

## Peran Obesitas dalam Metastasis Kanker Payudara

Fadila Gustiani Daraz<sup>1</sup>, Indri Windarti<sup>2</sup>, Putu Ristyning Ayu Sangging<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

### Abstrak

Kanker payudara adalah jenis kanker yang paling umum diderita wanita di seluruh dunia. Salah satu faktor yang diyakini memiliki peran dalam perkembangan dan pertumbuhan kanker payudara adalah status gizi yang dapat dihubungkan dengan indeks massa tubuh pasien dewasa. Diperkirakan bahwa berat badan berlebih dan obesitas menjadi salah satu faktor risiko penyebaran kanker payudara menjadi metastasis jauh. Mekanisme penyebaran melalui dua cara, estrogen dan leptin. Aromatase adalah enzim dalam biosintesis estrogen yang mendorong pertumbuhan tumor melalui ekspresinya dalam sel stroma adiposa payudara. Sedangkan, leptin dihasilkan oleh adiposit. Adiposit yang mengalami hipertrofi dan hiperplasia menyebabkan perubahan patofisiologi yang berpengaruh pada perkembangan kanker payudara. Berbagai studi kasus menunjukkan diet tinggi lemak dan kalori berkaitan dengan timbulnya kanker payudara. Tingginya risiko obesitas terhadap metastasis kanker payudara. ini penting untuk dikaji lebih lanjut karena banyaknya kasus kanker payudara baik secara global, di Indonesia maupun di Lampung. Artikel review ini penting untuk mengetahui hubungan obesitas dengan metastasis kanker payudara, sebagai informasi ilmiah dan pengetahuan, serta dapat dijadikan bahan intervensi diet pada pasien kanker payudara yang mengalami obesitas.

**Kata Kunci:** obesitas; kanker payudara; metastasis

## The Role of Obesity in Breast Cancer Metastasis

### Abstract

Breast cancer is the most common type of cancer in women worldwide. One of the factors that are believed to have a role in the development and growth of breast cancer is nutritional status which can be associated with the body mass index of adult patients. It is estimated that overweight and obesity are risk factors for the spread of breast cancer to distant metastases. Mechanism of spread through two ways, estrogen and leptin. Aromatase is an enzyme in estrogen biosynthesis that promotes tumor growth through its expression in breast adipose stromal cells. Meanwhile, leptin is produced by adipocytes. Adipocytes that experience hypertrophy and hyperplasia cause pathophysiological changes that affect the development of breast cancer. Various case studies show that a diet high in fat and calories is associated with breast cancer. The high risk of obesity for breast cancer metastases. This is important to be studied further because of the large number of cases of breast cancer both globally, in Indonesia and in Lampung. This review article is important to know the relationship between obesity and breast cancer metastases, as scientific information and knowledge, and can be used as material for dietary intervention in obese breast cancer patients.

**Keywords:** obesity; breast cancer; metastasis

Korespondensi: Fadila Gustiani Daraz, alamat: Jl. P. Antasari, Bukit Kencana, Bandar Lampung, hp: 082176830435, e-mail: [fadilagd46@gmail.com](mailto:fadilagd46@gmail.com)

### Pendahuluan

Kanker merupakan suatu penyakit tidak menular dimana sel tumbuh secara tidak normal dan terus-menerus serta dapat menyebar ke organ tubuh lain yang dikenal dengan istilah metastasis. Kanker payudara adalah jenis kanker yang paling umum pada wanita di seluruh dunia.<sup>1</sup> Berdasarkan data dari *International Agency for Research on Cancer* dalam *GLOBOCAN (Global Cancer Statistic)* 2018, jumlah kasus baru kanker payudara yang ditemukan di seluruh dunia berkisar 2,1 juta orang (11,6%) dengan jumlah

kematian sebesar 626.679 orang (6.6%). Menurut WHO (*World Health Organization*), 548.000 wanita meninggal akibat kanker payudara setiap tahun.<sup>2</sup>

