

# Ожирение и рак молочной железы

А.И. Беришвили<sup>1,2</sup>, А.Г. Кедрова<sup>1-3</sup>, Т.А. Греян<sup>2</sup>, О.В. Зайцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии Академии последипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» (ФНКЦ ФМБА России); Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

<sup>2</sup>отделение онкологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

<sup>3</sup>Институт онкологии и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

**Контакты:** Александр Ильич Беришвили [aberishvili@yandex.ru](mailto:aberishvili@yandex.ru)

В работе приведен анализ последних данных литературы о проблеме ожирения и рака молочной железы (РМЖ). В настоящем обзоре представлены современные подходы к диагностике РМЖ у пациенток с ожирением, новые молекулярные методы визуализации молочной железы, проанализированы особенности течения РМЖ у пациенток с ожирением в зависимости от менструального статуса, молекулярно-биологических подтипов опухоли, приведены механизмы развития РМЖ на фоне ожирения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, ожирение, менопауза, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона

**Для цитирования:** Беришвили А.И., Кедрова А.Г., Греян Т.А., Зайцева О.В. Ожирение и рак молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):40–51. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-40-51

## Obesity and breast cancer

A.I. Berishvili<sup>1,2</sup>, A.G. Kedrova<sup>1-3</sup>, T.A. Greyan<sup>2</sup>, O.V. Zaitseva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

<sup>2</sup>Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

<sup>3</sup>Institute of Oncology and Neurosurgery, E. N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia

**Contacts:** Aleksandr Ilyich Berishvili [aberishvili@yandex.ru](mailto:aberishvili@yandex.ru)

The paper presents an analysis of the latest literature data on the problem of obesity and breast cancer (BC). This review presents modern approaches to the diagnosis of BC in obese patients, new molecular methods of breast imaging, analyzes the features of the course of BC with obesity depending on menstrual status, molecular biological subtypes of the tumor, the mechanisms of the development of BC against the background of obesity.

**Keywords:** breast cancer, obesity, menopause, estrogen receptors, progesterone receptors

**For citation:** Berishvili A.I., Kedrova A.G., Greyan T.A., Zaitseva O.V. Obesity and breast cancer. Opuholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(3):40–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-40-51

### Введение

Ожирением, определяемым сегодня как индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м<sup>2</sup>, страдают более 13 % взрослого населения планеты, что составляет более 600 млн человек. За последние 45 лет число больных с ожирением утроилось [1]. Так, в США 36 % взрослого населения имеют диагноз ожирения, что составляет серь-

езную проблему здравоохранения. Тогда как влияние ожирения на сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания хорошо изучено, понимание механизмов влияния ожирения на развитие рака находится только на этапе становления. Хотя установлена четкая связь ожирения с ростом онкологической смертности, эффективное внедрение стратегии по снижению массы

тела еще не вошло в рутинную клиническую практику. Недавние исследования показали, что избыточная масса тела и ожирение связаны с повышенным риском развития рака пищевода, желудка, щитовидной железы, толстой кишки, поджелудочной железы, прямой кишки, матки, предстательной железы, желчного пузыря, яичников, молочной железы [2].

Метаанализ A.G. Renehan и соавт. показал, что увеличение ИМТ на 5 кг/м<sup>2</sup> повышает риск развития рака молочной железы (РМЖ) на 12 % [3]. Женщины с избыточной массой тела и РМЖ имеют худшие результаты онкоспецифической выживаемости [4]. Проведенный D.S. Chan и соавт. метаанализ 82 исследований, включивший 213 075 пациенток с РМЖ, установил, что ожирение связано с повышением риска смерти от РМЖ как в пре-, так и в постменопаузе (отношение рисков (ОР) 1,75 и 1,34 соответственно) [5]. Конституционные особенности женщин с избыточной массой тела затрудняют первичную раннюю диагностику РМЖ в связи с меньшей пальпируемостью опухолевого узла и лимфатических узлов на фоне увеличенной молочной железы [6]. Учитывая тот факт, что до появления первых клинических симптомов РМЖ у пациенток с ожирением требуется большее время, трудно переоценить значимость скрининга у данной категории больных. В исследовании L. Sun и соавт. установлено, что у пациенток с РМЖ с избыточной массой тела или ожирением чаще выявлялись опухоли большего размера по сравнению с пациентками с нормальной массой тела [7]. Кроме того, пациентки в этих группах были старше, чаще находились в постменопаузе и реже получали химиотерапию антрациклинами и/или таксанами. Эти данные подтверждает и ряд других исследований, показавших, что у пациенток с ожирением чаще развивались агрессивные формы РМЖ и опухоли большего размера [8, 9]. Есть данные о том, что у пациенток с избыточной массой тела чаще развивается резистентность к химио- и гормонотерапии [10].

Хотя частота рутинной маммографии в скрининге РМЖ у пациенток с ожирением и ниже по сравнению со стандартной популяцией, это не приводит к повышению частоты РМЖ у данной категории больных. Данные проспективных исследований показывают большую частоту распространенных форм РМЖ у пациенток с ожирением вне зависимости от частоты выполнения маммографии с одинаковой частотой ложноотрицательных результатов по сравнению с пациентками с нормальной массой тела и РМЖ [11, 12]. Также установлен факт снижения критического отношения к состоянию своего здоровья у полных женщин, что также приводит к запущенности РМЖ. Эти данные указывают на то, что, несмотря на снижение частоты маммографии, именно ожирение является независимым фактором риска развития РМЖ.

### Особенности диагностики рака молочной железы у пациенток с ожирением

Увеличение количества жировой ткани в молочной железе повышает на 3–38 % чувствительность маммографии у пациенток с избыточной массой тела по сравнению с пациентками с нормальной массой тела [13]. Применение цифрового томосинтеза молочных желез в комбинации с цифровой маммографией может повышать выявляемость РМЖ по сравнению с конвенционной маммографией и несколько снижать (15 %) частоту ложноположительных результатов [14].

Добавление магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) повышает частоту выявления РМЖ, но не снижает частоту проведения необязательных биопсий [15]. Чувствительность МРТ выше по сравнению с маммографией или УЗИ (84 % против 39 % против 39 % соответственно), и ее часто применяют в 1-й линии скрининга у пациенток с высоким риском развития РМЖ [16]. Однако есть ряд технических особенностей диагностики у пациенток с ожирением. Так, увеличение толщины тканей при ожирении и затухание ультразвуковой волны могут снижать качество УЗИ. Кроме того, имеется ряд ограничений по массе тела пациенток и размерам апертуры аппаратов компьютерной томографии и МРТ, а большая продолжительность экспозиции повышает риск развития артефактов движения молочной железы и требует большего количества контрастного препарата [17].

### Сахарный диабет, ожирение и связанные с ними особенности визуализации молочной железы

Хотя сахарный диабет (СД) и связан с ожирением, он сам по себе является независимым фактором риска развития РМЖ. В США около 18 % больных РМЖ имеют СД, что почти в 2 раза превышает его частоту в остальной популяции (10 %) [18]. При СД повышается плотность ткани молочной железы, следовательно, снижается выявляемость РМЖ [19]. Чувствительность скрининговой маммографии у асимптомных пациенток снижается до 48 % по сравнению с 78 % у женщин с нормальной плотностью молочной железы [20]. Применение цифрового томосинтеза молочных желез улучшает результаты диагностики для категорий BIRADS 1 и 2 по сравнению с BIRADS 3 и 4 по сравнению с цифровой маммографией, однако при анализе только BIRADS 4 такое преимущество пропадает [21]. Кроме того, пациентки с СД имеют повышенный риск развития микрокальцинатов в молочной железе, и последние присутствуют в 55 % непальпируемых поражений и 85–95 % протоковых карцином *in situ* [22]. Комбинирование маммографии с УЗИ у пациенток с высокой плотностью ткани позволяет выявить РМЖ дополнительно в 27 % случаев

[23]. МРТ у пациенток с повышенной плотностью ткани молочной железы обладает чувствительностью 95,7 % по сравнению с 39,1 % при цифровом томосинтезе [24]. К сожалению, МРТ обладает значительно большей частотой ложноположительных ответов, а положительная прогностическая ценность МРТ составляет 19,6 % по сравнению с 31,0 % при цифровом томосинтезе [25]. Сегодняшний консенсус гласит, что добавление новых методов в скрининг позволяет добиться выявления большего числа случаев РМЖ, хоть и ценой роста числа необязательных пункций молочной железы при ложноположительных результатах.

