and not completely understood. Physical activity has an impact on the immune system (increased number of natural killer (NK) cells and cytotoxic T cells), may reduce inflammation (significantly decreased plasma TNF- α , IL-6, and CRP), has effects on sex hormones (decreased bioavailability of estrogens and increased concentration of sex hormone-binding globulin) and influences insulin metabolism.

Recent publications have shown that physical activity after cancer diagnosis and treatment is associated with reduced risk of breast and colon cancer recurrence and increases the survival rates (40% to 50% lower risk of cancer death). It is therefore important to encourage patients to physical activity. American Cancer Society has given recommendation for moderate exercise for at least 30, or better 45–60 min, on at least 5 days per week.

KEY WORDS: physical activity, cancer, prevention, therapy, mechanisms

W latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku raport Marca Lalonde'a, znany również pod nazwą „Koncepcji pól zdrowia”, wskazał determinanty zdrowia jednostkowego i populacyjnego. Na podstawie przeprowadzonych badań autor raportu wraz ze swoim zespołem udowodnił, że w ponad 50% za nasze zdrowie odpowiada styl życia, a więc dokonywane wybory. Jednym z ważnych elementów naszego życia jest bez wątpienia aktywność fizyczna (AF). Jej znaczenie jest znane od dawna – już około 2000 r. p.n.e. w starożytnych Chinach organizowano zbiorowe ćwiczenia fizyczne służące utrzymaniu zdrowia. Wielośrodkowe badania epidemiologiczne prowadzone współcześnie sprecyzowały zgodnie z zasadami EBM (*evidence-based medicine*) rolę wysiłku fizycznego podejmowanego systematycznie dla zapobieżenia chorobom układu sercowo-naczyniowego, niektórym chorobom nowotworowym, chorobom układu ruchu i chorobom metabolicznym, zwłaszcza cukrzycy typu 2. Znana jest też rola aktywności fizycznej w redukcji umieralności ogólnej. Wykazano, że aktywność fizyczna powodująca wydatek energetyczny powyżej 4200 kJ/tydzień, tj. powyżej 1000 kcal/tydzień, wiąże się z 30-proc. redukcją umieralności ogólnej [1]. W onkologii do niedawna badano rolę aktywności fizycznej tylko w aspekcie epidemiologicznym – wiadomo, że zmniejsza ona ryzyko wystąpienia niektórych nowotworów. Ostatnio jednak pojawiły się doniesienia wskazujące, że aktywność fizyczna jest ważna nie tylko w prewencji, ale również w przypadku zachorowania na nowotwór, może bowiem zmniejszyć ryzyko nawrotu choroby, poprawić tolerancję leczenia i jakość życia w terminalnej fazie choroby.

ROLA AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ W ZMNIEJSZANIU RYZYKA WYSTĄPIENIA NOWOTWORÓW

Jednoznacznie udowodniono związek aktywności fizycznej z ryzykiem wystąpienia raka piersi, jelita grubego i raka błony śluzowej macicy. Najprawdopodobniej przyczynia się ona również do obniżenia ryzyka zachorowania na raka prostaty i płuca.

Najwięcej badań dotyczy jednak raka piersi. W przeprowadzonej metaanalizie w 47 spośród 62 badań stwierdzono, że aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko raka piersi o 25–30% u kobiet w wieku przed- i pomenopauzalnym [2]. W jednym z nich obserwowano 110 509 kobiet w wieku 20–75 lat i stwierdzono wyraźny wpływ aktywności fizycznej na ryzyko zachorowania na raka piersi. Kobiety, które były aktywne fizycznie przez 5 i więcej godzin w tygodniu, miały

mniej ryzyko zachorowania zarówno na inwazyjnego raka piersi (RR = 0,80; 95% CI: 0,60–0,94; p = 0,002), jak i na raka przedinwazyjnego (in situ) (RR = 0,69; 95% CI: 0,48–0,98; p = 0,004). Co ciekawe, to ochronne działanie dotyczyło przede wszystkim raków bez ekspresji receptorów estrogenowych [3].

