

## Rola wysiłku fizycznego w rozwoju raka piersi

The role of physical exercise in the development of breast cancer

Nr DOI: 10.15.15/physio-2015-0014

Agata Adasik

Wydział Fizjoterapii, Akademia Wychowania Fizycznego, Wrocław  
Faculty of Physiotherapy, Physical Education Academy, Wrocław

### Streszczenie

Rak piersi jest jednym z najczęściej występujących typów nowotworów wśród kobiet na całym świecie. Wyniki badań epidemiologicznych i eksperymentalnych potwierdzają korzystny wpływ wysiłku fizycznego zarówno u pacjentów, u których stwierdzono cofnięcie się choroby, jak i u tych, którzy są w trakcie leczenia. Naukowcy wskazują na to, że regularny wysiłek fizyczny wykonywany 3-5 razy w tygodniu na poziomie 20-40 METs zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi. Dowody naukowe sugerują, że trening aerobowy może być bezpieczny i skuteczny nawet podczas leczenia onkologicznego, na które w zależności od stopnia zaawansowania choroby może składać się leczenie operacyjne połączone z chemioterapią, radioterapią czy hormonoterapią. Ponadto znacząco oddziałuje na poprawę funkcji układu krążeniowo-oddechowego, zmniejsza poziom zmęczenia i poprawia jakość życia pacjentów zmagających się z chorobą. Istnieje wiele przypuszczeń dotyczących mechanizmów, które wywołują trening tlenowy. Mimo wielu badań, które na przestrzeni lat powstały na ten temat, nadal nie znamy jednoznacznej odpowiedzi na to, w jaki sposób aktywność fizyczna wpływa na zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi. Do najczęściej wymienianych biologicznych mechanizmów należy wpływ estrogenów, hormonów metabolicznych, czynnika wzrostu, markerów zapalnych, odpowiedzi ze strony układu immunologicznego, insulinooporności oraz stresu oksydacyjnego. Wiele badań związanych z procesem karcynogenezy prowadzonych jest w warunkach laboratoryjnych, na zwierzętach. Ze względu na wykorzystanie różnych eksperymentalnych modeli wyniki tych badań są często niejednoznaczne. Mimo to naukowcy upatrują ogromny potencjał w tego rodzaju doświadczeniach, ponieważ już teraz część z nich dowodzi nie tylko ochronnego działania wysiłku fizycznego na pojawienie się raka piersi, ale również pozwala lepiej poznać procesy, dzięki którym ryzyko to maleje. Rezultaty tego rodzaju badań być może w przyszłości pozwolą, aby aktywność fizyczna stała się częścią terapii przeciwnowotworowej.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, aktywność fizyczna, model eksperymentalny

### Abstract

Breast cancer is one of the most common types of cancer among women worldwide. Epidemiological and experimental studies confirm the beneficial effects of physical exercise both in patients who have suffered a relapse and in those who are in the course of a treatment. Researchers suggest that regular physical effort performed 3-5 times a week at 20-40 MET reduces the risk of development of breast cancer. Scientific evidence suggests that aerobic training can be safe and effective even during the oncological treatment, which, depending on the stage of the disease, may consist of surgical treatment combined with chemotherapy, radiotherapy or hormone therapy. In addition, it significantly improves the function of the circulatory and respiratory systems, reduces fatigue and improves the quality of life of patients struggling with the disease. There are many theories on the mechanisms that are triggered by aerobic workout. Despite the numerous studies on this subject, which have been conducted over the years, we still cannot say how physical activity reduces the risk of development of breast cancer. The most frequently mentioned biological mechanisms include the influence of oestrogen, metabolic hormones, growth factor, inflammatory markers, response from the immune system, insulin resistance and oxidative stress. Many studies into the process of carcinogenesis are carried out in laboratory conditions on animals. Due to application of different experimental models, the results of such studies are often ambiguous. Nevertheless, scientists see a huge potential in this kind of experiments, because some of them have already attested to the protective effects of physical exercise against the appearance of breast cancer, but also they have increased our understanding of the processes through which this risk is reduced. Perhaps, in the future physical activity will become a part of a cancer treatment thanks to the results of such studies.

**Keywords:** breast cancer, physical exercise, experimental model

## Wprowadzenie

Rak piersi jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów na całym świecie. Biorąc pod uwagę wszystkie typy nowotworów, jest on najczęstszą przyczyną śmierci wśród kobiet. Zachorowalność na raka piersi dotyczy 23% wszystkich przypadków, a 14% to przypadki śmiertelne [1]. Wczesna wykrywalność oraz wielowymiarowe sposoby leczenia powodują zmniejszanie się liczby zgonów. Efektywna chemioterapia, nowoczesne środki biologiczne oraz terapia hormonalna wspomagają inne sposoby leczenia, takie jak zabiegi chirurgiczne oraz radioterapię [2]. U kobiet, u których zdiagnozowano raka piersi, leczenie onkologiczne przynosi coraz lepsze rezultaty, jednak nadal wywołuje sporo efektów ubocznych. Osłabienie funkcji układu sercowo-naczyniowego, ból, zmniejszenie siły mięśniowej, pogorszenie sprawności fizycznej, a w szczególności dokuczliwe zmęczenie związane z chorobą, to jedynie kilka z wielu skutków ubocznych omawianych terapii [3]. Wyniki badań potwierdzają korzystny wpływ wysiłku fizycznego zarówno u pacjentów będących w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu. Wykazano, że regularna aktywność fizyczna może łagodzić ból, obrzęk limfatyczny, wpływać na skład ciała, gęstość kości, zdrowie psychiczne, a także poprawiać jakość życia pacjentów chorujących na raka piersi [4, 5]. Dotychczasowe dowody wskazują, że trening aerobowy o umiarkowanej i wysokiej intensywności jest bezpieczny nawet podczas tradycyjnego leczenia onkologicznego [6]. Ponadto rezultaty badań prowadzonych na zwierzętach pokazują, że ćwiczenia na ruchomej bieżni oraz obrotowym kole działają hamująco na rozwój sztucznie indukowanego raka piersi [7].