### Новые молекулярные технологии визуализации рака молочной железы

Молекулярная визуализация позволяет оценить функциональные изменения, а также молекулярные и клеточные процессы *in vivo*. Сегодня широкое распространение получили методы позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), скинтимаммографии и оптической визуализации с использованием флуоресцентного контрастного препарата [26]. Наиболее часто применяется ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой, которая аккумулируется в опухолевых клетках и позволяет их визуализировать. Она хорошо накапливается в активных опухолевых клетках, но не только там: она определяется и в очагах инфекции, воспаления и при других метаболически активных процессах. Большое значение имеет ПЭТ в стадировании опухолевого процесса, оценке эффекта противоопухолевого лечения, выявлении рецидивов заболевания, зачастую бессимптомных.

Скинтимаммография с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксиизобутил-изонитрилом ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI) является другой методикой, позволяющей визуализировать скопление опухолевых клеток через повышенный кровоток и гиперполяризацию клеточной мембраны [27]. Добавление к ОФЭКТ лимфосцинтиграфии позволяет улучшить диагностику сторожевого лимфатического узла у пациенток с РМЖ с избыточной массой тела [28].

Позитронная эмиссионная маммография, позволяющая создать 3D-изображение молочной железы, обладает чувствительностью и специфичностью 100 и 84,5 % по сравнению с 97 и 95 % при ОФЭКТ всего тела [29]. По сравнению с МРТ позитронная эмиссионная маммография имеет сходную чувствительность, но большую специфичность, позволяя выявлять опухолевые образования от 3 мм [30].

Позитронная эмиссионная томография с HER2 обладает большей точностью в обнаружении HER2-положительных метастазов и HER2-положительных опухолей по сравнению с ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой [31].

Поскольку РМЖ является наиболее часто встречающимся раком и 2-й причиной смертности среди

женщин в развитых странах, понимание механизмов влияния ожирения на развитие РМЖ представляет собой важную задачу современного здравоохранения.

### Ожирение и рак молочной железы у пациенток в пременопаузе

Примерно 35 % женщин в пременопаузе в США страдают ожирением [32]. Около 20 % случаев РМЖ диагностируются в пременопаузе. В ряде исследований установлена обратная связь между ожирением и РМЖ в пременопаузе [33, 34]. В исследовании L. Sun и соавт. 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) женщин с РМЖ в пременопаузе при однофакторном анализе составила 86,7; 81,9 и 75,5 % для пациенток с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением соответственно ( $p = 0,026$ ), а 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 92,4; 88,3 и 83,7 % соответственно ( $p = 0,034$ ) [7]. При многофакторном анализе в этом же исследовании было показано, что 5-летний риск развития рецидива и смерти от РМЖ был значительно выше в группе пациенток с ожирением (ОР 1,82 и 1,95 соответственно). Метаанализ 7 исследований, проведенный P. A. van den Brandt и соавт. и охвативший 337 819 женщин, из них 4385 случаев РМЖ, показал обратную корреляцию между ИМТ и риском развития РМЖ в пременопаузе у пациенток с ИМТ  $>31 \text{ кг/м}^2$  и  $<21 \text{ кг/м}^2$  (относительный риск (RR) 0,54) [35]. Сходные закономерности выявлены и в другом метаанализе 9 исследований, проведенном A. Bergstrom и соавт. [36]. В крупном исследовании, включившем  $>2,5$  млн женщин, при этом 7930 случаев РМЖ, доказано снижение риска развития РМЖ у женщин в пременопаузе примерно на 8 % при увеличении ИМТ на каждые  $5 \text{ кг/м}^2$  (RR 0,92) [3].

Противоположные результаты получены в исследовании Breast Cancer Prevention P, включившем 5864 женщины в пременопаузе и показавшем связь ожирения с риском развития РМЖ (ОР 1,7) [37]. Различия в результатах могли быть связаны с разным соотношением рецепторположительных (РП) и рецепторотрицательных (РО) опухолей в приведенных исследованиях. Кроме того, есть данные о том, что этническая принадлежность может оказывать влияние на риск развития РМЖ у женщин в пременопаузе, как это отмечено в группе женщин азиатского происхождения, у которых определялась положительная корреляция рисков [3, 38].

### Рецепторположительный рак молочной железы у пациенток в пременопаузе

Большинство исследований указывают на низкий риск развития РП РМЖ у женщин в пременопаузе [39, 40], хотя есть данные и об обратной корреляции [37, 41]. Два метаанализа с включением 6106 и 2486 пациенток с РП РМЖ в пременопаузе продемонстрировали обратную связь ИМТ с риском развития РМЖ [42, 43].

Интересно, что небольшое исследование W.R. Robinson и соавт. с включением белых женщин ( $n = 677$ ) подтвердило аналогичную закономерность, тогда как в группе афроамериканок корреляция отсутствовала ( $n = 884$ ) [44].

### Трижды негативный рак молочной железы у пациенток в перименопаузе

Трижды негативный рак молочной железы (ТН РМЖ) отличается агрессивным течением заболевания. В отличие от РП РМЖ, ожирение связано с повышенным риском развития как РП РМЖ, так и ТН РМЖ в перименопаузе [39–41, 45, 46]. Исследование Cancer and Steroid Hormone, включившее 3432 пациентки с ТН РМЖ, показало аналогичные результаты [47]. И наоборот, в индийском исследовании R. Nagrani и соавт. такой связи установлено не было [40]. Два метаанализа с включением 620 и 1358 пациенток с ТН РМЖ показали повышение риска развития РМЖ на 80 и 43 % у пациенток с ожирением соответственно [42, 48]. В исследовании африканских пациенток с ТН РМЖ, проведенном О. Al Jarroudi и соавт., было установлено повышение риска рецидива и смерти от РМЖ при наличии избыточной массы тела (ОР 1,89 и 2,91 соответственно) [49].

### Отечно-инфильтративная форма рака молочной железы у пациенток в перименопаузе

Отечно-инфильтративная форма (ОИФ) РМЖ относится к одной из редких и самых агрессивных форм РМЖ [50]. Анализ данных British Cancer Surveillance Consortium показал более чем 3,5-кратное увеличение риска развития РМЖ при сочетании ОИФ РМЖ с ожирением, причем это касалось как пациенток с РП РМЖ (RR 3,53), так и пациенток с РО РМЖ (RR 4,67) [51]. В исследовании S. Chang и соавт., включавшем 68 больных ОИФ РМЖ, установлено, что ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup> приводил к повышению риска развития ОИФ РМЖ в 4 раза у пациенток в перименопаузе [52].