Salah satu faktor yang diyakini memiliki peran dalam perkembangan dan pertumbuhan kanker payudara adalah status gizi. Diperkirakan bahwa berat badan berlebih atau obesitas merupakan penyebab dari 20% kejadian kanker. Obesitas merupakan kelebihan lemak dalam tubuh yang diukur dengan indeks massa tubuh (IMT). Menurut WHO, seseorang dianggap

mengalami obesitas ketika memiliki indeks massa tubuh lebih dari 30 kg/m<sup>2</sup>. Penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan obesitas berisiko 1,5 kali mengalami kekambuhan dibandingkan pasien dengan IMT normal.<sup>3</sup> BMI yang lebih tinggi menyebabkan peningkatan risiko metastasis jauh dan kematian pada 5 tahun pertama bahkan di atas 5 tahun.<sup>4</sup>

Mekanisme perkembangan dan penyebaran kanker payudara pada pasien obesitas dipercaya dapat melalui dua cara, yaitu melalui peningkatan leptin dan estrogen.<sup>5</sup> Pada mekanisme peningkatan leptin terutama pada pasien *postmenopause*, enzim aromatase adalah enzim dalam biosintesis estrogen yang berfungsi untuk mendorong pertumbuhan tumor melalui ekspresinya pada sel stroma adiposa payudara. Sedangkan, dalam mekanisme akibat peningkatan leptin yang dihasilkan oleh adiposit, adiposit pada pasien obesitas akan mengalami hipertrofi dan hiperplasia sehingga menyebabkan perubahan patofisiologi yang berpengaruh pada perkembangan kanker payudara.<sup>6,7</sup>

Dalam penelitian oleh Park *et al* tahun 2020, pasien yang mengubah diet tinggi lemak ke diet biasa terbukti menghambat penyebaran kanker payudara dan mengurangi jumlah sel kanker yang bermetastasis sampai dengan 48%. Diet tinggi lemak membantu proses metastasis sel kanker payudara dengan meningkatkan ekspresi molekul adhesi dan matriks-metalloproteinase-9 (MMP-9) yang merupakan enzim pendegradasi membran basal yang mengatur metastasis sel kanker. Maka dari itu, mengurangi asupan lemak dan mulai konsumsi makanan seimbang selama pembentukan metastasis kanker payudara dianggap dapat mengurangi kejadian metastasis.<sup>8</sup>

Obesitas memiliki risiko kanker lebih tinggi pada kanker esofagus, lambung, tiroid, pankreas, usus besar, rektum, endometrium, prostat, kandung empedu, ovarium, dan payudara. Jaringan adiposa pasien obesitas menghasilkan sitokin inflamasi dan mediator yang dapat mendorong invasi kanker dan metastasis.<sup>9</sup> Karena kanker payudara merupakan kanker paling umum dan menjadi penyebab kematian kedua akibat kanker pada wanita di negara-negara maju, penting untuk memahami

bagaimana obesitas berdampak pada penyakit ini. Artikel review ini meninjau bagaimana obesitas dikaitkan dengan insiden dan metastasis pada kanker payudara.

## Isi

Kanker merupakan penyakit tidak menular yang diakibatkan oleh sel-sel yang tumbuh secara tidak normal dan tidak terkontrol. Kanker dapat menjadi ganas sehingga tidak hanya dapat merusak sel atau jaringan sehat, tapi juga dapat menyerang organ lain di sekitarnya atau organ yang jauh melalui sirkulasi darah. Kanker payudara berasal dari kelenjar kulit, saluran kelenjar, atau jaringan di sebelah luar rongga dada yang dapat terjadi pada salah satu maupun kedua payudara.<sup>10</sup> Organ yang paling umum terkena metastasis adalah tulang, paru-paru, otak, dan hati. Berdasarkan penelitian, setelah metastasis jauh terjadi, pasien memiliki kelangsungan hidup rata-rata 2-3 tahun.<sup>6</sup>

