

肥胖影响乳腺癌的研究进展

许静凯, 陈梦云, 许奕荟, 徐明贵, 黄鹤群, 刘 臣, 张 博
(安徽医科大学第二附属医院, 安徽 合肥 230601)

摘要:研究表明肥胖可能会影响乳腺癌的发病和预后,但是影响机制尚未明确。本文搜集整理了近年来肥胖与不同绝经状态、不同分子亚型乳腺癌之间发病和预后的关系研究。其中肥胖对绝经前和绝经后乳腺癌的影响是不同的,同时肥胖对不同分子亚型乳腺癌患者发病和预后的影响亦是不同的,并且肥胖合并糖尿病等其他疾病也导致乳腺癌的预后更差。本文对这些文献加以总结并搜集了一些肥胖对乳腺癌发病机制影响的相关研究,可对肥胖与乳腺癌之间关系的基础研究和临床工作提供更多的参考依据。

关键词:乳腺肿瘤;肥胖;绝经;分子分型;发病;预后

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2016)06-0462-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2016.06.B006

Progress in the Impact of Obesity on Breast Cancer

XU Jing-kai, CHEN Meng-yun, XU Yi-hui, et al.

(The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China)

Abstract: Studies indicate that obesity may influence the pathogenesis and prognosis of breast cancer, but mechanism is not yet clear. We have collected a series of recent researches of the relationship between obesity and pathogenesis and prognosis of breast cancer in different menopausal status and subtypes. Obesity influences pre-menopausal and post-menopausal breast cancer respectively. The impacts of obesity on morbidity, mortality and prognosis of breast cancer patients in different subtypes are not the same. Moreover, complications such as diabetes result in poor prognosis. By summarizing some mechanism researches, it would provide more referential basis for future researches and clinical works.

Subject words: breast neoplasms; obesity; menopause; molecular typing; pathogenesis; prognosis

癌症是全球死亡的主要原因之一。有文献报道,2012年癌症患者的死亡率达到58.6%^[1]。超重和肥胖被证明会增加许多癌症的发病和死亡风险,且女性高于男性。身体质量指数(body mass index, BMI)是目前衡量超重或肥胖程度主要标准,根据WHO的分类标准,按照 $BMI = \text{体重}(\text{千克}) / \text{身高}(\text{米})^2$ 计算,肥胖人群的 $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 。乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤,在中国乳腺癌的新发病例数和死亡病例数分别占全世界的12.2%和9.6%^[2]。根据乳腺癌的不同分类标准可分为绝经前和绝经后乳腺癌以及Luminal A、Luminal B、HER2过表达型和三阴型4种不同分子亚型的乳腺癌。本文就近年来乳

腺癌肥胖患者在不同时期和不同分型下的发病、死亡和预后效果进行综述,以期对肥胖与乳腺癌之间关系的研究提供新的思路。

1 肥胖与不同绝经状态下的乳腺癌关系

1.1 肥胖与绝经前乳腺癌

当前肥胖对绝经前乳腺癌的影响在界内尚未达成统一意见。Cheraghi等人^[3]的Meta分析表明BMI指数与绝经前乳腺癌之间无相关关系。有学者研究表明体脂是绝经前乳腺癌的一种保护因子,研究指出当 $BMI \leq 22 \text{ kg/m}^2$ 时,BMI与乳腺癌的发病率呈负性相关,随着BMI指数的增加,患病的风险降低^[4]。而Munsell等^[5]Meta分析结果显示相对于正常体重,肥胖人群的绝经前乳腺癌患病率更高($RR=0.78$, $95\%CI:0.67\sim0.92$),但是这种关联只适用于激素受

基金项目:国家自然科学基金项目(81301771)