### Ожирение и риск развития рака молочной железы у пациенток в постменопаузе

Частота ожирения в США у женщин старше 60 лет составляет 39 % [32]. В большом количестве исследований установлено негативное влияние ожирения на риск развития РМЖ в постменопаузе [33, 35, 53, 54]. В исследовании L. Sun и соавт. 5-летняя БРВ для женщин с РМЖ в постменопаузе при однофакторном анализе составила 88,7; 77,3 и 73,4 % для пациенток с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением соответственно ( $p = 0,003$ ), а 5-летняя ОВ – 93,7; 85,3 и 79,8 % соответственно ( $p = 0,003$ ) [7]. При многофакторном анализе в этом же исследовании было показано, что 5-летний риск развития рецидива и смерти от РМЖ был значительно выше в группе

пациенток с ожирением (ОР 1,88 и 2,21 соответственно). Million Women Study, охватившее 1,2 млн женщин из Великобритании в возрасте старше 50 лет, включая 45037 пациенток с РМЖ, установило повышение риска развития РМЖ на 30 % у пациенток в постменопаузе с ожирением (RR 1,29) [55]. Аналогичные результаты получены и в метаанализе A.G. Renehan и соавт., включившем 2,5 млн пациенток, из которых у 23909 был диагностирован РМЖ (RR 1,12) [3]. Кроме того, в ряде исследований показано, что риск развития РМЖ у пациенток с ожирением выше в подгруппе больных, не получавших заместительную гормонотерапию (ЗГТ) [56, 57].

### Рецепторположительный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе

Ожирение повышает риск развития РП РМЖ в постменопаузе, что подтверждается результатами множества исследований [33, 41, 56], причем эта корреляция сильнее в азиатской группе больных, чем в североамериканской, европейской или австралийской группах [3]. В испанской группе пациенток увеличение массы тела вызывало повышение риска развития РП РМЖ только у женщин, не получавших ЗГТ [58]. В индийском исследовании повышение риска развития РП РМЖ отмечалось только у пациенток с ожирением и менопаузой более 10 лет [40]. Метаанализ 89 исследований с 1980 по 2012 г., охватывающий 59 185 пациенток, показал повышение риска развития РП РМЖ при наличии ожирения в постменопаузе (RR 1,39), причем этот риск был выше у пациенток, не получавших ЗГТ (RR 1,42), нежели у пациенток, получавших ЗГТ (RR 1,18) [48].

Для подгруппы пациенток с эстрогенположительным прогестеронотрицательным РМЖ корреляции ожирения в постменопаузе с повышением риска развития РМЖ не установлено [56, 57]. Эта подгруппа имеет зачастую более агрессивный фенотип опухоли, и в ней чаще встречается люминальный В, нежели люминальный А подтип опухоли [59].

### Рецепторотрицательный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе

Связь между ожирением и риском развития РО РМЖ и ТН РМЖ различается у пациенток в пре- и постменопаузе. Хотя ожирение и связано с большим риском развития РМЖ в перименопаузе, риск развития РО РМЖ и ТН РМЖ минимален или обратно коррелирует при ожирении в постменопаузе. Шведское маммологическое исследование 51 823 женщин в постменопаузе обнаружило обратную связь между ожирением и РО РМЖ [56], что подтверждается и данными других исследований [40, 56, 57]. И наоборот, в ряде работ выявлена значительная корреляция РО РМЖ с ожирением в постменопаузе [59, 60]. Несмотря на такие результаты, 2 крупных метаанализа с включением

2302 пациенток с РО РМЖ и 1883 пациенток с ТН РМЖ не выявили связи ожирения и риска развития РО РМЖ в постменопаузе [46, 48].

### Отечно-инфильтративная форма рака молочной железы у пациенток в постменопаузе

У пациенток в постменопаузе риск развития РМЖ повышен в 3–5 раз при ожирении [52]. Недавнее исследование С. Schairer и соавт., включившее 435 пациенток с ОИФ РМЖ и контрольную группу из 72 096 пациенток, определило повышение риска развития РМЖ в 3,75 раза в постменопаузе [51]. Исследование R.L. Atkinson и соавт. установило повышение риска развития РМЖ в 3,77 раза для пациенток в пре- и постменопаузе [61].

### Снижение массы тела и риск развития рака молочной железы

Снижение массы тела связано со снижением риска развития РМЖ для пациенток как в пре-, так и в постменопаузе [62, 63]. Два проспективных исследования по снижению массы тела у пациенток старше 18 лет [64] и у пациенток в постменопаузе [65] подтвердили данное мнение, причем особенно сильной эта корреляция была у пациенток, не получавших ЗГТ. Два проспективных исследования с включением 4047 и 16 038 пациенток с ожирением, которым выполнялась бариатрическая операция, показали снижение рисков развития всех подгрупп рака у женщин с ожирением [66, 67]. Аналогично проспективное когортное исследование 1035 пациенток, прошедших бариатрическую хирургию, и 5746 пациенток группы контроля установило снижение частоты развития РМЖ в течение 5 лет после операции [68]. Бариатрическая хирургия приводит к более устойчивому снижению массы тела по сравнению с повышением физической активности и диетой [69]. Снижение массы тела с помощью бариатрической хирургии приводит к снижению числа случаев HER2-положительного и РЭα-положительного РМЖ [63]. При снижении массы тела отмечается уменьшение хронического воспаления в молочной железе со снижением экспрессии цитокинов воспаления CCL2, IL-1, TNF-α, а также уменьшается инфильтрация жировой ткани воспалительными макрофагами [70].

### Увеличение массы тела после терапии рака молочной железы

От 50 до 96 % пациенток набирают массу тела во время лечения РМЖ [71, 72]. Это происходит чаще у пациенток в пременопаузе, получивших химиотерапию и имевших избыточную массу тела изначально [73]. В ряде исследований установлено негативное влияние набора массы тела после установки диагноза РМЖ на БРВ [71–73]. Увеличение массы тела более чем на 6 кг после постановки диагноза связано

с 1,6-кратным повышением риска смерти [74]. Н.В. Nichols и соавт. сообщили о 13 % повышении смертности от РМЖ и 12 % повышении смертности от рака в целом при увеличении массы тела на каждые 5 фунтов после установки диагноза [73]. Кроме того, увеличение массы тела приводит к повышению частоты осложнений после первичной и реконструктивной хирургии, усилению артралгии и повышению частоты приливов [72].

### Повышение смертности от рака молочной железы при ожирении

В American Cancer Society's Prevention Study II, включившем 495 477 женщин, установлена положительная корреляция между ИМТ и смертностью от РМЖ ( $p < 0,001$ ) [75]. В частности, было показано, что ИМТ  $> 40$  кг/м<sup>2</sup> приводит к более чем 2-кратному повышению смертности по сравнению с женщинами с ИМТ от 18 до 25 кг/м<sup>2</sup> (RR 2,12). В ряде других исследований установлена связь ожирения с большим размером опухоли в молочной железе, поражением лимфатических узлов, снижением БРВ и ОВ [76, 77]. В недавнем метаанализе D.S. Chang и соавт., включившем 82 исследования и 213 075 пациенток с РМЖ, установлено повышение смертности от РМЖ при ожирении (RR 1,41), причем данная закономерность была характерна для пациенток как в пре- (RR 1,75), так и в постменопаузе (RR 1,34) [5]. В Multiethnic Cohort Study ожирение было связано с повышением как общей онкологической смертности, так и смертности от РМЖ вне зависимости от этнической принадлежности у американских пациенток в возрасте старше 50 лет [78]. И наоборот, в исследовании Contraceptive and Reproductive Experiences была продемонстрирована связь ожирения с повышением смертности от РМЖ у белых американок, в отличие от афроамериканок [79].