Udowodniono również związek aktywności fizycznej z występowaniem raka jelita grubego. Większość badań potwierdziła ochronną rolę AF, która, jeśli jest regularna, zmniejsza ryzyko występowania tego nowotworu o 40–50% [4]. W przypadku raka endometrium udowodniono 20–30-proc. redukcję zapadalności u kobiet aktywnych fizycznie, co prawdopodobnie związane jest z hormonalną etiologią tego nowotworu.

Mniej jasny jest związek aktywności fizycznej z ryzykiem wystąpienia innych nowotworów. W przypadku raka płuca opublikowano niedawno wyniki badania, które wskazują na istnienie takiej zależności. Stwierdzono, że aktywność rekreacyjna zmniejsza zapadalność o 20–50% u mężczyzn i o 20–30% u kobiet [5]. Wyniki wcześniejszych badań nie są jednak jednoznaczne. Prospektywne badanie EPIC NORFOLK nie udowodniło natomiast związku między aktywnością fizyczną a ryzykiem rozwoju raka trzustki w populacji brytyjskiej [6].

POTENCJALNE MECHANIZMY ODPOWIEDZIALNE ZA ZWIĄZEK AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ Z RYZYKIEM WYSTĄPIENIA NOWOTWORÓW

Wpływ aktywności fizycznej na organizm jest wielokierunkowy i często trudne lub wręcz niemożliwe jest wyodrębnienie poszczególnych czynników spośród przenikających się procesów (na przykład związek AF z otyłością). Jednak niektóre aspekty tych zależności zostały wyjaśnione.

1. Aktywność fizyczna wpływa na układ immunologiczny. Wysiłek i ćwiczenia fizyczne powodują uwolnienie katecholamin i kortyzolu. To z kolei powoduje wzrost liczby niektórych komórek układu immunologicznego i zmiany w układzie humoralnym. Udowodniono, że po wysiłku fizycznym katecholaminy mogą zwiększyć liczbę komórek NK (*natural killer*) o 150–300% i cytotoksycznych limfocytów T o 50–100% [7]. Komórki NK i T to limfocyty pełniące funkcje cytotoksyczne i immunoregulatorowe. Stanowią pierwszą linię obrony przed patogenami i własnymi komórkami, które uległy przemianie nowotworowej.