通讯作者:张 博,副教授,博士;安徽医科大学第二附属医院肿瘤中心,安徽省合肥市芙蓉路678号(230601);E-mail:alvinbo@163.com

收稿日期:2015-12-30; **修回日期:**2016-02-22

体阳性的乳腺癌患者,在受体阴性的乳腺癌患者中并未发现($RR=1.06, 95\%CI:0.70\sim1.60$)。

1.2 肥胖与绝经后乳腺癌

肥胖会增加绝经后乳腺癌的发病风险^[4,5],大量的 Meta 分析和队列研究证明了 BMI 指数与绝经后乳腺癌发病风险之间存在相关性^[3,4]。Bergstrom 等^[6]通过 Meta 分析表明 BMI 指数每增加 1 个单位,绝经后乳腺癌的发病风险增加 2%。Cheraghi 等^[3]通过 50 项 Meta 分析,包括 15 项队列研究和 35 项病例对照研究,指出 BMI 指数与绝经后乳腺癌之间的存在相关性,OR 为 1.15($95\%CI:1.07\sim1.24$)。Scholz 等^[7]回顾性研究了Ⅲ期 ADBAR 试验患者的数据,研究发现超重和肥胖的患者相对于低体重和正常体重的患者更容易发生绝经后乳腺癌($P<0.001$)。全身型肥胖比腹型肥胖更容易患有绝经后乳腺癌^[8],有报道称近 50%的绝经后乳腺癌都是肥胖导致的^[9]。

2 肥胖与不同分子亚型的乳腺癌

2.1 肥胖型乳腺癌与 ER、PR

ER 和 PR 与乳腺癌发病率和死亡率之间的关系与患者的 BMI 指数和绝经状态有关。近期的一项 Meta 分析联合分析了 89 项流行病学调查^[5],研究指出 ER 和 PR 阳性的乳腺癌患者与肥胖有关,对绝经前乳腺癌其发病风险为 0.78,95%CI 为 0.67~0.92,绝经后乳腺癌的发病风险为 1.39 (95%CI:1.14~1.70)。同时,该研究指出 ER 和 PR 阴性的乳腺癌患者与肥胖无关。还有研究指出在早期乳腺癌患者中,相对于正常体重的乳腺癌患者,ER 阳性的肥胖型绝经前和围绝经期乳腺癌患者死亡率会明显升高 ($RR=1.34, 95\%CI:1.22\sim1.47$)^[10]。且 ER 阴性和侵袭性肿瘤亚型更容易发生在绝经前,而 ER 阳性的肿瘤亚型更容易出现在绝经后女性。

早期乳腺癌协作组^[11]收集了 80 000 例患者,采用 Cox 回归模型评估 BMI 对患者死亡及复发的影响,并依据临床试验、治疗方式及年龄进行分层分析。在 20 000 例 ER 阴性的女性乳腺癌患者中,BMI 与患者的死亡率之间无明显关系,当对肿瘤大小及淋巴结状况进行校正后,这种关系几乎为零。在 60 000 例 ER 阳性的绝经前患者中,BMI 与乳腺癌死亡率存在明显的正相关关系($P<0.00001$)。

2.2 肥胖与 HER2 过表达型乳腺癌间的关系

HER2 基因的表达对乳腺癌的发生和发展起着重要的作用,HER2 过表达型乳腺癌占有乳腺癌患者的 15%~20%^[3]。当前有许多关于肥胖与 HER2 过表达型乳腺癌之间关系的研究,但是结果尚不明确^[12,13]。Jiralerspong 等^[12]通过回顾性研究方法,研究了 733 例 HER2 过表达型乳腺癌患者与肥胖之间的关系,结果表明肥胖与 HER2 过表达型乳腺癌之间无关($P>0.5$)。Van Mieghem 等^[14]研究了 50 岁以上的 HER2 过表达型乳腺癌患者与 BMI 指数之间的关系,选择了 535 例 50 岁以上的女性或者是已绝经的女性,通过 Logistic 回归分析,研究发现 BMI 每增加一个百分数,HER2 基因表达水平就会降低,BMI 指数与 HER2 过表达型乳腺癌之间呈负相关。

东部肿瘤协作组 E1199 辅助实验表明肥胖的乳腺癌生存率与 HER2 阳性无关,而是与激素受体阳性和 HER2 阴性有关^[15],Romero-Figueroa 等^[16]的研究也证明了这一结论。Mazzarella 等^[13]同样使用回顾性的研究方法,发现 ER 阴性 HER2 阳性的肥胖型乳腺癌患者,相对于正常以及低体重的患者死亡风险增加 79% ($P=0.04, 491$ 例患者),但是肥胖与 ER 阳性、HER2 阳性的乳腺癌患者无关 ($P=0.91, 759$ 例患者)。

2.3 肥胖与三阴性乳腺癌间的关系

三阴性乳腺癌的侵袭性强且预后差,占有乳腺癌患者的 10%~15%^[17],三阴性乳腺癌一般不使用内分泌治疗以及抗 HER2 靶向药物治疗,化疗是最常用的治疗手段^[15]。当前大量的研究用于研究肥胖与三阴性乳腺癌死亡率之间的关系,但是研究结果均表明两者之间并无相关性^[18-21],原因可能是因为三阴性乳腺癌的患者少,研究追踪的时间短,所以当前尚无证据表明肥胖与三阴性乳腺癌之间的关系。