### Выживаемость пациенток с рецепторположительным раком молочной железы и ожирение

Анализ данных 3385 пациенток с РП РМЖ из National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 показал повышение онкосмертности при ожирении (ОР 1,31) [80]. При исследовании 6885 пациенток из 3 американских исследований с ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> отмечено снижение БРВ ( $p = 0,008$ ) и ОВ ( $p = 0,002$ ) при РП РМЖ [81]. Метаанализ 13 исследований показал повышение смертности от РМЖ у пациенток с РП опухолями (ОР 1,36) как в пре- (ОР 1,23), так и в постменопаузе (ОР 1,15) [82].

### Выживаемость пациенток с рецепторотрицательным раком молочной железы и ожирение

От 10 до 20 % пациенток с ТН РМЖ имеют худшую выживаемость, чем при остальных подтипах опухоли

[48]. Хотя ряд исследований показали повышение риска развития ТН РМЖ при ожирении, особенно в менопаузе, мнения относительно влияния ожирения на прогноз ТН РМЖ остаются противоположными. У пациенток с ТН РМЖ ожирение было связано с большим размером опухоли ( $p = 0,02$ ), более высокой стадией ( $p = 0,001$ ) и низкой степенью дифференцировки ( $p = 0,01$ ) [83]. В ретроспективном исследовании F.O. Ademuyiwa и соавт. с включением 418 пациенток с ТН РМЖ, 164 из которых имели ожирение, не было отмечено влияния избыточной массы тела как на ОВ, так и на БРВ [84]. И наоборот, в исследовании 107 больных ТН РМЖ, проведенном F.P. Turkoz и соавт., у пациенток с ожирением было выявлено снижение БРВ ( $p = 0,006$ ) и ОВ ( $p = 0,015$ ) [85].

### Отечно-инфильтративная форма рака молочной железы и ожирение

Одно из немногих исследований ОИФ РМЖ, включавшее 111 пациенток с ОИФ и 595 пациенток с III стадией РМЖ, показало снижение БРВ и ОВ ( $p = 0,001$ ) при ИМТ  $>25$  кг/м<sup>2</sup>, однако для подгруппы больных ОИФ РМЖ эти различия не достигали статистической значимости ( $p = 0,45$ ) [86]. И наоборот, в исследовании D.S. Chang и соавт. из 177 пациенток с ОИФ РМЖ у пациенток с ожирением отмечалось снижение выживаемости в постменопаузе (ОР 1,86) [5].

### Влияние ожирения на эффективность химио- и лучевой терапии при раке молочной железы

Дозы химио- и лучевой терапии у пациенток с ожирением до сих пор остаются предметом оживленной дискуссии. Сопутствующая патология у пациенток с ожирением исторически приводит к снижению доз химиотерапии. Многие центры при расчете доз химиотерапии рутинно используют площадь тела 2 м<sup>2</sup> как максимальную у пациенток с ожирением для уменьшения токсичности терапии, хотя это, в свою очередь, сопровождается снижением результатов лечения и выживаемости [87, 88]. Опрос онкологов на местах показал, что снижение доз химио- и лучевой терапии у пациенток с ожирением является повсеместной практикой, хотя это и ограничивает эффективность и результативность лечения [89]. Ретроспективное исследование J.J. Griggs и соавт. не выявило повышения токсичности при проведении химиотерапии в полных дозах у пациенток с ожирением, тогда как при снижении доз химиотерапии отмечалось снижение выживаемости [90]. Поэтому сегодня American Society of Clinical Oncology рекомендует использовать актуальную массу тела при расчете доз химиотерапии у пациенток с ожирением [91].

### Воспаление и рак молочной железы

Хроническая активация нуклеарного фактора капта В (NF-κB) в избыточной жировой ткани не только

приводит к хроническому воспалению, но и стимулирует антиапоптотические гены и пролиферацию РМЖ, инвазию, ангиогенез и метастазирование [92]. В ряде работ установлено проонкогенное воздействие NF-κB путем выброса провоспалительных/проангиогенных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, CCL2, CCL5, а также VEGF, что сопровождается плохим прогнозом из-за более высокой стадии и низкой степени дифференцировки опухоли [92, 93]. Примечательно, что уровень IL-6 в перитуморальной ткани выше, чем в остальных квадрантах молочной железы, и повышается с увеличением размеров опухоли и вовлечением лимфатических узлов [94]. Повышение уровня IL-8 стимулирует ангиогенез, рост опухоли и резистентность к химиотерапии [95].

### Взаимодействие адипоцитов и клеток рака молочной железы

Свободные жирные кислоты, появляющиеся вследствие липолиза жировой ткани, стимулируют толл-подобные рецепторы (TLR4) на поверхности клеток РМЖ и активируют NF-κB, который, в свою очередь, повышает количество опухолевых стволовых клеток [96]. Более того, цитокины IL-6, CCL2 и CCL5 усиливают контакт между клетками РМЖ и адипоцитами, стимулируя рост опухолевых стволовых клеток [97]. Цитокины, гиперэкспрессируемые жировой тканью и повышающие контакт с опухолевыми стволовыми клетками, могут быть ответственны за плохой прогноз РМЖ у пациенток с ожирением [96].

### Изменения противоопухолевого иммунитета при ожирении

Ожирение не только влияет на профиль иммунных клеток жировой ткани, но также воздействует на циркулирующие и опухоль-инфильтрирующие иммунные клетки и их активность. Так, например, у пациенток с ожирением отмечено снижение CD8-положительных Т-клеток крови, пролиферации лимфоцитов в ответ на митогены, а также дисрегуляция экспрессии цитокинов [98]. Естественные клетки-киллеры играют важную роль во врожденном иммунном ответе против рака. При ожирении снижается как количество естественных клеток-киллеров, так и их цитотоксическая активность [99, 100]. Опухоль-ассоциированные макрофаги, получаемые из циркулирующих моноцитов в ответ на хемокины, продуцируемые стромальными и опухолевыми клетками, стимулируют рост опухоли и ее инвазию [101]. При ожирении отмечается повышение уровня CCL2, что сопровождается увеличением числа циркулирующих опухоль-ассоциированных макрофагов и ухудшением прогноза РМ [102]. Число клеток-супрессоров миелоидного происхождения в опухоли РМЖ повышается в 10 раз по сравнению с нормальными клетками, а величина миелоидной

супрессии считается сегодня важным фактором прогноза эффективности противоопухолевой иммунотерапии [103].

### Ожирение и ангиогенез при раке молочной железы

Формирование кровеносных сосудов *de novo* жизненно необходимо для прогрессирования опухоли и является независимым фактором плохого прогноза РМЖ [104]. VEGF является проангиогенным фактором роста, и увеличение его уровня ассоциируется с агрессивным течением РМЖ. При ожирении ангиогенез стимулируется за счет гипоксии индуцированной активации HIF-1 и VEGF [105]. Лептин и такие цитокины, как IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , вырабатываемые в жировой ткани, нарушают регуляцию VEGF и стимулируют развитие РМЖ [106]. IL-8 усиливает миграцию и пролиферацию как эндотелиальных, так и опухолевых клеток [104].

### Ожирение, эстрогены и рак молочной железы

Сильная связь ожирения и РП РМЖ в постменопаузе указывает на важность эстрогенного фона при наличии избыточной массы тела [107]. Повышение ИМТ и применение ЗГТ с включением эстрогена и прогестинов в постменопаузе повышает риск развития РМЖ [108]. И наоборот, тамоксифен и ингибиторы ароматазы, блокирующие рецепторы эстрогенов и их формирование, снижают риск развития РМЖ [108]. Повышение уровней циркулирующих в крови свободного и общего эстрадиола, эстрогена, тестостерона и снижение концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, связано с повышением риска развития РМЖ в постменопаузе при ожирении [109]. В молочной железе отмечается повышение уровня эстрогенов по сравнению с циркулирующими в крови, а кроме того, их концентрация в опухолевой ткани выше, чем в ткани здоровой молочной железы. Недавнее исследование Y. Kakugawa и соавт. уровней эстрогена в сыворотке и ткани РМЖ показало связь уровня эстрогена в ткани с размерами опухоли РП РМЖ, а также влияние ИМТ на тканевые уровни эстрадиола и его предшественников [110]. Прозеострогенный фон у пациенток с ожирением связан с хроническим воспалением, повышением уровня IL-6, стимулирующего экспрессию ароматазы, воздействующей на опухолевые клетки молочной железы, опухоль-ассоциированные фибробласты и адипоциты и, в свою очередь, повышающей уровни эстрогенов в крови и ткани.