2. Możliwe są oddziaływania związane z procesem zapalnym. Udowodniono, że aktywność fizyczna i dieta śródziemnomorska obniżają stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*). CRP należy do grupy tak zwanych białek ostrej fazy, bierze ono udział w odpowiedzi immunologicznej i pojawia się we krwi w zwiększonym stężeniu w odpowiedzi na czynniki zakaźne i zapalne. Jego obecność ułatwia wiązanie dopełniacza (a tym samym fagocytozę) i moduluje funkcje granulocytów i monocytów. Utrzymujące się długo podwyższone stężenie CRP świadczy o przewlekłym zapaleniu. Wiadomo jednocześnie, że czynniki zapalne obecne w mikrośrodkowisku guza ułatwiają proliferację i migrację komórek nowotworowych oraz promują angiogenezę. Wykazano, że podwyższone stężenie CRP u osób zdrowych zwiększa ryzyko raka płuca, nerki, jelita grubego i skóry [8]. U pacjentek z rakiem piersi podwyższone stężenie CRP w chwili diagnozy wiązało się z gorszym przeżyciem całkowitym [9]. Badano również wiele innych cytokin związanych z procesami zapalnymi (między innymi adiponektynę, interleukinę 6, TNF- α (*tumor necrosis factor α* , czynnik martwicy guza α). Adiponektyna została po raz pierwszy opisana dopiero w 1995 r. Jest produkowana przez komórki tłuszczowe, jej stężenie jest jednak odwrotnie skorelowane z ilością tkanki tłuszczowej – utrata tkanki tłuszczowej prowadzi do wzrostu stężenia adiponektyny. Obok funkcji ściśle metabolicznych pełni szereg innych funkcji: działa przeciwzapalnie, antymitotycznie, hamuje angiogenezę. W liniach komórkowych raka piersi hamuje proliferację [10]. Z onkologicznego punktu widzenia pożądane jest więc wysokie stężenie adiponektyny, czemu pośrednio sprzyja aktywność fizyczna. Ekspresja genów i wydzielanie przez komórki tłuszczowe adiponektyny są regulowane między innymi przez TNF- α i interleukinę 6 (IL-6). TNF- α jest głównym regulatorem syntezy IL-6, stymuluje syntezę estrogenów, indukuje oporność na insulinę. Może uszkadzać DNA, hamuje apoptozę i ułatwia inwazję nowotworu. Utrata tkanki tłuszczowej obniża stężenie TNF- α i IL-6, a tym samym zwiększa stężenie adiponektyny [11]. Regularna, długotrwała aktywność fizyczna może jednak obniżyć stężenie TNF- α i IL-6 niezależnie od utraty tkanki tłuszczowej. Mechanizm tego działania nie został w pełni wyjaśniony. W interesującym badaniu jednej grupie kobiet zalecono tylko 6-miesięczną dietę, a drugiej grupie dodatkowo polecono zwiększenie aktywności fizycznej. W grupie kobiet ćwiczących stwierdzono znamienne spadki stężenia cytokin zapalnych (TNF- α , IL-6, CRP) w surowicy. Efektu tego nie obserwowano w grupie stosującej wyłącznie dietę, chociaż w obu grupach ubytek masy ciała był podobny [12]. Chociaż wyniki badań bezpośrednich zależności między stężeniem w surowicy TNF- α , IL-6 i adiponektyny a aktywnością fizyczną i ryzykiem wystąpienia nowotworu nie są jednoznaczne, to jednak większość innych badań wskazuje, że umiarkowana i regularna aktywność fizyczna reguluje równowagę między cytokinami działającymi prozapalnie a działającymi antyzapalnie. Nadmierny wysiłek fizyczny może jednak wywołać przejściowe nasilenie procesów zapalnych [13].
3. Zmniejszenie stężenia hormonów płciowych. Wydaje się, że w przypadku raka piersi główny mechanizm odpowiedzialny za korzystny efekt aktywności fizycznej to obniżenie stężenia hormonów płciowych w surowicy. Estrogeny działają na gruczoł piersiowy mitogennie, stymulują proliferację komórek zarówno przy udziale receptorów estrogenowych, jak i bezpośrednio, przez pobudzanie wewnątrzkomórkowych dróg przekazywania sygnałów [14]. Aktywność fizyczna obniża stężenie hormonów płciowych i powoduje wzrost stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*), co wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zachorowania na raka piersi [15]. Zjawisko to potwierdziło badanie *Alberta Physical Activity and Breast Cancer Prevention Trial*, w którym obserwacją objęto 320 kobiet w wieku od 50 do 74 lat prowadzących siedzący tryb życia. Zostały one losowo podzielone na dwie grupy. Jedna prowadziła dotychczasowy tryb życia, drugą objęto programem umiarkowanych ćwiczeń aerobowych. U objętych programem trzykrotnie zbadano stężenie hormonów płciowych i globuliny wiążącej hormony płciowe: w momencie rozpoczęcia badania, po 6 i po 12 miesiącach. Wyniki pokazały jednoznacznie, że kobiety w wieku pomenopauzalnym, dotąd bierne fizycznie, powinny rozpocząć regularną aktywność fizyczną (od umiarkowanej do intensywnej), ponieważ prowadzi ona do korzystnych zmian stężenia hormonów płciowych i globuliny wiążącej, a w konsekwencji zmniejsza ryzyko wystąpienia raka piersi w okresie pomenopauzalnym [16]. Aktywność fizyczna może również obniżyć stężenie testosteronu, głównie przez redukcję tkanki tłuszczowej i wzrost stężenia SHBG. Doniesienia na ten temat są jednak niejednoznaczne [17].
4. Inny potencjalny mechanizm wiąże się z otyłością, którą aktywność fizyczna może zmniejszyć. Od dawna wiado-