## Wysiłek fizyczny a prewencja pierwotna raka piersi

Choć wyniki badań nie są jednoznaczne, przegląd piśmiennictwa w dużej mierze wskazuje na profilaktyczną rolę wysiłku fizycznego dla raka piersi [8-10]. McTiernan i wsp. [8] określili rolę podejmowanego rekreacyjnego wysiłku fizycznego w przeszłości i w bieżącym czasie u kobiet po menopauzie ( $n = 75,171$ ). Kobiety, które w wieku 35 lat wykonywały wyczerpujący wysiłek fizyczny (powodujący nadmierną potliwość i przyspieszający bicie serca) 3 razy w tygodniu, wykazywały o 14% mniejsze ryzyko zachorowania na raka piersi w stosunku do kobiet, które nie podejmowały żadnej aktywności fizycznej. Ponadto wykazano, że im większy ogólny wydatek energetyczny, tym mniejsze ryzyko zachorowania na raka piersi. Na przykład kobiety, których wysiłek utrzymywał się na poziomie 5,1-10,0 METs na tydzień, wykazywały o 18% mniejsze ryzyko zachorowania w stosunku do kobiet prowadzących sedenteryjny tryb życia. Zwiększenie zaś aktywności fizycznej do poziomu powyżej 40 METs zwiększało działanie protekcyjne do 22% [8]. Eliassen i wsp. [9] przebadali grupę 95,396 kobiet po menopauzie i udokumentowali wystąpienie 4,782 przypadków inwazyjnej postaci raka piersi na przestrzeni 20 lat. Porównali oni kobiety, których wydatek energetyczny związany z wysiłkiem fizycznym w ciągu tygodnia przekraczał 27 METs, z kobietami, których wysiłek w ciągu tygodnia nie sięgał nawet 3 METs. Wyniki tych badań w istotny sposób udowodniły, że kobiety, których wydatek energetyczny kształtował się na wyższym poziomie, wykazywały o 15% mniejsze ryzyko zachorowania na raka piersi [9]. Również wyniki badań prowadzonych przez Kobayashi i wsp. [10] dowodzą, że wśród kobiet po menopauzie, u których aktywność fizyczna w czasie wolnym w ciągu tygodnia była na poziomie  $> 22,9$  METs, a ta związana z pracami domowymi – powyżej 61,1 METs, ryzyko zachorowania było o 40% mniejsze niż u kobiet, u których wydatek energetyczny w ciągu tygodnia był równy 0 METs.

## Introduction

Breast cancer is one of the most frequently diagnosed cancers in the world. Taking into account all types of cancers, breast cancer is the most common cause of death among women. The incidence of breast cancer accounts for 23% of the overall number of cases while cases of patients who did not survive account for 14% [1]. The death rates are decreased through early diagnosis and multidimensional treatment methods. Efficient chemotherapy, advanced biological agents and hormone therapy are a supplement to, e.g. surgical treatment and radiotherapy [2]. The treatment for women diagnosed with breast cancer is more and more effective, but nonetheless, it still has a lot of side effects. Impaired function of the cardiovascular system, pain, decreased muscle strength, compromised physical efficiency and the chronic fatigue associated with the disease, are only some of the numerous side effects of the said treatments [3]. The results of research attest to the beneficial effects of physical exercise in patients who are in the course of or have already completed the administered treatment. It was found that regular physical activity may alleviate pain, lymphoedema, improve the body composition, bone density and mental health as well as the quality of life of patients diagnosed with breast cancer [4, 5]. The hitherto evidence indicates that moderately and highly intense aerobic activity is safe even during traditional cancer treatment [6]. In addition, according to the results of research conducted on animals, exercise based on a moving treadmill and an activity wheel inhibits the development of artificially induced breast cancer [7].

## Physical exercise and primary prevention of breast cancer

Although the results of research are not unequivocal, by reviewing the available literature one can find that physical exercise plays a preventive role in the development of breast cancer [8-10]. McTiernan et al. [8] defined the role of past and present recreational physical activity in women after menopause ( $n=75,171$ ). The women who engaged in strenuous exercise (that induced excessive sweating and elevated heart rate) 3 times per week at the age of 35 had a 14% smaller risk of development of breast cancer compared to women who did not engage in any physical activity. Furthermore, it was found that the higher the general energy expenditure, the smaller the risk of development of breast cancer. For instance, women who engaged in 5.1-10.0 MET activity in a week had an 18% smaller risk of development of the disease compared to women who led a sedentary lifestyle. The increase in MET value up to 40 MET raised the protective effects up to 22% [8]. Eliassen et al. [9] analysed a group of 95,396 women after menopause and recorded 4,782 cases of invasive breast cancer over 20 years. They compared women whose energy expenditures associated with physical exercise exceeded 27 MET per week, against women whose weekly MET activity remained below 3 MET. The results of the research evidenced that women whose energy expenditure was higher had a smaller risk of development of breast cancer by 15% [9]. The results of research conducted by Kobayashi et al. [10] indicate that women after menopause whose weekly physical activity taken in free time accounted for  $> 22.9$  MET and the activity associated with household chores remained above 61.1 MET had a smaller risk of development of the disease by 40% compared to women whose energy expenditure per week equalled 0 MET.