Penyebab kanker payudara masih belum diketahui secara pasti. Namun, ada beberapa faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko kanker payudara seperti faktor keluarga. Pada studi genetic, ditemukan bahwa kanker payudara berhubungan dengan gen *Breast Cancer Susceptibility Gene 1* (BRCA1), yaitu suatu gen yang rentan terhadap kanker payudara dengan probabilitas untuk terjadi kanker payudara sebesar 60% pada umur 50 tahun dan sebesar 85% pada umur 70 tahun.<sup>11</sup> Selain faktor genetik, usia juga dianggap menjadi faktor risiko kanker payudara. Semakin bertambahnya usia, kemungkinan terjadi kanker payudara semakin meningkat. Hal ini diduga karena lamanya pengaruh pajanan hormon terutama hormon estrogen.<sup>12</sup>

Faktor hormonal juga berpengaruh seperti riwayat menstruasi. Selain itu, penggunaan hormonal dalam jangka waktu lama juga berpengaruh. Selain hormonal, kehamilan pertama di usia tua seperti lebih dari 35 tahun berisiko 1,5-4 kali lebih besar dibandingkan kehamilan pada usia 20-34 tahun, sedangkan *nulliparity* 1,3-4 kali berisiko terkena kanker payudara.<sup>5</sup> Hal ini kemungkinan diakibatkan karena pasien *nulliparity* tidak menyusui secara

eksklusif sehingga dapat membuat proses laktasi bekerja secara terus-menerus. Hal ini menyebabkan terbentuknya bendungan asi dan pengosongan saluran alveoli tidak sempurna. Faktor yang tidak kalah penting adalah peran gaya hidup. Menurut penelitian, terdapat peningkatan risiko kanker payudara pada wanita yang rutin mengonsumsi alkohol daripada wanita non-alkoholik. Hal ini disebabkan alkohol dapat meningkatkan sekresi estrogen dan menurunkan klerens estrogen. Aktivitas fisik yang kurang serta obesitas saat pascamenopause juga dapat meningkatkan kejadian kanker payudara akibat meningkatnya sintesis estrogen pada timbunan lemak.<sup>5</sup> Kadar estrogen yang tinggi akan mempengaruhi pertumbuhan jaringan payudara sehingga menimbulkan membelahnya sel secara terus menerus. Hal ini dapat menyebabkan timbulnya kanker payudara.<sup>13</sup>

Sejak tahun 1995, WHO menggunakan IMT untuk memantau keadaan tubuh. IMT dikategorikan sebagai *underweight*, normal, *overweight*, dan obesitas.<sup>14</sup> Saat ini, IMT adalah alat yang digunakan untuk mendefinisikan masalah obesitas di seluruh dunia. IMT dikembangkan untuk membantu para ahli epidemiologi dalam mengklasifikasikan keadaan tubuh.<sup>15</sup> Berikut klasifikasi IMT menurut WHO *guidelines*:

**Tabel 1.** Klasifikasi IMT menurut WHO.<sup>14</sup>

Klasifikasi	WHO IMT (kg/ m <sup>2</sup> )
Kurus ( <i>underweight</i> )	<18,5
Normal	18,5-24,9
Gemuk ( <i>overweight</i> )	25-29,9
Preobesitas	
Obesitas Tingkat 1	30-34,9
Obesitas Tingkat 2	35-39,9
Obesitas Tingkat 3	≥40

IMT dihitung berdasarkan rumus Indeks Quetelet = berat badan (kilogram) dibagi tinggi badan kuadrat (meter) = IMT. Seperti yang ditunjukkan di atas, IMT dihitung dengan mengkuadratkan tinggi badan, mengurangi kontribusi panjang kaki dalam persamaan dan cenderung menormalkan distribusi massa tubuh pada setiap tingkat tinggi. Hal ini dinilai penting

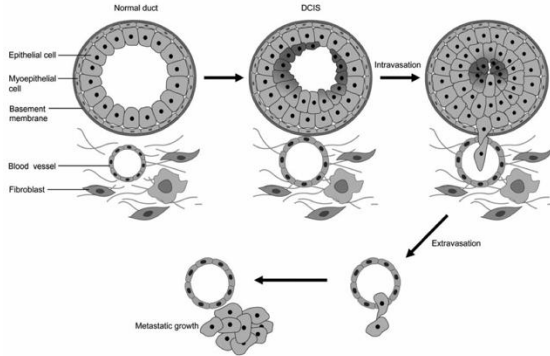
karena sebagian besar lemak tubuh berada di batang tubuh. Namun demikian, IMT dianggap kurang mewakili persentase lemak tubuh seseorang.<sup>23</sup> Wanita umumnya memiliki BMI lebih rendah daripada pria, meskipun massa lemak mereka relatif terhadap bentuk tubuh atau BMI mereka jauh lebih besar (20% hingga 45%).<sup>23</sup>