### Физическая активность и рак молочной железы

В Women's Health Initiative Study, включившем 155 723 женщины, риск развития РМЖ был ниже на 15–23 % у женщин с высокой физической актив-

ностью по сравнению с группой женщин с низкой физической активностью [111]. Аналогично среди 25 624 женщин Норвегии было отмечено снижение риска развития РМЖ на 37 % (ОР 0,63) при физической активности >4 ч/нед [112]. В 2 контролируемых исследованиях также отмечено снижение риска развития РМЖ на 30–60 % при физической активности, особенно у пациенток с РО РМЖ в пременопаузе (ОР 0,46) [41].

### Смертность от рака молочной железы и физическая активность

Недавний метаанализ D. Schmid и соавт. показал повышение онкоспецифической выживаемости на 16–27 % при наличии повышенной физической активности до постановки диагноза РМЖ и на 28–41 % после постановки диагноза [113].

Другой метаанализ 22 проспективных когортных исследований с включением 123 574 пациенток, перенесших РМЖ, показал, что у больных с высокой физической активностью до постановки диагноза РМЖ отмечалось 30 % снижение онкоспецифической смертности, а для пациенток с повышенной физической активностью после постановки диагноза – 41 % снижение аналогичного показателя, причем вне зависимости от возраста, расовой принадлежности, ИМТ, стадии, менструального и рецепторного статуса [114].

Анализ 4 исследований, включивший 13 302 пациентки с РМЖ, показал 27 % снижение общей смертности и 25 % снижение смертности от РМЖ у пациенток с повышенной физической активностью [115]. Средняя физическая активность в исследовании составила 2,5 ч/нед, однако дальнейшее повышение нагрузки уже не влияло на результаты.

### Снижение массы тела и его влияние на исход рака молочной железы

В проспективном рандомизированном исследовании Women's Interventio Nutrition Study использование низкокалорийной диеты приводило к снижению массы тела в среднем на 3,7 % и к снижению риска рецидива заболевания на 24 % [116]. И наоборот, в исследовании Women's Healthy Eating and Living диета с высоким содержанием клетчатки, овощей и фруктов не влияла на снижение массы тела и ОБ [117]. Сегодня продолжается активное изучение влияния диеты на выживаемость пациенток с РМЖ [118].

### Влияние образа жизни на биомаркеры ожирения

Несколько рандомизированных исследований показали влияние физической активности и диеты на ряд биомаркеров ожирения, таких как половые стероидные гормоны, лептин и инсулин [119–124].

### Половые стероидные гормоны

С увеличением ИМТ повышаются и уровни циркулирующих половых стероидных гормонов, таких как эстроген, эстрон и тестостерон, что повышает риск развития РМЖ в 2 раза, особенно в постменопаузе [125]. Физическая активность эффективно снижает уровни половых стероидных гормонов у пациенток в постменопаузе с ожирением с РМЖ и без него [123, 125]. В частности, у пациенток в постменопаузе с ИМТ  $>24 \text{ кг/м}^2$  3-месячное повышение физической активности приводило к снижению уровней эстрона и эстрадиола на 3,8 и 7,7 % соответственно. Кроме того, при снижении массы тела на 10 % отмечалось снижение уровня эстрадиола на 30 %. Комбинирование физической активности с диетой приводило к большей потере массы тела (11,9 %), чем только при физической активности (10 %) или диете (3,3 %), и к значительному снижению уровней эстрона, эстрадиола и тестостерона [123]. В исследовании Survivor's Health and Physical Exercise у пациенток с РМЖ в постменопаузе повышение физической активности и низкокалорийная диета приводили к снижению массы тела на 5 % со снижением уровней эстрона, эстрадиола и повышением концентрации глобулина, связывающего половые стероидные гормоны [124].

### Лептин

Пациентки с избыточной массой тела имеют повышенный уровень лептина в сыворотке крови, что связано с увеличением риска развития РМЖ в постменопаузе и плохим прогнозом [126, 127]. Аэробная нагрузка приводит к снижению уровня лептина и уменьшению массы тела [127]. Пациентки с инвазивным РМЖ и высокой физической активностью имеют меньшие уровни лептина крови по сравнению с пациентками с низкой физической активностью [128]. Физическая активность снижала уровень лептина крови у женщин в постменопаузе с ИМТ  $>25 \text{ мг/м}^2$ , причем снижение было наиболее заметным при сочетании физической активности с диетой по сравнению с только диетой или только физической активностью [123]. В исследовании SHAPE 3-месячная физическая активность и уменьшение массы тела на 5 % и более снижали уровень лептина крови у пациенток с РМЖ в постменопаузе [124].

### Инсулин, IGF-1 и толерантность к глюкозе

Ожирение часто связано с инсулинорезистентностью, ведущей к повышению уровней инсулина и IGF-1, являющихся потенциальными факторами — стимуляторами роста РМЖ [3]. Снижение уровня инсулина — один из результатов повышения физической активности [129]. В рандомизированном исследовании DIANA отмечено, что снижение массы тела в среднем

на 4 кг уменьшает уровень глюкозы крови и повышает ее толерантность у пациенток с РМЖ в постменопаузе [130]. Что интересно, хотя физическая активность и снижение массы тела и повышают толерантность к глюкозе и нормализуют уровень инсулина крови, снижения концентраций сывороточного IGF-1 и IGF-связывающих белков либо не происходит, либо оно крайне незначительно [131].

### Биомаркеры воспаления

Жировая ткань является источником хронического воспаления. Множество исследований показали снижение уровней маркеров воспаления, включая С-реактивный белок, при уменьшении массы тела и повышении физической активности у женщин в постменопаузе с РМЖ и без него. При уменьшении массы тела уровни TNF- $\alpha$  и IL-6 снижались на 4–26 и 6–50 % соответственно [131]. Для значительного снижения уровня IL-6 необходимо длительное повышение физической активности, тогда как при ее кратковременном повышении такого эффекта не наблюдается [132]. В исследовании женщин с избыточной массой тела в постменопаузе, проведенном T. You и соавт., снижение массы тела с помощью упражнений и диеты в среднем на 7 кг приводило к уменьшению концентрации IL-6, а изначальные уровни IL-6 коррелировали с ИМТ [132]. Аналогичные результаты получены и в исследовании B. Pakiz и соавт. при снижении массы тела в среднем на 5,7 кг у пациенток с РМЖ в постменопаузе [133]. Таким образом, показано, что с помощью диеты и повышения физической активности возможно разорвать порочный круг из хронического воспаления, инсулинорезистентности и повышения уровней эстрогенов крови.

### Заключение

Влияние ожирения на риск развития РМЖ у женщин в пре- и постменопаузе различается в зависимости от эстрогенного статуса. У пациенток в пременопаузе ожирение связано с низким риском развития эстрогенположительного РМЖ и высоким риском развития ТН РМЖ. У пациенток в постменопаузе ожирение связано с высоким риском развития эстрогенположительного РМЖ, особенно у женщин, не получавших ЗГТ, и с умеренным или низким риском развития эстрогеноотрицательного РМЖ. Кроме того, установлено, что ожирение повышает риск смерти от РМЖ как в пре-, так и в постменопаузе, что связано как с биологическими факторами, так и с недолеченностью таких больных ввиду выраженной соматической патологии.