## Wysiłek fizyczny w trakcie leczenia raka piersi

Kobiety, u których wykryto raka piersi, poddawane są kompleksowemu leczeniu onkologicznemu, składającemu się z leczenia chirurgicznego połączonego z radioterapią, chemioterapią i hormonoterapią w zależności od zaawansowania i typu nowotworu [11]. Większość kobiet, rozpoczynając leczenie onkologiczne, rezygnuje z aktywności fizycznej lub utrzymuje ją na niskim poziomie. Obecne dowody naukowe sugerują, że trening aerobowy może być bezpieczny i skuteczny nawet podczas chemioterapii. Hornsby i wsp. [6] wykazali w grupie pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem piersi w trakcie chemioterapii (podanie doxorubicyny wraz z cyklofosfamidem) pozytywną rolę treningu fizycznego. Po pierwsze, stwierdzili, że włączenie do tradycyjnej chemioterapii (opartej na podawaniu pacjentkom antracyklin) treningu aerobowego o wysokiej intensywności jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez osoby poddane leczeniu. Po drugie, stosowanie u pacjentek tylko chemioterapii antracyklinowej wiąże się z wyraźnym obniżeniem funkcji układu krążeniowo-oddechowego. Po trzecie, trening tlenowy nie tylko znosi szkodliwy wpływ chemioterapii na organizm, ale też znacząco poprawia funkcję układu krążeniowo-oddechowego w trakcie terapii neoadjuwantowej. Po czwarte, znacząco poprawiają się pewne zgłaszane przez pacjentów rezultaty (*patient-reported outcomes* – PROs), mierzone według skali FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast). Do rezultatów tych należą: jakość życia, zmęczenie i depresja mierzone zarówno w trakcie leczenia onkologicznego, jak i po jego zakończeniu [6]. Autorzy wielu prowadzonych obecnie przeglądów piśmiennictwa i metaanaliz dochodzą do wniosku, że trening tlenowy jest bezpieczną i skuteczną metodą poprawy funkcji układu krążeniowo-oddechowego – zmniejsza uczucie zmęczenia oraz wpływa na jakości życia pacjentów, którzy są poddawani leczeniu onkologicznemu lub je przeżyli [12, 13]. Schmitz i wsp. [12] w przeprowadzonej metaanalizie przedstawili szereg badań z zakresu wpływu aktywności fizycznej na chorych cierpiących na raka piersi w trakcie leczenia i po jego zakończeniu. Wybrali oni 22 randomizowane próby, w których wykazano bezpieczne i skuteczne oddziaływanie wysiłku fizycznego na osoby, które były w trakcie chemio- lub radioterapii. Ponadto wyniki 10 z tych badań wskazywały na znaczącą poprawę pojemności tlenowej u tych pacjentów, a 5 – na statystycznie istotną poprawę siły mięśniowej. Następnie zbadano wpływ aktywności fizycznej na wymiary ciała, jego skład oraz jakość życia i poziom zmęczenia u pacjentów. W 6 próbach wykazano zmniejszenie masy ciała oraz BMI, a także poprawę składu ciała, w 4 z nich wskazano na poprawę jakości życia u pacjentów poddanych leczeniu onkologicznemu, a w 7 stwierdzono łagodzący wpływ wysiłku fizycznego na zmęczenie. Ponadto rezultaty części badań dowodziły, że wysiłek fizyczny może oddziaływać na funkcje fizyczne, gęstość kości, zakres ruchu w stawie ramiennym, sen oraz poziom hemoglobiny we krwi. Również u chorych po przebytej leczeniu onkologicznym odnotowano pozytywne znaczenie treningu. Spośród 32 badań dotyczących pacjentów po przebytej terapii we wszystkich zaobserwowano poprawę pojemności tlenowej płuc. Ponadto rezultaty części z nich wskazywały na poprawę siły mięśniowej i ich elastyczności, wymiarów i składu ciała oraz jakości życia [12]. Aktywność fizyczna odgrywa także istotną rolę u kobiet poddanych wyłącznie leczeniu miejscowemu. Stan i wsp. [14] wykazali u kobiet po mastektomii, które przez 12 tygodni wykonywały specjalnie opracowany program ćwiczeń oparty na metodzie Pilatesa, istotną poprawę ruchu odwodzenia w stawie ramiennym. Do podobnych wniosków doszli Sandel i wsp. U kobiet po operacji zastosowali oni choreoterapię. Podczas tego doświadczenia kobiety również zostały