Metastasis dimulai dengan invasi lokal jaringan inang di sekitarnya oleh sel-sel yang berasal dari tumor primer dan berlanjut sampai sel-sel tumor menyerang dan menginvasi ke pembuluh darah atau limfatik. Sel-sel tumor invasif pertama-tama harus mengubah adhesi sel-sel dan adhesi sel ke *extracellular matrix* (ECM). Cadherin telah didokumentasikan memainkan peran besar dalam memediasi adhesi sel-sel dan memainkan peran dominan dalam metastasis kanker payudara. Mutasi pada E-cadherin yang menyebabkan kehilangan fungsionalnya ditemukan pada karsinoma payudara lobular. N-Cadherin terkait erat dengan sel mesenchymal dan terkait dengan transisi *epithelial-to-mesenchymal*.<sup>23</sup>

EMT memainkan peran utama dalam perkembangan tumor dengan membantu invasi dan intravasasi ke dalam aliran darah dan menginduksi protease yang terlibat dalam degradasi ECM. *Down-regulasi* E-cadherin diyakini mengakibatkan hilangnya adhesi antara sel kanker payudara epitel dan sel epitel lainnya, sementara peningkatan N-cadherin, dan kemungkinan cadherin mesenchymal lainnya, memungkinkan adhesi sel tumor ke sel stroma dan selanjutnya, invasi sel tumor ke dalam stroma.<sup>23,24</sup>

Intravasasi terjadi dimulai dari masuknya sel tumor secara aktif ke dalam pembuluh limfatik atau pembuluh darah. Hal ini diperantarai oleh mekanisme aktivasi enzim pengubah *extracellular matrix* (ECM). Langkah selanjutnya adalah ekstravasasi yaitu sel-sel kanker akan menempel pada endotel vaskular di organ target dan meninggalkan sirkulasi. Peristiwa ini dikaitkan dengan ekspresi molekul adhesi sel spesifik dan sekresi faktor yang menginduksi hiperpermeabilitas vaskular. Kanker payudara sering bermetastasis ke tempat-tempat seperti paru-paru, tulang, hati dan otak, yang tidak

memiliki hubungan vaskular langsung dengan jaringan kelenjar susu. Ketika perkembangan sel tidak terdeteksi, proses selanjutnya yang terjadi adalah terbentuknya mikrometastasis. Sel kanker payudara mikroskopis akan terus tumbuh sampai



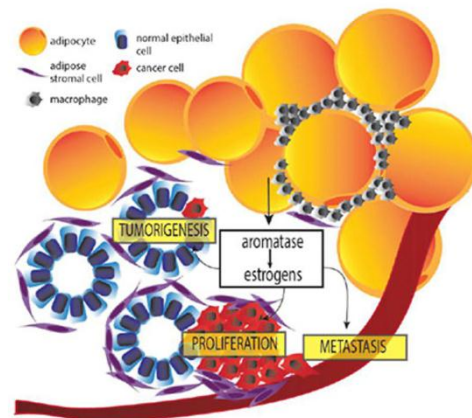
membentuk metastasis makroskopik (transisi mikrometastatik ke makrometastatik).<sup>5</sup> Mekanisme dapat dilihat lebih lanjut pada gambar 1.<sup>24</sup>