3 肥胖与乳腺癌的预后

3.1 肥胖与乳腺癌的淋巴结转移

淋巴结转移是影响女性乳腺癌预后最重要的因素。研究表明,肥胖患者更易发现淋巴结转移。肥胖的女性乳腺癌患者通常在确诊时已经是晚期患者,其原发性肿瘤体积更大且有大量的淋巴结转移^[7]。而且腋下淋巴结转移预示着更高的乳腺癌局部和远

复发以及更高的乳腺癌死亡率^[22,23],并且淋巴结转移的复发患者生存率最低^[24]。Haakinson 等^[25]收集了 1 352 例乳腺癌患者,其中 76% 为非肥胖患者,24% 为肥胖患者,研究指出肥胖型乳腺癌的肿瘤体积更大(1.7cm vs 1.4cm, $P < 0.001$),且淋巴结转移率更高(31% vs 25%, $P = 0.026$)。

3.2 肥胖与乳腺癌的生存率

研究表明肥胖会降低乳腺癌患者的无病生存率(disease-free survival, DFS)和总生存率(overall survival, OS)^[7]。Scholz 等^[7]选取了 1 493 例高危乳腺癌患者,研究发现绝经后乳腺癌患者中肥胖患者相对于非肥胖患者有更低的 DFS (HR=1.43, 95%CI: 1.11~1.86, $P = 0.006$) 和 OS (HR=1.56, 95%CI: 1.14~2.14, $P = 0.006$)。但是在绝经前乳腺癌患者中肥胖患者与非肥胖患者的 DFS 和 OS 无相关性 (DFS: HR=1.06, 95%CI: 0.63~1.76, $P = 0.84$; OS: HR=0.94, 95%CI: 0.46~1.89, $P = 0.853$)。

肥胖的乳腺癌患者与正常体重的患者相比,死亡率更高^[26,27]。Chan 等^[27]联合了 82 个研究,包括 213 075 例乳腺癌存活者和 41 477 例乳腺癌死亡患者,研究指出相对于正常体重,肥胖乳腺癌患者的死亡率风险更高(RR=1.41, 95%CI: 1.29~1.53)。在肥胖型乳腺癌患者中绝经前患者的死亡风险为 1.75, (95%CI: 1.26~2.41),绝经后患者的死亡风险为 1.34 (95%CI: 1.18~1.53)。

3.3 肥胖对乳腺癌合并症的影响

超重和肥胖会增加二型糖尿病的发病风险^[28],研究指出 18% 的乳腺癌患者会合并糖尿病^[29],且伴有糖尿病的乳腺癌患者肿块更大,更容易出现淋巴浸润转移和远处转移^[30]。糖尿病会缩短乳腺癌患者的 DFS 和 OS^[30,31]。二甲双胍作为治疗糖尿病的首选药,不仅可以降低体内胰岛素的水平,同时还可以降低癌症的风险以及糖尿病的死亡率^[32]。近期 Meta 分析表明合并二型糖尿病的乳腺癌患者通过二甲双胍治疗,可以降低癌症的死亡率^[33]。其中使用二甲双胍的乳腺癌患者死亡率较低 (RR=0.64, 95%CI: 0.37~1.12, 3 685 例),未使用二甲双胍死亡率较高 (RR=0.64, 95%CI: 0.53~1.08, 2 645 例)。

4 肥胖在乳腺癌发病过程中的作用

当前有大量关于肥胖与乳腺癌发病机制的研

究,但是尚未得到一致的结论。有学者认为乳腺癌的发生可能与遗传、环境、饮食、肥胖等多种因素有关。目前已有几种激素及其代谢通路提出用于解释肥胖与乳腺癌发病之间的关系,以及它们对绝经前后乳腺癌预后的影响^[34,35]。肥胖的乳腺癌患者体内激素水平会发生紊乱,如瘦素、胰岛素、脂联素、甘油三酯等脂肪因子,进而会激活或改变机体代谢通路,诱发乳腺癌的发生、发展或复发等。