## Physical exercise in the course of breast cancer treatment

Women diagnosed with breast cancer are administered complex oncological treatment composed of surgical treatment combined with radiotherapy, chemotherapy and hormone therapy, depending on the stage and type of cancer [11]. The majority of women who enter into cancer treatment give up physical activity or perform only light intensity activities. The evidence available today suggests that aerobic training might be safe and effective even during chemotherapy. Hornsby et al. [6] proved the beneficial effects of physical exercise on a group of patients diagnosed with breast cancer who were in the course of chemotherapy (doxorubicin and cyclophosphamide). First of all, they found that it is safe and tolerated well by the patients to include high intensity aerobic training in traditional chemotherapy (based on anthracycline). Secondly, the application of solely anthracycline-based chemotherapy clearly impairs the function of the circulatory and respiratory systems. Thirdly, aerobic training eliminates the negative effects of chemotherapy on the body and improves the function of the circulatory and respiratory systems in the course of neoadjuvant therapy. Another issue is that some of the patient-reported outcomes (PROs), measured on FACT-B scale, are significantly improved. Those outcomes include: quality of life, fatigue and depression measured in the course of cancer treatment and thereafter [6]. The authors of many pending searches of literature and meta-analyses conclude that aerobic training is a safe and efficient way to improve the function of the circulatory and respiratory systems – it reduces fatigue and improves the quality of life of patients who are in the course of or have already completed a cancer treatment [12, 13]. In a meta-analysis of Schmitz et al. [12], the authors point to a series of research studies on the effects of physical activity on patients with breast cancer who are in the course of or have already completed treatment. They selected 22 randomised samples where the safety and efficiency of physical exercise in patients in the course of chemo- and radiotherapy were revealed. Furthermore, the results of 10 of those studies pointed to a significant improvement of the oxygen capacity in the patients, and 5 pointed to the statistically significant improvement of muscle strength. In the following step, they analysed the impact of physical activity on the dimensions of the body, its composition and the quality of life and level of fatigue in the patients. The authors found a decreased body weight and BMI values, improved body composition in 6 samples, while in 4 of those the quality of life of patients subject to cancer treatment was found to have improved, and in 7 the physical exercise was found to have reduced fatigue. Furthermore, the results of some of the research studies indicated that physical exercise may have an effect on physical functions, bone density, the range of motion in the shoulder joint, sleeping and the level of blood haemoglobin. Exercise was found to be beneficial in patients who have already completed cancer treatment, as well. In all of the 32 research studies conducted on patients who have completed therapy, the oxygen capacity has improved. In addition, the results of some of the patients pointed to improved muscle strength and flexibility, improved dimensions, body composition and quality of life [12]. Physical activity plays an important role in case of women who are administered only local treatment. Stan et al. [14] found that women who had had a mastectomy and followed a special individualised exercise plan based on the Pilates system for 12 weeks had a significantly improved abduction movement in the shoulder joint. Sandel et al. reached similar conclusions. They administered dance therapy to women after surgery. During the experiment, the women did a 12-week training programme and afterwards were subject to assess-

wystawione na działanie 12-tygodniowego treningu, po którym poddano ocenie jakość ich życia (według skali FACT-B), zakres ruchu w stawie ramiennym oraz obraz ciała (według Body Image Scale). W próbie tej każdy z powyższych parametrów poprawił się [15]. Ostatnim przytoczonym przykładem będą badania związane z radioterapią i prowadzonym w jej trakcie programem NIA (ćwiczenia oparte na integracji pięciu doznań: siły, elastyczności, mobilności, stabilności i zręczności). Pacjentki poddane temu programowi ćwiczeń po ich zakończeniu wykazywały mniejsze zmęczenie w stosunku do grupy nietreningującej oraz większą mobilność w stawie ramiennym i barku [16].

## Biologiczne mechanizmy

Jak dotąd nadal nie zostały w pełni poznane mechanizmy biologiczne pomagające zrozumieć związek wysiłku fizycznego z ryzykiem zachorowania na raka piersi i późniejszą rekonwalescencją [17, 18]. Wymienia się wpływ między innymi estrogenów, insulinooporności, hormonów metabolicznych, czynnika wzrostu, markerów zapalnych, odpowiedzi ze strony układu immunologicznego i stresu oksydacyjnego. Rola endogennych estrogenów jest dobrze znana. Wiadomo, że hamują apoptozę, zachowując się jak mitogeny w raku [19]. Aktywność fizyczna może wpływać na poziom endogennych estrogenów na kilka różnych sposobów: redukując tkankę tłuszczową, zmieniając poziom adipocytów, które oddziałują na produkcję estrogenów, oraz obniżając poziom insuliny we krwi, a tym samym zwiększając obieg proteiny SHBG (*sex hormone binding globuline*) [20]. Przypuszcza się, że u kobiet przed menopauzą aktywność fizyczna może zmniejszać liczbę cykli owulacyjnych, a u dziewcząt – opóźnić wystąpienie pierwszej miesiączki. Może to przyczynić się do obniżenia ekspozycji na endogenne estrogeny w ciągu całego życia. Fakt ten może być związany z obniżeniem ryzyka zachorowania na raka piersi [21]. Również insulinooporność może mieć związek z ryzykiem pojawienia się nowotworu piersi. Po pierwsze, insulina ma mitotyczny i antyapoptyczny wpływ na komórki nowotworowe [22]. Po drugie, hiperinsulinemia obniża poziom SHBG. Po trzecie, insulinooporność i hiperinsulinemia wpływają na otyłość brzuszna oraz czynniki zapalne zwiększające ryzyko wystąpienia raka piersi [23]. Adipocytokiny takie jak leptyna, TNF-alfa i interleukina-6 (IL-6) są polipeptydami produkowanymi przez adipocyty, które we współpracy z insulinoopornością oraz w niektórych przypadkach zwiększoną aktywnością estrogenów mogą podwyższać ryzyko wystąpienia nowotworu [18]. Markery zapalne takie jak TNF-alfa, IL-6 oraz C-reaktywna proteina (CRP) w połączeniu z otyłością powodują przewlekły stan zapalny w ludzkim organizmie [24]. Chroniczny stan zapalny łączy się z deregulacją wzrostu zdrowych komórek, które na skutek zmiany mikrośrodowiska, wzrostu proliferacji oraz stresu oksydacyjnego mogą stawać się komórkami nowotworowymi [25]. Ponadto wymienia się jeszcze inne mechanizmy. Dai i wsp. [26] zwracają uwagę, że aktywność fizyczna wpływa na wykształcenie mechanizmów adaptacyjnych do stresu oksydacyjnego. Campbell [27] wykazał, że wysiłek fizyczny ma wpływ na mechanizmy odpowiedzi immunologicznej. Jednakże ścisłe molekularne mechanizmy, które szczegółowo wyjaśniałyby korzystny wpływ treningu fizycznego w prewencji pierwotnej i wtórnej raka piersi, wymagają dalszych badań.