**Gambar 1.** Kaskade metastasis kanker payudara.<sup>24</sup>

Pada kanker payudara, estrogen dapat bertindak melalui mekanisme genomik dan non-genomik. Aksi genomik ER berhubungan dengan regulasi ekspresi gen yang bergantung pada estrogen (ERE) dan ekspresi gen yang tidak bergantung pada ERE. Dalam aktivasi genom yang bergantung pada ERE, pengikatan estrogen pada reseptornya dikaitkan dengan peningkatan interaksi dengan protein koaktivator untuk mengikat ERE dalam DNA, menghasilkan perubahan ekspresi gen yang mengatur pertumbuhan, diferensiasi, apoptosis, dan angiogenesis. Namun, estrogen juga dapat memfasilitasi transkripsi gen melalui jalur yang tidak memerlukan ERE. Dalam aktivasi genomik ERE-independen, kompleks estrogen-ER juga dapat berinteraksi dengan faktor transkripsi terikat DNA lainnya seperti Fos/Jun untuk berikatan dengan situs AP-1 atau SP1 di daerah promotor gen target, sehingga menghasilkan aktivasi transkripsi gen.<sup>22,23</sup>

Efek non-genomik adalah tindakan yang dimediasi melalui aktivasi ER yang terlokalisasi dekat atau pada membran plasma. ER terkait

membran dapat berinteraksi dengan banyak protein termasuk protein adaptor, protein G, Src, reseptor faktor pertumbuhan (EGFR, IGFR1, HER2), kinase sitoplasma (MAPKs, PI3K, AKT) serta enzim pensinyalan (adenil siklase). Tindakan yang dimediasi oleh mekanisme ini tidak bergantung pada perubahan transkripsi gen. Ikatan estrogen dengan nuklear ER dapat meningkatkan faktor pertumbuhan transformasi (TGF $\alpha$ ) dan ekspresi amphiregulin. Setelah TGF $\alpha$  dan amphiregulin terikat, EGFR dirangsang untuk mengaktifkan MAPK dan AKT. Sebaliknya, beberapa sitokin, faktor pertumbuhan, ligan



**Gambar 2.** Estrogen dalam kaskade metastasis.<sup>7</sup>

EGFR, dan jalur terkait IGF1R mengaktifkan MAPK/ERK, PI3K/AKT, p90rsk, dan p38 MAPK, yang menyebabkan fosforilasi ER yang menghasilkan aktivasi ER. Jalur pensinyalan ini memainkan peran penting dalam perkembangan, penyebaran, dan kelangsungan hidup kanker.<sup>7</sup>

Pada mekanisme melalui leptin, obesitas menyebabkan sel adiposit mengalami hipertrofi dan hiperplasia yang menyebabkan perubahan patofisiologi seperti peningkatan kadar asam lemak bebas (FFA) dan trigliserida, peningkatan kadar glukosa darah, dan resistensi insulin. Di antara adipokin, tingkat sirkulasi leptin meningkat sebanding dengan IMT dan massa lemak tubuh total sehingga dianggap berperan penting dalam penyebaran kanker payudara.<sup>6</sup>

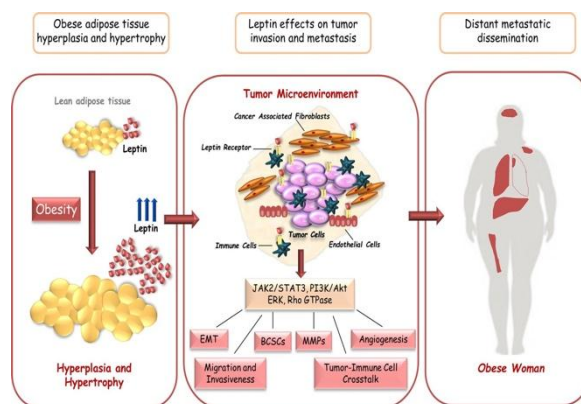
Leptin bekerja melalui reseptor leptin transmembran (ObR) yang diturunkan dari penyambungan RNA alternatif. ObRb adalah

isoform yang diperlukan untuk aktivasi pensinyalan jalur JAK-STAT yang dipengaruhi oleh leptin. Selain jalur JAK-STAT, pengikatan leptin ke reseptor ObRb ini juga memodulasi substrat reseptor insulin (IRS), phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), protein kinase C (PKC), mitogen-activated protein kinase (MAPKs), dan Rho-family GTPase yang meningkatkan proliferasi dan transformasi kanker payudara serta secara khusus mempengaruhi tahap kaskade metastatik.<sup>6</sup>