Что касается молекулярных аспектов, повышающих риск развития и ухудшающих прогноз РМЖ, то их целый комплекс. Локальная гипоксия в жировой ткани повышает секрецию лептина и VEGF и снижает

продукцию адипонектина. Высокие уровни цитокинов и лептина поддерживают хроническое воспаление. Экспансия популяции преадипоцитов приводит к повышению уровней IL-6, IL-8, CCL2, CCL5, VEGF, что еще больше нарушает продукцию цитокинов. TNF- $\alpha$  и IL-6 замедляют активацию рецепторов инсулина и приводят к развитию инсулинорезистентности и повышению уровней инсулина и IGF-1, стимулирующих рост опухоли. Кроме того, они стимулируют экспрессию ароматазы в фибробластах стромы молочной железы и адипоцитах, усиливают продукцию эстрогенов как в опухоли, так и в молочной железе. Изменение соотношения адипонектина и секреции провоспалительных цитокинов, IGF-1 и эстрогенов

создает благоприятное для развития опухоли микроокружение. Более того, провоспалительные и проангиогенные адипокины жировой ткани снижают противоопухолевый иммунитет, способствуя опухолевой прогрессии и отдаленному метастазированию.

Ожирение, снижение физической активности и увеличение массы тела являются факторами, ухудшающими прогноз РМЖ. Сегодня установлено, что повышение физической активности совместно с диетой позволяет снизить хроническое воспаление у пациентов с ожирением, повысить противоопухолевый иммунитет, снизить уровень эстрогенов, что, соответственно, положительно сказывается на прогнозе такого агрессивного заболевания, как РМЖ.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. World Health Organization. Obesity and overweight. World Health Organization, 2017. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. World Cancer Research Fund (WCRF). Continuous Update Project: 2016. London: WCRF International, 2016.
3. Renehan A.G., Tyson M., Egger M. et al. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569–78.
4. Protani M., Coory M., Martin J.H. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:627–35.
5. Chan D.S., Vieira A.R., Aune D. et al. Body mass index and survival in women with breast cancer – systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol* 2014;25:1901–14.
6. Kricker A., Di Sipio T., Stone J. et al. Bodyweight and other correlates of symptom-detected breast cancers in a population offered screening. *Cancer Causes Control* 2011;23:89–102.
7. Sun L., Zhu Y., Qian Q. et al. Body mass index and prognosis of breast cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis. *Medicine* (2018);97:26–35.
8. Kaviani A., Neishaboury M., Mohammadzadeh N. et al. Effects of obesity on presentation of breast cancer, lymph node metastasis and patient survival: A retrospective review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:2225–9.
9. Chen H.L., Ding A., Wang M.L. Impact of central obesity on prognostic outcome of triple negative breast cancer in Chinese women. *Springer Plus* 2016;5:594.
10. Protani M., Coory M., Martin J.H. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123(3). DOI: 10.1007/s10549-010-0990-0
11. Neuhouwer M.L., Aragaki A.K., Prentice R.L. et al. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: A secondary analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2015;1:611–21.
12. Kerlikowske K., Walker R., Miglioretti D.L. et al. Obesity, mammography use and accuracy, and advanced breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1724–33.
13. Njor S.H., Von Euler-Chelpin M., Tjønneland A. et al. Body weight and sensitivity of screening mammography. *Eur J Cancer* 2016;60:93–100.
14. Friedewald S.M., Rafferty E.A., Rose S.L. et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 2014;311:2499–507.
15. Berg W.A., Blume J.D., Cormack J.B. et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299:2151–63.
16. Lehman C.D. Clinical indications: What is the evidence? *Eur J Radiol* 2012;81:S82–S84.
17. Destounis S., Newell M., Pinsky R. Breast imaging and intervention in the overweight and obese patient. *Am J Roentgenol* 2011;196:296–302.
18. Larsson S.C., Mantzoros C.S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121:856–62.
19. Wanders J.O.P., Holland K., Veldhuis W.B. et al. Volumetric breast density affects performance of digital screening mammography. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162:95–103.
20. Conant E.F., Barlow W.E., Herschorn S.D. et al. Association of digital breast tomosynthesis vs digital mammography with cancer detection and recall rates by age and breast density. *JAMA Oncol* 2019;5:635–42.
21. McCarthy A.M., Kontos D., Synnestvedt M. et al. Screening outcomes following implementation of digital breast tomosynthesis in a general-population screening program. *J Natl Cancer Inst* 2014;106.
22. Ali M.A., Czene K., Hall P., Humphreys K. Association of microcalcification clusters with short-term invasive breast cancer risk and breast cancer risk factors. *Sci Rep* 2019;9:1–8.
23. Okello J., Kitembo H., Bugeza S., Galukande M. Breast cancer detection using sonography in women with mammographically dense breasts. *BMC Med Imaging* 2014;14:1–8.
24. Comstock C.E., Gatsonis C., Newstead G.M. et al. Comparison of abbreviated breast MRI vs digital breast tomosynthesis for breast cancer detection among women with dense breasts undergoing screening. *JAMA* 2020;323:746–56.
25. Melnikow J., Fenton J.J., Whitlock E.P. et al. Supplemental screening for breast cancer in women with dense breasts: A systematic review for the U.S. Preventive Service Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164:268–78.
26. Sree S.V., Ng E.Y., Acharya R.U., Faust O. Breast imaging: A survey. *World J Clin Oncol* 2011;2:171–8.
27. Bénard F., Turcotte É. Imaging in breast cancer: Single-photon computed tomography and positron-emission tomography. *Breast Cancer Res* 2005;7:153–62.
28. Lerman H., Lievshitz G., Zak O. et al. Improved sentinel node identification by SPECT/CT in overweight patients with breast cancer. *J Nucl Med* 2007;48:201.
29. Xu G., Zhao L., He Z. Performance of whole-body PET/CT for the detection of distant malignancies in various cancers: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med* 2012;53:1847–54.