mo, że otyłość i zespół metaboliczny zwiększają ryzyko wystąpienia raka jelita grubego, pęcherzyka żółciowego oraz nowotworów hormonozależnych: raka piersi, endometrium, jajnika, gruczołu krokowego i tarczycy. Główną rolę odgrywa w tym procesie insulina i insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1). Hiperinsulinemia powoduje obniżenie stężenia SHBG, a tym samym zwiększa biodostępność działających kancerogennie hormonów płciowych. W liniach komórkowych raka piersi insulina ma bezpośrednie działanie mitogenne i synergistyczne z estrogenami. Aktywność fizyczna może zwiększyć wrażliwość tkanek na działanie insuliny, zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 (najprawdopodobniej w mechanizmie redukcji tkanki tłuszczowej), zwiększa masę mięśniową i transport glukozy do mięśni. Wszystkie te procesy chronią przed wystąpieniem hiperinsulinemii i insulinooporności, które związane są z nadmierną produkcją leptyny, IL-6, TNF- α i z obniżeniem stężenia adiponektyny [18]. Te wzajemne powiązania powodują, że nie można rozpatrywać poszczególnych czynników oddzielnie. Ważne jest jednak, że aktywność fizyczna wpływa na większość z nich. Na powiązanie otyłości i cukrzycy z ryzykiem raka piersi zwraca uwagę metaanaliza, w której stwierdzono 16-proc. wzrost ryzyka raka piersi u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 [19].

5. W przypadku raka jelita grubego możliwy jest udział również innego mechanizmu – aktywność fizyczna poprawia perystaltykę jelit i przyspiesza pasaż jelitowy, a tym samym zmniejsza ekspozycję na kancerogeny zawarte w pokarmach.

AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA A RYZYKO NAWROTU CHOROBY

W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia, które zmieniają sposób postrzegania roli aktywności fizycznej w onkologii. Udowodniono bowiem, że regularna aktywność fizyczna po leczeniu raka piersi i raka jelita grubego zmniejsza ryzyko nawrotu choroby i że najprawdopodobniej dotyczy to również niektórych innych nowotworów, na przykład raka prostaty. Tak więc przez modyfikację stylu życia, odpowiednią dietę i aktywność fizyczną można poprawić wyniki leczenia nowotworu. Jest to najlepiej udokumentowane w raku piersi. Badania prospektywne pozwoliły na ustalenie, że właściwa aktywność fizyczna jako element stylu życia kobiet po diagnozie raka piersi obniża o 20–50% ryzyko zgonu z jego przyczyny (wyniki te odznaczają się wysoką istotnością statystyczną) [20].

Badanie HEAL (*Health, Eating, Activity, and Lifestyle Study*) udowodniło związek między umieralnością a aktywnością fizyczną przed diagnozą raka piersi i po niej. Analizowano okres od roku przed rozpoznaniem choroby nowotworowej do 2 lat po przebytych leczeniu, na podstawie pytań o 20 odmiennych typów aktywności fizycznej i przeciętny czas ich trwania, zadawanych 1183 kobietom objętym badaniem. Metoda ta pozwoliła na precyzyjny podział badanych na bierne fizycznie, nieco aktywniejsze oraz aktywne w zalecanym stopniu. Badanie to pokazało, że w porównaniu z biernymi fizycznie w okresie przed diagnozą raka piersi i po diagnozie, u kobiet, które zintensyfikowały aktywność fizyczną po rozpoznaniu choroby, ryzyko zgonu było o 45% mniejsze. Natomiast kobiety, które ograniczyły aktywność fizyczną po diagnozie raka piersi, miały prawie czterokrotnie większe ryzyko zgonu (HR = 3,95; 95% CI: 1,45–10,5) [21]. Interesujące wydają się rezultaty badań dotyczących intensywności aktywności fizycznej (od ćwiczeń o znacznej intensywności aż do ćwiczeń o charakterze rekreacyjnym), w których wykazano silniejszy związek z długością przeżycia po diagnozie raka piersi w przypadku aktywności rekreacyjnej [22].