## Trening fizyczny w badaniach eksperymentalnych

Wiele badań związanych z procesem karcynogenezy prowadzonych jest na zwierzętach – głównie szczurach i myszach. Większość naukowców, którzy wykorzystują zwierzęcy model

ment of the quality of life (according to FACT-B scale), the range of motion in the shoulder joint and the image of the body (according to Body Image Scale). Every one of the parameters was found to have improved [15]. The final example is a study associated with radiotherapy and a NIA programme implemented in the course of the therapy (exercise based on integration of the five sensations: strength, flexibility, mobility, stability and dexterity). The patients who had completed the exercise programme later displayed a lower degree of fatigue compared to a group of women who did not exercise, as well as improved mobility of the shoulder joint and shoulders [16].

## Biological mechanisms

The biological mechanisms that would help us understand the associations between physical exercise and the risk of development of breast cancer and further recovery are still unknown [17, 18]. Researchers list factors such as oestrogens, insulin resistance, metabolic hormones, growth factor, inflammatory markers, response of the immune system and oxidative stress. The role of endogenous oestrogens is well-known. We now know that they inhibit apoptosis acting like mitogens in cancer [19]. Physical activity may have an effect on the level of endogenous oestrogens in a few different ways: by reducing adipose tissue, modifying the level of adipocytes that have an effect on the production of oestrogens, and reducing the level of blood insulin and thus increasing the circulation of SHBG (*sex hormone-binding globulin*) [20]. Some believe that physical activity in women before menopause may reduce the number of ovulation cycles and delay the first menstruation in girls. As a result, the exposure to endogenous oestrogens in the course of the entire life is lowered. The mechanism might be associated with lowered risk of occurrence of breast cancer [21]. Insulin resistance, too, might be associated with the risk of occurrence of breast cancer. Firstly, insulin has mitotic and antiapoptotic effects on neoplastic cells [22]. Secondly, as a result of hyperinsulinemia SHBG levels are lowered. Thirdly, insulin resistance and hyperinsulinemia have an effect on abdominal obesity and inflammatory factors that increase the risk of development of breast cancer [23]. Adipocytokines such as leptin, TNF $\alpha$  and interleukin 6 (IL-6) are polypeptides produced by adipocytes which, aided by insulin resistance and, in some cases, elevated activity of oestrogens, may increase the risk of development of cancer [18]. Inflammatory markers such as TNF $\alpha$ , IL-6 and C-reactive protein (CRP), combined with obesity, lead to chronic inflammation in the body [24]. Chronic inflammation is accompanied by disrupted growth of normal cells which, as a result of the modification of the microenvironment, increased proliferation and oxidative stress, may turn into neoplastic cells [25]. There are even more mechanisms mentioned by the researchers. Dai et al. [26] point out that physical activity helps to develop mechanisms of adaptation to oxidative stress. Campbell [27] demonstrated that physical exercise has an effect on the immune response mechanisms. However, further research into the exact molecular mechanisms needs to be conducted to explain the beneficial effects of physical exercise in the primary and secondary prevention of breast cancer.

## Physical exercise in experimental studies

A number of research studies on carcinogenesis are conducted on animals – chiefly rats and mice. The majority of researchers who employ animal models of breast cancer