30. Kurihara H., Shimizu C., Miyakita Y. et al. Molecular imaging using PET for breast cancer. *Breast Cancer* 2015;23:24–32.
31. Gebhart G., Lamberts L.E., Wimana Z. et al. Molecular imaging as a tool to investigate heterogeneity of advanced HER2-positive breast cancer and to predict patient outcome under trastuzumabemtansine (T-DM1): The ZEPHIR trial. *Ann Oncol* 2016;27:619–24.
32. Ogden C.L., Carroll M.D., Fryar C.D., Flegal K.M. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011–2014. NCHS Data Brief, no. 201. Hyattsville: National Center for Health Statistics, 2015.
33. White A.J., Nichols H.B., Bradshaw P.T., Sandler D.P. Overall and central adiposity and breast cancer risk in the Sister Study. *Cancer* 2015;121:3700–8.
34. Harris H.R., Willett W.C., Terry K.L., Michels K.B. Body fat distribution and risk of premenopausal breast cancer in the Nurses' Health Study II. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:273–8.
35. Van den Brandt P.A., Spiegelman D., Yaun S.S. et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000;152:514–27.
36. Bergstrom A., Pisani P., Tenet V. et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001;91:421–30.
37. Kawai M., Malone K.E., Tang M.T., Li C.I. Height, body mass index (BMI), BMI change, and the risk of estrogen receptorpositive, HER2-positive, and triple-negative breast cancer among women ages 20 to 44 years. *Cancer* 2014;120:1548–56.
38. Amadou A., Ferrari P., Muwonge R. et al. Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose–response meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14:665–78.
39. John E.M., Sangaramoorthy M., Hines L.M. et al. Overall and abdominal adiposity and premenopausal breast cancer risk among Hispanic women: the Breast Cancer Health Disparities study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:138–47.
40. Nagrani R., Mhatre S., Rajaraman P. et al. Central obesity increases risk of breast cancer irrespective of menopausal and hormonal receptor status in women of South Asian ethnicity. *Eur J Cancer* 2016;66:153–61.
41. Enger S.M., Ross R.K., Paganini-Hill A. et al. Body size, physical activity, and breast cancer hormone receptor status: results from two case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:681–7.
42. Yang X.R., Chang-Claude J., Goode E.L. et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: A pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:250–63.
43. Munsell M.F., Sprague B.L., Berry D.A. et al. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. *Epidemiol Rev* 2014;36:114–36.
44. Robinson W.R., Tse C.K., Olshan A.F., Troester M.A. Body size across the life course and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer in black women, the Carolina Breast Cancer Study, 1993–2001. *Cancer Causes Control* 2014;25:1101–17.
45. Chen L., Cook L.S., Tang M.T. et al. Body mass index and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016;157:545–54.
46. Bandera E.V., Chandran U., Hong C.C. et al. Obesity, body fat distribution, and risk of breast cancer subtypes in African American women participating in the AMBER Consortium. *Breast Cancer Res Treat* 2015;150:655–66.
47. Gaudet M.M., Press M.F., Haile R.W. et al. Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130:587–97.
48. Pierobon M., Frankenfeld C.L. Obesity as a risk factor for triple negative breast cancers: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:307–14.
49. Al Jarroudi O., Abda N., Seddik Y. et al. Overweight: is it a prognostic factor in women with triple-negative breast cancer? *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18:1519–23.
50. Беришвили А.И., Лактионов К.П., Тупицын Н.Н. и др. Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных первичной отечно-инфильтративной формой рака молочной железы. *Злокачественные опухоли* 2012;(2):134–9. Berishvili A.I., Laktionov K.P., Tupitsyn N.N. Immediate and long-term results of treatment of patients with primary edematous-infiltrative form of breast cancer. *Zlokachestvennyye opukholi* = *Malignant Tumors* 2012;(2):134–9.
51. Schairer C., Li Y., Frawley P. et al. Risk factors for inflammatory breast cancer and other invasive breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1373–84.
52. Chang S., Buzdar A.U., Hursting S.D. Inflammatory breast cancer and body mass index. *J Clin Oncol* 1998;16:3731–5.
53. Sebastiani F., Cortesi L., Sant M. et al. Increased incidence of breast cancer in postmenopausal women with high body mass index at the Modena Screening Program. *J Breast Cancer* 2016;19:283–91.
54. Bhaskaran K., Douglas I., Forbes H. et al. Body mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755–65.
55. Reeves G.K., Pirie K., Beral V. et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: Cohort study. *BMJ* 2007;335:1134.
56. Suzuki R., Rylander-Rudqvist T., Ye W. et al. Body weight and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status among Swedish women: A prospective cohort study. *Int J Cancer* 2006;119:1683–9.
57. Ahn J., Schatzkin A., Lacey J.V. et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2007;167:2091–102.
58. John E.M., Sangaramoorthy M., Hines L.M. et al. Body size throughout adult life influences postmenopausal breast cancer risk among Hispanic women: the Breast Cancer Health Disparities study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:128–37.
59. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52.
60. Rosenberg L.U., Einarsson K., Friman E.I. et al. Risk factors for hormone receptordefined breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2482–8.
61. Atkinson R.L., El-Zein R., Valero V. et al. Epidemiological risk factors associated with inflammatory breast cancer subtypes. *Cancer Causes Control* 2016;27:359–66.
62. Byers T., Sedjo R.L. Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes Obes Metab* 2011;13(12):1063–72. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01464.x
63. Feigelson H.S., Caan B., Weinmann S. et al. Bariatric surgery is associated with reduced risk of breast cancer in both premenopausal and postmenopausal women. *Ann Surg* 2019. DOI: 10.1097/sla.0000000000003331
64. Eliassen A.H., Colditz G.A., Rosner B. et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006;296:193–201.
65. Parker E.D., Folsom A.R. Intentional weight loss and incidence of obesity-related cancers: the Iowa Women's Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1447–52.
66. Sjöström L., Gummesson A., Sjöström C.D. et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): A prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol* 2009;10:653–62.
67. Adams T.D., Stroup A.M., Gress R.E. et al. Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:796–802.
68. Christou N.V., Lieberman M., Sampalis F., Sampalis J.S. Bariatric surgery reduces cancer risk in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4:691–5.
69. Sjöström L., Gummesson A., Sjöström C.D. et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): A prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol* 2009;10(7):653–62. DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70159-7