Leptin mempromosikan migrasi dan invasi tumor payudara melalui ekspresi IL-18 dalam sel kanker payudara dengan mengaktifkan jalur pensinyalan PI3K/Akt/ATF-2, yang mengarah ke invasi. Selain itu, jalur aktivasi IL-8 terlibat langsung dalam menstimulasi sel kanker payudara untuk menjalani *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) dan mempengaruhi regulasi ekspresi *matrix metalloproteinase* (MMP) pada kanker payudara. Dengan mengaktifkan jalur pensinyalan STAT3, leptin dapat merangsang pembentukan *breast cancer stem cell* (BCSCs).<sup>17,18</sup>

Aktivasi jalur ini oleh leptin juga mempengaruhi angiogenesis, pembuluh darah yang menyerang dan tumbuh di lingkungan tumor, dan merupakan penanda kanker. Adiposit mengatur angiogenesis dengan mengeluarkan leptin yang merangsang pertumbuhan pembuluh darah secara sinergis dengan VEGF dan *fibroblast growth factor* (FGF)2. Selain itu, leptin menginduksi proliferasi fibroblas, menarik makrofag bersama dengan sel inflamasi lainnya di lingkungan mikrotumor, dan mendorong angiogenesis melalui faktor pertumbuhan ganda atau pensinyalan sitokin. Leptin juga mendorong invasi dan metastasis sel kanker payudara dengan menstimulasi ekspresi IL-18 pada *tumor-associated macrophages* (TAMs) melalui ObR, NF- $\kappa$ B, dan NF- $\kappa$ B1.<sup>17,19,20</sup>

Peningkatan leptin pada penderita kanker payudara yang mengalami obesitas dianggap dapat berpengaruh terhadap pembesaran ukuran tumor serta terjadinya metastasis ke kelenjar getah bening maupun metastasis jauh.<sup>6</sup>



Gambar 3. Leptin dalam kaskade metastasis.<sup>6</sup>

### Ringkasan

Obesitas pada pasien kanker payudara diakibatkan oleh sel adiposit yang mengalami hipertrofi dan hiperplasia yang menyebabkan perubahan patofisiologis dan menghasilkan reseptor leptin transmembran (ObR) yang diperlukan untuk aktivasi pensinyalan jalur JAK-STAT dan PI3K-Akt. Jalur ini mempromosikan migrasi dan invasi tumor payudara melalui ekspresi IL-18 dalam sel kanker payudara. Selain dipengaruhi leptin, estrogen terutama pada pasien pascamenopause dapat juga berperan penting. Pada pasien pascamenopause, estrogen diproduksi salah satunya di jaringan adiposa. Estrogen yang berlebihan pada pasien obesitas pascamenopause dapat menghasilkan perubahan ekspresi gen yang mengatur pertumbuhan, diferensiasi, apoptosis, dan angiogenesis sel tumor.

### Simpulan

Kanker payudara adalah jenis kanker yang paling sering diderita wanita di seluruh dunia. *Overweight* dan obesitas merupakan salah satu faktor risiko penyebaran kanker payudara menjadi metastasis jauh melalui peningkatan estrogen dan leptin. Penelitian terkait peran obesitas terhadap metastasis kanker payudara sebaiknya terus dilaksanakan dan dikembangkan lebih lanjut agar dapat mengkonfirmasi hubungan obesitas dan metastasis kanker payudara.