guza piersi w swoich badaniach, zakłada, że trening fizyczny może prowadzić nie tylko do zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworu i wielkości pierwotnego guza, ale też może wpływać na ograniczenie przerzutów [28]. Wyniki pozostają jednak niejednoznaczne. Westerlind i wsp. [29] przebadali 170 samic szczurów rasy Sprague-Dawley. Zwierzęta zostały w sposób losowy przydzielone do 3 grup: niebiorącej udziału w badaniu, ćwiczącej i niećwiczącej. Trening odbywał się na ruchomej bieżni, począwszy od 28. dnia życia gryzoni. Zwierzęta zostały uśmiercone kolejno po 28, 42, 56, 70 i 84 dniach życia. Gruczoły sutkowe poddano badaniu histologicznemu i immunohistochemicznemu. W badaniu uwzględniony został również poziom estradiolu i prolaktyny oraz masa organów i mięśni. Naukowcy nie zaobserwowali, aby na skutek treningu którykolwiek z tych czynników uległ zmianie. Zgromadzone w tej próbie dane sugerują, że aktywność fizyczna, której zwierzęta zostały poddane, nie zmniejszyła wrażliwości poszczególnych struktur w ich organizmie na działanie karcynogenu [29]. Jones i wsp. na podstawie przeprowadzonego badania również nie potwierdzili wcześniej sformułowanych założeń. W grupie 50 samic myszy wyindukowano raka piersi poprzez podanie karcynogenu (MDA-MB-231) bezpośrednio do komórek tłuszczowych sutków. Następnie podzielono całą grupę, po równo, w sposób losowy na dwie mniejsze, z których pierwszą stanowiła grupa trenująca, a drugą – grupa kontrolna (nietrenująca). Myszy poddane aktywności fizycznej przez 6 tygodni dobrowolnie trenowały na obrotowym kole. Średnio każda z myszy przebiegała od 4 do 6 km dziennie. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w wielkości guza w grupie trenującej w stosunku do kontrolnej. Nie zaobserwowano również znaczących różnic w poziomie ATP komórek wyindukowanych guzów. W grupie trenującej perfuzja krwi wewnątrz guza oraz poziom proteiny HIF-1 były znacznie wyższe [28]. Zongjian i wsp. [30] doszli do innych wniosków po wykonaniu swoich badań. Poddali oni próbie 120 samic – szczurów rasy Sprague-Dawley. U każdej z samic indukowano raka piersi poprzez podanie nitrozomocznika w dawce 50 mg/kg masy ciała. Po 7 dniach od zastrzyku losowo przydzielono samice do dwóch grup: trenującej i nietrenującej – kontrolnej. Grupa trenująca miała możliwość sama zadecydować, kiedy (jak szybko i jak często) rozpocznie aktywność na bieżni, ale była stale zachęcana do biegu odpowiednią dystrybucją pokarmu, który miał też umożliwić utrzymanie zalecanego dystansu. Badanie trwało nieprzerwanie przez 8 tygodni. W grupie poddanej wysiłkowi fizycznemu wykazano o 13% mniej przypadków zachorowań na raka w stosunku do grupy szczurów nietrenujących. Ponadto średnia masa guza przypadająca na jednego osobnika wśród grupy trenującej była mniejsza (0,62 g) w stosunku do masy w grupie nieaktywnej fizycznie (1,16 g). Kolejnym wnioskiem, do jakiego doszli badacze, były zmiany wywołane na skutek wysiłku fizycznego dotyczące czynnika wzrostu i hormonów, które mają wpływ na produkcję i użycie glukozy. Uwzględniając tę obserwację, naukowcy wysunuli przypuszczenie, że zmiany w insulynie, IGF-I i kortykosteronie indukowane treningiem są częścią mechanizmu utrzymującego prawidłową homeostazę glukozy w odpowiedzi na rosnący wydatek energetyczny związany z ruchem [30]. Podobny eksperyment przeprowadzili Mann i wsp. [31], którzy również u samic szczurów rasy Sprague-Dawley poprzez podanie nitrozomocznika wyindukowali raka piersi. Podzielili całą grupę zwierząt losowo na trzy mniejsze. Pierwsza trenowała na obrotowym kole bez napędu, podczas gdy prędkość obrotu koła w drugiej grupie była wymuszona. Trzecia grupa nie brała udziału w treningu. Przez cały okres trwania doświadczenia pierwsza grupa średnio przebiegła ok. 8,2 km, a druga – 5,5 km. W grupach poddanych aktywności fizycznej wykazano mniej zmian nowotworowych w stosunku do grupy kontrolnej oraz mniej rozwiniętych guzów przypadających na jedno badane zwierzę.

assume that physical exercise lowers the risk of development of tumour, reduces the size of primary tumour and limits metastasis [28]. Nonetheless, the results are equivocal. Westerlind et al. [29] studied 170 female Sprague-Dawley rats. The animals were randomly assigned into 3 groups: a control group, exercising group and non-exercising group. The training was based on a moving treadmill and it commenced at the 28<sup>th</sup> day of the rats' life. The animals were put down after 28, 42, 56, 70 and 84 days of their life. The mammary glands were subject to histological and immunohistochemical tests. The tests also covered the level of estradiol and prolactin and the mass of organs and muscles. The researchers found that the training did not change any of the parameters. The data collected for the sample suggests that the physical activity administered to the animals did not decrease the sensitivity of any of the structures within their body to the carcinogen [29]. Based on a conducted study, Jones et al. also did not confirm their earlier theories. The researchers induced breast cancer in a group of 50 female mice by administering a carcinogen (MDA-MB-231) directly into the adipose cells of the breasts. The group was then randomly divided into two smaller groups, where one was composed of mice that did training and the other was a control group (non-training mice). The mice who engaged in physical activity exercised for 6 weeks on an activity wheel, as they wished. On average, each of the mice did 4 to 6 km every day. No statistically significant differences in terms of the size of the tumour were found in the training group compared to the control group. No significant differences were found in ATP levels of cells of induced tumours. In the training group, blood perfusion within the tumour and HIF-1 levels were significantly elevated [28]. Having concluded their research, Zongjian et al. [30] reached other conclusions. They analysed 120 female Sprague-Dawley rats. They induced cancer in every rat by administering 50 mg/kg of nitrosourea. 7 days after the injection the females were randomly assigned to two groups: training and non-training group – control group. The rats in the training group could decide when and how fast they would run on the treadmill, but the rats were constantly encouraged to run with an appropriate amount of food that was to ensure that the rats will cover the recommended distance. The research lasted 8 weeks. There were 13% fewer cases of cancer in the group that engaged in physical activity compared to the non-training group. Furthermore, the average mass of the tumour per one subject in the training group was smaller (0.62 g) compared against the mass of tumour in the non-training group (1.16 g). Another conclusion that the researchers reached was that physical activity caused changes associated with the growth factor and hormones that have an effect on the production and use of glucose. With this observation in mind, the researchers formulated a theory that the changes in insulin, IGF-I and corticosterone induced by training are a part of the mechanism of maintaining a proper glucose homeostasis in response to growing energy expenditure associated with exercise [30]. A similar experiment was conducted by Mann et al. [31] who administered nitrosourea to Sprague-Dawley rats to induce breast cancer. They randomly divided the animals into three groups. The first group trained on an activity wheel with no drive while the speed of the wheel applied in the second group was enforced. The third group did not participate in any training. Throughout the entire experiment, the first group covered a distance of around 8.2 km and the second – 5.5 km. In the groups subject to physical activity there were fewer neoplastic changes found compared to the control group and fewer developed