Podobne zależności występują w przypadku raka jelita grubego. W badaniu MCCS (*Melbourne Collaborative Cohort Study*) obserwacją objęto 526 osób z rakiem jelita grubego. Wnioski płynące z tego badania pozwoliły na wskazanie, że pięcioletni okres przeżycia po diagnozie był większy u osób ćwiczących w stosunku do osób nieaktywnych fizycznie (71% vs 57%). U osób w II i III stopniu klinicznego zaawansowania choroby w momencie diagnozy stwierdzono 39-proc. redukcję umieralności ogólnej i 51-proc. redukcję umieralności z powodu choroby podstawowej jako efekt systematycznej aktywności fizycznej. W badaniu tym ustalono jednoznacznie, że w objętej obserwacją populacji zdecydowanie mniejsze ryzyko rozwoju nowotworu miały osoby regularnie ćwiczące. Tak silnej zależności nie stwierdzono w przypadku raka odbytu [23].

Zupełnie innym aspektem postrzegania korzyści płynących ze zwiększenia aktywności fizycznej przez chorych na nowotwory jest jej wpływ na sferę psychiczno-emocjonalną. Powszechnie znana jest rola aktywności fizycznej w walce z depresją, w umacnianiu wiary człowieka we własne możliwości czy kształtowaniu poczucia bezpieczeństwa. Badania dotyczące tego aspektu prowadzone wśród pacjentów z chorobą nowotworową pokazały rolę wzajemnego wsparcia u osób aktywnych fizycznie i oczekiwanie wsparcia ze strony najbliższych w dokonywaniu zmian stylu życia przez chorych [24].

ROLA AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ W ZAAWANSOWANEJ CHOROBI

Aktywność fizyczna jest ważna również w chorobie zaawansowanej. Może wpłynąć na poprawę samopoczucia zarówno fizycznego, jak i psychicznego, ułatwia zasypianie, zwiększa mobilność i samodzielność. Zmniejsza przewlekłe zmęczenie często obserwowane u pacjentów w trakcie i po zakończeniu leczenia [25].

ZALECENIA DOTYCZĄCE AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ I OGRANICZENIA JEJ STOSOWANIA

Według zaleceń ASC (American Cancer Society) najbardziej korzystna jest aktywność o umiarkowanym natężeniu, trwająca co najmniej 30 min (a najlepiej 45–60 min) i powtarzana przynajmniej przez 5 dni w tygodniu [26]. Jest to spójne z zaleceniami międzynarodowych towarzystw kardiologicznych dotyczącymi prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego.

Niekiedy jednak brak aktywności fizycznej może wynikać z ograniczeń fizycznych będących następstwem przebytego leczenia onkologicznego. Agresywne leczenie chirurgiczne, chemioterapia i radioterapia umożliwiają wyleczenie, często jednak kosztem różnych uszkodzeń narządowych, które

nawet po wielu latach mogą ograniczać nie tylko aktywność fizyczną, ale również codzienne funkcjonowanie. W jednym z badań udowodniono, że problem ten występuje aż u 30% pacjentów [27]. Po leczeniu onkologicznym konieczna jest więc wczesna i właściwa rehabilitacja. Czasami brak aktywności fizycznej jest uwarunkowany społecznie. Z badań przeprowadzonych w Polsce w ramach programu CINDI – WHO (*Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention Programme*) wynika, że w naszym kraju odsetek osób dorosłych, których aktywność fizyczna jest zadowalająca, nie przekracza 15%, a prowadzone w Europie międzynarodowe badania porównawcze wykazały, że społeczności Polski i Portugalii są najmniej aktywne fizycznie spośród społeczności europejskich [28].

PODSUMOWANIE

Regularna aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko wystąpienia niektórych nowotworów. W przypadku raka piersi i jelita grubego zmniejsza również ryzyko nawrotu choroby i wydłuża przeżycie. Aktywność fizyczna jest ważna również w zaawansowanej chorobie, może wpłynąć na poprawę samopoczucia fizycznego i psychicznego. Onkolodzy i inni pracownicy medyczni powinni więc zachęcać pacjentów do odpowiedniej aktywności fizycznej na każdym etapie choroby.