**Daftar Pustaka**

1. Brilliana A & Notobroto HB. Faktor yang Berhubungan dengan Perilaku Ibu Rumah Tangga Melakukan Pemeriksaan Payudara Sendiri (SADARI). *The Indonesian Journal of Public Health*. 2017;12(2):143–53.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68: 394-424.
3. Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, dkk. The Prognostic Impact of Obesity on Molecular Subtypes of Breast Cancer in Premenopausal Women. *JBUON*. 2013;18(2):335-41.
4. Jiralerspong S & Goodwin PJ. Obesity and Breast Cancer Prognosis: Evidence, Challenges, and Opportunities. *Journal of Clinical Oncology*; 2016;34(35):4203-16.
5. Ashariati A. *Manajemen Kanker Payudara Komprehensif*. Surabaya: Universitas Airlangga. 2019.
6. Barone I, Giordano C, Bonofiglio D, Ando S, Catalano S. The Weight of Obesity in Breast Cancer Progression and Metastasis: Clinical and Molecular Perspectives. *Seminars in Cancer Biology*. Italy: University of Calabria. 2019.
7. Bhardwaj P, Au CC, Benito-Martin A, Ladumor H, Oshchepkova S, Moges R, *et al*. Estrogens and Breast Cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth, and progression. *Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology*. 2019;189:161-70.
8. Park SH, Jung IK, Kim JH. Effect of Dietary Changes from High-fat Diet to Normal Diet on Breast Cancer Growth and Metastasis. *Journal of Nutrition and Health*. 2020;53(4). 369-80.
9. Picon-Ruiz M, Morafa-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(5): 378-97.
10. Sari UM & Khati SA. Hubungan Pemakaian Kontrasepsi Hormonal dengan Kejadian Kanker Payudara. *Jurnal Kesehatan Tambusai*. 2022;3(2).
11. Humaera R & Mustofa S. Diagnosis dan Penatalaksanaan Karsinoma Mammae Stadium 2. *J Medula Unila*. 2017;7(2):103-7.
12. Rianti E, Tirtawati GA, Novita H. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Risiko Kanker Payudara Wanita. *Journal Health Quality*. 2012;3(1):10-23.
13. Firman N, Syahril E, Abdi DA, Nulanda M, Dewi AS. Gambaran Faktor Risiko Pasien Kanker Payudara di RS Ibnu Sina Makassar Tahun 2019. *Fakumi Medical Journal*. 2022;2(5).
14. Philip W, James T, Jackson-leach R, Mhurchu CN, Kalamara E, Shayeghi M, *et al*. Overweight and Obesity (High Body Mass Index). *Comparative Quantification of Health Risks*. 2021;8:497-596.
15. Lim JU, Lee JH, Kim JS, Hwang YI, Kim TH, Lim SY, *et al*. Comparison of world health organization and asia-pasific body mass index classifications in COPD Patients. *International journal of COPD*. 2017;12: 2465-475.
16. Wang J, Cai Y, Yu F, Ping Z, Liu L. Body Mass Index Increases the Lymph Node Metastasis Risk of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis With 52904 Subjects From 20 Cohort Studies. *BMC Cancer*. 2020;20:601.
17. Li K, Wei L, Huang Y, Wu Y, Su M, Pang X, Li K, *et al*. Leptin Promotes Migration and Invasion of Breast Cancer Cells by Stimulating IL-8 Production in M2 Macrophages. *Oncotarget* 7. 2016;40: 65441-53.
18. Wang L, Tang C, Cao H, Li K, Pang X, Zhong L, *et al*. Activation of IL-8 via Pi3K/Akt-dependent Pathway is Involved in Leptin-mediated Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Breast Cancer Cells. *Cancer Biol. Ther*. 2015;16(8).
19. Gonzalez-Perez RR, Lanier V, Newman G. Leptin's Pro-angiogenic Signature in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2013;5(3): 1140-1162.
20. Guo S, Liu M, Wang G, Torroella-Kouri M, Gonzalez-Perez RR. Oncogenic role and therapeutic target of leptin signalling in breast cancer and cancer stem cells. *BBA*. 2012;1825(2):207-22.

21. Ray A, Cleary MP. The Potential Role of Leptin in Tumor Invasion and Metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;38:80-97.
22. Fuqua SAW. The Role of Estrogen Receptors in breast Cancer Metastasis. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia.* 2002;6(4):407-17.
23. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutrition Research.* 2015;50(3):117-28.
24. Scully OJ, Bay BH, Yip H, Yu YN. Breast Cancer Metastasis. *Cancer Genomics & Proteomics.* 2012;9:311-20.