Ponadto w grupie pierwszej i drugiej synteza cytrynianu, który jest powszechnie znanym markerem pojemności tlenowej oraz zagęszczenia mitochondriów, była większa w stosunku do syntezy w grupie kontrolnej [31]. W badaniach laboratoryjnych tak odmienne wyniki związane są często z włączeniem do próby różnych eksperymentalnych modeli, wykorzystywaniem innych przyrządów w celu zwiększenia aktywności zwierząt czy też indukowaniu guza przy pomocy różnych karcynogenów. Badania na zwierzętach mają ogromny potencjał. Po pierwsze, pozwalają lepiej poznać charakter wysiłku fizycznego wpływającego na proces karcynogenezy, który można byłoby przełożyć w przyszłości na badania na ludzkiej populacji. Po drugie, umożliwiają przybliżenie skomplikowanych mechanizmów związanych z protekcyjnym działaniem wysiłku fizycznego. Być może dzięki wynikom badań laboratoryjnych aktywność fizyczna stanie się wkrótce komplementarną częścią tradycyjnej terapii przeciwnowotworowej.

## Podsumowanie

Ogólnie przyjęto, że aktywność fizyczna jest silnie powiązana z redukcją ryzyka zachorowania na raka piersi, a także raka jelita grubego, prostaty, endometrium oraz płuc. Wysiłek fizyczny zmniejsza ryzyko pojawienia się czynników nowotworowych [32]. Istnieje wiele naukowych dowodów na wpływ wysiłku o umiarkowanym poziomie intensywności na znaczący spadek ryzyka zachorowania [9-13]. Regularna aktywność fizyczna u osób chorych lub po zakończeniu leczenia może znacznie zmniejszyć ryzyko zgonu [33]. Naukowcy opisują wiele mechanizmów związanych z oddziaływaniem aktywności fizycznej na ryzyko zachorowania na raka piersi oraz szybkością powrotu do zdrowia, wymagają one jednak jeszcze szerszych wyjaśnień [34].

tumours per one animal. Furthermore, the synthesis of citrate – a well-known marker of oxygen capacity and density of mitochondria – in the first and the second group was elevated in comparison to the control group [31]. In laboratory tests, the differences in results might arise from application of different experimental models, different tools used to encourage activity among the animals or induction of the tumour with different carcinogens. Animal research offers a huge potential. Firstly, it enables researchers to analyse the nature of physical exercise that affects carcinogenesis which might be later put into use in research conducted on a human population. Secondly, they enable explanation of complicated mechanisms associated with the protective effects of physical exercise. Perhaps, in the future physical activity will become a part of a traditional cancer treatment thanks to the results of such studies.

## Summary

It is generally believed that physical activity is closely associated with the reduction of risk of development of breast cancer as well as colorectal cancer, prostate cancer, endometrial cancer and lung cancer. Physical exercise lowers the risk of occurrence of carcinogens [32]. There is substantial scientific evidence for the lowered risk of development of the disease caused by moderately intense physical activity [9-13]. Regular physical activity among current patients or patients who have already completed treatment may significantly decrease the risk of death [33]. Researchers name a lot of mechanisms associated with the effects of physical activity on the risk of development of breast cancer and the pace of recovery, but further research is still required [34].

## Piśmiennictwo References

- [1] Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D., Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 2011, 61 (2), 69–90.
- [2] Gonzalez-Angulo A.M., Morales-Vasquez F., Hortobagyi G.N., Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2007, 608, 1–22.
- [3] Grimson P.S., Stockler M.R., Quality of life and adjuvant systemic therapy for early-stage breast cancer. *Expert. Rev. Anticancer. Ther.*, 2007, 7 (8), 1123–1134.
- [4] Kangas M., Bovbjerg D.H., Montgomery G.H., Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol. Bull.*, 2008, 134 (5), 700–741.
- [5] de Glas N.A., Fontein D.B., Bastiaannet E., Pijpe A., De Craen A.J., Lifiers G.J. et al., Physical activity and survival of postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients: results of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter Lifestyle study. *Cancer*, 2014, 15, 2847–2854.
- [6] Hornsby W.E., Douglas P.S., West M.J., Kenjale A.A., Lane A.R., Schwitzer E.R. et al., Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a phase II randomized trial. *Acta Oncol.*, 2014, 53 (1), 65–74.
- [7] Thompson H.J., Effects of physical activity and exercise on experimentally – induced mammary carcinogenesis. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1997, 46, 135–141.
- [8] McTiernan A., Kooperberg C., White E., Wilcox E., Coates R., Adams-Cambell L.L. et al., Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women. The women's health initiative cohort study. *JAMA*, 2003, 290 (10), 1331–1336.
- [9] Eliassen A.H., Hankinson S.E., Rosner B., Holmes M.D., Willet W.C., Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.*, 2010, 170 (19), 1758–1764.
- [10] Kobayashi L.C., Janssen I., Richardson H., Lai A.S., Spinnelli J.J., Aronson K.J., Moderate-to-vigorous intensity physical activity across the life course and risk of pre- and post-menopausal breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2013, 139 (3), 851–861.
- [11] Nowicki A., Krajewski E., Maruszak M., Wczesne wyniki leczenia raka gruczołu piersiowego metodą oszczędzającą. *Współcz. Onkol.*, 2006, 10 (3), 85–91.
- [12] Schmitz K.H., Courneya K.S., Matthews C., Demark-Wahnefried W., Galvão D.A., Pinto B.M. et al., American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2010, 42 (7), 1409–1426.