70. Canello R., Henegar C., Viguerie N. et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2005;54(8):2277–86. DOI: 10.2337/diabetes.54.8.2277
71. Vance V., Mourtzakis M., McCargar L., Hanning R. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. *Obes Rev* 2011;12:282–94.
72. Demark-Wahnefried W., Campbell K.L., Hayes S.C. Weight management and its role in breast cancer rehabilitation. *Cancer* 2012;118:2277–87.
73. Nichols H.B., Trentham-Dietz A., Egan K.M. et al. Body mass index before and after breast cancer diagnosis: Associations with all-cause, breast cancer, and cardiovascular disease mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1403–9.
74. Chlebowski R.T., Aiello E., McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002;20:1128–43.
75. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625–38.
76. Copson E.R., Cutress R.I., Maishman T. et al. Obesity and the outcome of young breast cancer patients in the UK: the POSH study. *Ann Oncol* 2015;26:101–12.
77. Rosenberg L., Czene K., Hall P. Obesity and poor breast cancer prognosis: an illusion because of hormone replacement therapy? *Br J Cancer* 2009;100:1486–91.
78. Conroy S.M., Maskarinec G., Wilkens L.R. et al. Obesity and breast cancer survival in ethnically diverse postmenopausal women: The Multiethnic Cohort Study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:565–74.
79. Lu Y., Ma H., Malone K.E. et al. Obesity and survival among black women and white women 35 to 64 years of age at diagnosis with invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3358–65.
80. Dignam J.J., Wieand K., Johnson K.A. et al. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1467–76.
81. Sparano J.A., Wang M., Zhao F. et al. Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer. *Cancer* 2012;118:5937–46.
82. Niraula S., Ocana A., Ennis M., Goodwin P.J. Body size and breast cancer prognosis in relation to hormone receptor and menopausal status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:769–81.
83. Mowad R., Chu Q.D., Li B.D. et al. Does obesity have an effect on outcomes in triple-negative breast cancer? *J Surg Res* 2013;184:253–9.
84. Ademuyiwa F.O., Groman A., O'Connor T. et al. Impact of body mass index on clinical outcomes in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2011;117:4132–40.
85. Turkoz F.P., Solak M., Petekkyay I. et al. The prognostic impact of obesity on molecular subtypes of breast cancer in premenopausal women. *J BUON* 2013;18:335–41.
86. Dawood S., Broglio K., Gonzalez-Angulo A.M. et al. Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:1718–25.
87. Wolin K.Y., Carson K., Colditz G.A. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010;15:556–65.
88. Lyman G.H. Weight-based chemotherapy dosing in obese patients with cancer: Back to the future. *J Oncol Pract* 2012;8:e62–e64.
89. Rosner G.L., Hargis J.B., Hollis D.R. et al. Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from Cancer and Leukemia Group B Study 8541. *J Clin Oncol* 1996;14:3000–8.
90. Griggs J.J., Mangu P.B., Anderson H. et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012;30:1553–61.
91. McArdle M.A., Finucane O.M., Connaughton R.M. et al. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:52.
92. Prasad S., Ravindran J., Aggarwal B.B. NF kappa B and cancer: how intimate is this relationship. *Mol Cell Biochem* 2010;336:25–37.
93. Esquivel-Velazquez M., Ostoa-Saloma P., Palacios-Arreola M.I. et al. The role of cytokines in breast cancer development and progression. *J Interferon Cytokine Res* 2015;35:1–16.
94. Gilbert C.A., Slingerland J.M. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Ann Rev Med* 2013;64:45–57.
95. Picon-Ruiz M., Pan C., Drews-Elger K. et al. Interactions between adipocytes and breast cancer cells stimulate cytokine production and drive Src/Sox2/miR-302b mediated malignant progression. *Cancer Res* 2016;76:491–504.
96. Rinkenbaugh A.L., Baldwin A.S. The NF- $\kappa$ B pathway and cancer stem cells. *Cells* 2016;5. PII: E15.
97. Tornatore L., Thotakura A.K., Bennett J. et al. The nuclear factor kappa B signaling pathway: Integrating metabolism with inflammation. *Trends Cell Biol* 2012;22:557–66.
98. Bandaru P., Rajkumar H., Nappanveetil G. The impact of obesity on immune CA response to infection and vaccine: An insight into plausible mechanisms. *Endocrinol Metab Syndr* 2013;2:113.
99. O'Shea D., Cawood T.J., O'Farrelly C., Lynch L. Natural killer cells in obesity: Impaired function and increased susceptibility to the effects of cigarette smoke. *PLoS One* 2010;5:e8660.
100. Laue T., Wrann C.D., Hoffmann-Castendiek B. et al. Altered NK cell function in obese healthy humans. *BMC Obes* 2015;2:1.
101. Wynn T.A., Chawla A., Pollard J.W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature* 2013;496:445–55.
102. Wagner M., Samdal Steinskog E.S., Wiig H. Adipose tissue macrophages: the inflammatory link between obesity and cancer? *Expert Opin Ther Targets* 2015;19:527–38.
103. Gabilovich D.I., Ostrand-Rosenberg S., Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol* 2012;12:253–68.
104. Aalders K.C., Tryfonidis K., Senkus E., Cardoso F. Anti-angiogenic treatment in breast cancer: Facts, successes, failures and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2017;53:98–110.
105. Trayhurn P., Wang B., Wood I.S. Hypoxia in adipose tissue: A basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nutr* 2008;100:227–35.
106. Angelo L.S., Kurzrock R. Vascular endothelial growth factor and its relationship to inflammatory mediators. *Clin Cancer Res* 2007;13:2825–30.
107. Vrieling A., Buck K., Kaaks R., Chang-Claude J. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:641–9.
108. Brown S.B., Hankinson S.E. Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. *Steroids* 2015;99:8–10.
109. Stanczyk F.Z., Mathews B.W., Sherman M.E. Relationships of sex steroid hormone levels in benign and cancerous breast tissue and blood: A critical appraisal of current science. *Steroids* 2015;99:91–102.
110. Kakugawa Y., Tada H., Kawai M. et al. Associations of obesity and physical activity with serum and intratumoral sex steroid hormone levels among postmenopausal women with breast cancer: Analysis of paired serum and tumor tissue samples. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162:115–25.
111. Phipps A.I., Chlebowski R.T., Prentice R. et al. Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:454–63.
112. Thune I., Brenn T., Lund E., Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:1269–75.
113. Schmid D., Leitzmann M.F. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and metaanalysis. *Ann Oncol* 2014;25:1293–311.
114. Lahart I.M., Metsios G.S., Nevill A.M., Carmichael A.R. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors:

- A systematic review and metaanalysis of epidemiological studies. *Acta Oncol* 2015;54:635–54.
115. Beasley J.M., Kwan M.L., Chen W.Y. et al. Meeting the physical activity guidelines and survival after breast cancer: Findings from the After Breast Cancer Pooling Project. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131:637–43.
  116. Chlebowski R.T., Blackburn G.L., Thomson C.A. et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1767–76.
  117. Pierce J.P., Natarajan L., Caan B.J. et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: The Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA* 2007;298:289–98.
  118. Reeves M.M., Terranova C.O., Eakin E.G., Demark-Wahnefried W. Weight loss intervention trials in women with breast cancer: a systematic review. *Obes Rev* 2014;15:74968.
  119. Goodwin P.J., Segal R.J., Vallis M. et al. Randomized trial of a telephone-based weight loss intervention in postmenopausal women with breast cancer receiving letrozole: The LISA trial. *J Clin Oncol* 2014;32:2231–9.
  120. Rock C.L., Flatt S.W., Byers T.E. et al. Results of the Exercise and Nutrition to Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY) trial: A behavioral weight loss intervention in overweight or obese breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2015;33:3169–76.
  121. Villarini A., Pasanisi P., Traina A. et al. Lifestyle and breast cancer recurrences: the DIANA-5 trial. *Tumori* 2012;98:1–18.
  122. Campbell K.L., Foster-Schubert K.E., Alfano C.M. et al. Reduced-calorie dietary weight loss, exercise, and sex hormones in postmenopausal women: Randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2314–26.
  123. Rock C.L., Pande C., Flatt S.W. et al. Favorable changes in serum estrogens and other biologic factors after weight loss in breast cancer survivors who are overweight or obese. *Clin Breast Cancer* 2013;13:188–95.
  124. Key T.J., Appleby P.N., Reeves G.K. et al. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: reanalysis of eighteen prospective studies. *Steroids* 2015;99:49–55.
  125. Neilson H.K., Conroy S.M., Friedenreich C.M. The influence of energetic factors on biomarkers of postmenopausal breast cancer risk. *Curr Nutr Rep* 2014;3:22–34.
  126. Ollberding N.J., Kim Y., Shvetsov Y.B. et al. Prediagnostic leptin, adiponectin, C-reactive protein, and the risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6:188–95.
  127. Niu J., Jiang L., Guo W. et al. The association between leptin level and breast cancer: A meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e67349.
  128. Irwin M.L., McTiernan A., Bernstein L. et al. Relationship of obesity and physical activity with C-peptide, leptin, and insulin-like growth factors in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2881–8.
  129. Schmidt S., Monk J.M., Robinson L.E., Mourtzakis M. The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: Potential effects of exercise. *Obes Rev* 2015;16:473–87.
  130. Berrino F., Bellati C., Secreto G. et al. Reducing bioavailable sex hormones through a comprehensive change in diet: The Diet and Androgens (DIANA) randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:25–33.
  131. Dethlefsen C., Pedersen K.S., Hojman P. Every exercise bout matters: Linking systemic exercise responses to breast cancer control. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162:399–408.
  132. You T., Berman D.M., Ryan A.S., Nicklas B.J. Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1739–46.
  133. Pakiz B., Flatt S.W., Bardwell W.A. et al. Effects of a weight loss intervention on body mass, fitness, and inflammatory biomarkers in overweight or obese breast cancer survivors. *Int J Behav Med* 2011;18:333–41.

**Вклад авторов**

А.И. Беришвили: разработка концепции научной работы, написание черновика статьи;  
А.Г. Кедрова: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;  
Т.А. Грея, О.В. Зайцева: анализ научной работы.

**Authors' contribution**

A.I. Berishvili: development of the concept of scientific work, writing a draft article;  
A.G. Kedrova: performing critical revision and adding valuable intellectual content;  
T.A. Greyan, O.V. Zaitseva: analysis of scientific work.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.