Piśmiennictwo

1. Lee I.M., Skerrett P.J.: Physical activity and all – cause mortality: What is the dose – response relation? *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001; 33: 459-471.
2. Friedenreich C.M., Cust A.E.: 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.
3. Dallal C.M., Sullivan-Halley J., Ross R.K. et al.: Long-term recreational physical activity and risk of invasive and in situ breast cancer: the California Teachers study. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 408-415.
4. Friedenreich C.M., Orenstein M.R.: Physical activity and cancer prevention: Etiologic evidence and biological mechanisms. *J. Nutr.* 2002; 132(11): 3456S-3464S.
5. Emaus A., Thune I.: Physical activity and lung cancer prevention. *Recent Results Cancer Res.* 2011; 186: 101-133.
6. Banim P.J.R., Luben R., Khaw K.T.: Physical activity and the risk of developing pancreatic cancer – data from a UK prospective study (EPIC NORFOLK). *Gut* 2011; 60: A78.
7. Nieman D.C.: Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1994; 26: 128-139.
8. Allin K.H., Nordestgaard B.G.: Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2011; 48(4): 155-70.
9. Pierce B.L., Ballard-Barbash R., Bernstein L. et al.: Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3437-44.
10. Arditi J.D., Venihaki M., Karalis K.P. et al.: Antiproliferative effect of adiponectin on MCF7 breast cancer cells: a potential hormonal link between obesity and cancer. *Horm. Metab. Res.* 2007; 39(1): 9-13.
11. Nicklas B.J., You T., Pahor M.: Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. *CMAJ* 2005; 172: 1199-1209.
12. You T., Berman D.M., Ryan A.S. et al.: Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 1739-46.
13. Neilson H.K., Friedenreich Ch.M., Brockton N.T. et al.: Physical activity and postmenopausal breast cancer: Proposed biologic mechanisms and areas for future research. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009; 18(1): 12-27.
14. Eliassen A.H., Missmer S.A., Tworoger S.S. et al.: Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer: does the association vary by a woman's predicted breast cancer risk? *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1823-30.

15. Key T., Appleby P., Barnes I. et al.: Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: Reanalysis of nine prospective studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 606-616.
16. Friedenreich C.M., Woolcott C.G., McTiernan A. et al.: Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: Sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1458-1466.
17. Kaaks R., Rinaldi S., Key T.J. et al.: Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr. Relat. Cancer* 2005; 12: 1071-82.
18. Vona-Davis L., Howard-McNatt M., Rose D.P.: Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes. Rev.* 2007; 8(5): 395-408.
19. Larsson S.C., Mantzoros C.S., Wolk A.: Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int. J. Cancer* 2007; 121(4): 856-62.
20. Holmes M.D., Chen W.Y., Feskanich D. et al.: Physical activity and survival after Breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005; 293(20): 2479-86.
21. Irwin M.L., Wilder Smith A., McTiernan A. et al.: Influence of pre-and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: The Health, Eating, Activity, and Lifestyle Study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(24): 3958-64.
22. Holic C.N., Newcomb P.A., Trentham-Dietz A.: Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17: 379-86.
23. Haydon A.M.M., MacInnis R.J., English D.R. et al.: Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. *Gut* 2006; 55: 62-67.
24. Philips S.M., McAuley E.: Social cognitive influence on physical activity participation in long-term breast cancer survivors. *Psychooncology* 2012 [online: doi: 10.1002/pon.3074].
25. Donnelly C.M., Blaney J.M., Lowe-Strong A. et al.: A randomised controlled trial testing the feasibility and efficacy of a physical activity behavioural change intervention in managing fatigue with gynaecological cancer survivors. *Gynecol. Oncol.* 2011; 122: 618-624.
26. Brown J.K., Byers T., Doyle C. et al.: Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society Guide for informed choices. *CA Cancer J. Clin.* 2003; 53: 268-291.
27. Ness K.K., Wall M.M., Oakes J.M. et al.: Physical performance limitations and participation restrictions among cancer survivors: a population-based study. *Ann. Epidemiol.* 2006; 16(3): 197-205.
28. Drygas W., Skiba A., Bielecki W.: Ocena aktywności fizycznej mieszkańców sześciu krajów europejskich. Projekt „Bridging East-West Health Gap”. *Med. Sport* 2002; 18(5): 169-174.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Maria Litwiniuk
Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15, 61-866 Poznań
tel.: (61) 885-06-19
e-mail: maria@litwiniuk.net