- [13] Rock C.L., Doyle C., Demark-Wahnefried W., Meyerhardt J., Courneya K.S., Schwartz A.L. et al., Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J. Clin.*, 2012, 62 (4), 243–274.
- [14] Stan D.L., Rausch S.M., Sundt K., Cheville A.L., Youdas J.W., Krause D.A. et al., Pilates for breast cancer survivors. *Clin. J. Oncol. Nurs.*, 2012, 16 (2), 131–134.
- [15] Sandel S.L., Judge J.O., Landry N., Faria L., Oulette R., Majczak M., Dance and movement program improves quality-of-life measure in breast cancer survivors. *Cancer Nurs.*, 2005, 28, 301–309.
- [16] Reis D., Walsh M.E., Young-McCaughan S., Jones T., Effects of Nia exercise in women receiving radiation therapy for breast cancer. *Oncol. Nurs. Forum*, 2013, 40 (5), 374–381.
- [17] McTiernan A., Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2008, 8 (3), 205–211.
- [18] Neilson H.K., Friedenreich C.M., Brockton N.T., Millikan R.C., Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biological mechanisms and areas for future research. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2009, 18 (1), 11–27.
- [19] Lorincz A.M., Sukumar S., Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer*, 2006, 13 (2), 279–292.
- [20] Cleary M.P., Grossmann M.E., Minireview: obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology*, 2009, 150 (6), 2537–2542.
- [21] Bernstein L., Exercise and breast cancer prevention. *Curr. Oncol. Rep.*, 2009, 11 (6), 490–496.
- [22] Lann D., LeRoith D., The role of endocrine insulin-like growth factor-I and insulin in breast cancer. *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia*, 2008, 13 (4), 371–379.
- [23] 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.
- [24] Lee Y.H., Pratley R.E., The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr. Diab. Rep.*, 2005, 5 (1), 70–75.
- [25] Coussens L.M., Werb Z., Inflammation and cancer. *Nature*, 2002, 420 (6917), 860–867.
- [26] Dai Q., Gao Y.T., Shu X.O., Yang G., Milne G., Cai Q. et al., Oxidative stress, obesity, and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27 (15), 2482–2488.
- [27] Campbell P.T., Wener M.H., Sorensen B., Wood B., Chen-Levy Z., Potter J.D. et al., Effect of exercise on in vitro immune function: a 12-month randomized, controlled trial among postmenopausal women. *J. Appl. Physiol.*, 2008, 104 (6), 1648–1655.
- [28] Jones L.W., Viglianti B.L., Tashjian J.A., Kothadia S.M., Keir S.T., Freedland S.J. et al., Effects of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. *J. Appl. Physiol.*, 2004, 108 (2), 343–348.
- [29] Westerlind K.C., McCarty H.L., Gibson K.J., Strange R., Effect of exercise on the rat mammary gland: implications for carcinogenesis. *Acta Physiol. Scand.*, 2002, 175 (2), 147–156.
- [30] Zongjian Z., Jiang W., Sells J.L., Neil E.S., McGinley J.N., Thompson H.J., Effect of nonmotorized wheel running on mammary carcinogenesis: circulating biomarkers, cellular processes and molecular mechanisms in rats. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2008, 17 (8), 1920–1929.
- [31] Mann P.B., Jiang W., Zhu Z., Wolfe P., McTiernan A., Thompson H.J., Wheel running, skeletal muscle aerobic capacity and 1-methyl-1-nitrosourea induced mammary carcinogenesis in the rat. *Carcinogenesis*, 2010, 31 (7), 1279–1283.
- [32] Courneya K.S., Friedenreich C.M., Physical activity and cancer control. *Semin. Oncol. Nurs.*, 2007, 23 (4), 242–252.
- [33] Volaklis K.A., Halle M., Tokmakidis S.P., Exercise in the prevention and rehabilitation of breast cancer. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 2013, 125 (11–12), 297–301.
- [34] Gonçalves A.K.<sup>1</sup>, Dantas Florencio G.L., Maisonnète de Atayde Silva M.J., Cobucci R.N., Giraldo P.C., Cote N.M., Effects of physical activity on breast cancer prevention: a systematic review. *J. Phys. Act. Health*, 2014, 11 (2), 445–454.

**Adres do korespondencji:**  
**Address for correspondence:**

Agata Adasik  
ul. Kwiatowa 17  
52-116 Iwiny  
agata.adasik@gmail.com

**Wpłynęło/Submitted: | 2015**  
**Zatwierdzono/Accepted: IX 2015**