瘦素是一种蛋白质类激素,是肥胖的诱发因素之一,并且会影响乳腺癌患者的预后以及生存率^[36]。Romero-Figueroa 等^[16]比较了 78 例肥胖乳腺癌患者和 78 例肥胖非乳腺癌患者体内血清瘦素和胰岛素的水平,同时排除了 II 型糖尿病的干扰,研究结果指出肥胖的乳腺癌患者体内血清瘦素水平明显提高。有研究指出乳腺癌患者在高剂量胰岛素刺激作用下体内瘦素和瘦素受体会过度表达^[36]。Chala 等^[37]利用前瞻性方法比较了超重的乳腺癌患者在化疗前和化疗 6 个月后体内胰岛素耐受情况,通过口服葡萄糖耐受试验,研究发现化疗前患者血清胰岛素水平要比化疗 6 个月后高 ($P = 0.037$)。肥胖可导致慢性炎症的发生,大量的炎症因子和机体的多种细胞为肿瘤形成了肿瘤微环境,从而促进乳腺癌的发生发展。脂肪组织产生的胰岛素、瘦素等脂肪因子与高胰岛素血症和血管生成有关,这是乳腺癌侵袭性的主要影响因子^[35]。肥胖易引起机体胰岛素耐受,增加体内胰岛素的循环,可以促进癌细胞增殖和血管生成从而进而影响乳腺癌细胞的发生和发展^[36]。

5 结 语

肥胖作为乳腺癌发病及预后的危险因素,对不同绝经状态及不同分子亚型乳腺癌的影响是不同的。女性所处绝经状态和激素受体的表达水平相互作用共同影响肥胖型乳腺癌的发病、死亡及预后。当前虽有大量不同分子亚型乳腺癌的临床和基础研究,但针对肥胖性乳腺癌患者的研究较少,仍需要更大的样本量进行深入的探讨。包括肥胖相关脂肪因子与 ER、PR、HER2 以及相关代谢通路的研究,通过结合这些基础研究和临床分析,对肥胖乳腺癌患者发病的潜在生物学机制进行深入研究。在临床工作中可针对患者所处的不同激素水平以及 BMI 指数,

给予适当干预以降低乳腺癌的发病和死亡风险,提高患者预后及生存质量。

参考文献:

- [1] Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1):36–46.
- [2] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7):e279–e289.
- [3] Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, et al. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e51446.
- [4] 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[J]. *Lancet*, 2014, 384(9945):755–765.
- [5] Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, et al. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status [J]. *Epidemiol Rev*, 2014, 36(1):114–136.
- [6] Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe [J]. *Int J Cancer*, 2001, 91(3):421–430.
- [7] Scholz C, Andergassen U, Hepp P, et al. Obesity as an independent risk factor for decreased survival in node-positive high-risk breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Tr*, 2015, 151(3):569–576.
- [8] Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B, et al. A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the Malmo Diet and Cancer Study[J]. *Int J Cancer*, 2003, 103(2):246–252.
- [9] van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue [J]. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 2009, 18(10):2569–2578.
- [10] Chan DS, Norat T. Obesity and breast cancer: not only a risk factor of the disease [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2015, 16(5):22.
- [11] Kwan ML, John EM, Caan BJ, et al. Obesity and mortality after breast cancer by race/ethnicity: The California Breast Cancer Survivorship Consortium [J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 179(1):95–111.
- [12] Jiralerspong S, Kim ES, Dong W, et al. Obesity, diabetes, and survival outcomes in a large cohort of early-stage breast cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(10):2506–2514.
- [13] Mazzarella L, Disalvatore D, Bagnardi V, et al. Obesity increases the incidence of distant metastases in oestrogen receptor-negative human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(17):3588–3597.
- [14] Van Mieghem T, Leunen K, Pochet N, et al. Body mass index and HER-2 overexpression in breast cancer patients over 50 years of age [J]. *Breast Cancer Res Tr*, 2007, 106(1):127–133.
- [15] Sparano JA, Wang ML, Zhao FM, et al. Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer [J]. *Cancer-Am Cancer Soc*, 2012, 118(23):5937–5946.
- [16] Romero-Figueroa MD, Garduno-Garcia JDJ, Duarte-Mote J, et al. Insulin and leptin levels in obese patients with and without breast cancer[J]. *Clinical Breast Cancer*, 2013, 13(6):482–485.
- [17] Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options [J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(3):235–244.
- [18] Dawood S, Lei XD, Litton JK, et al. Impact of body mass index on survival outcome among women with early stage triple-negative breast cancer [J]. *Clinical Breast Cancer*, 2012, 12(5):364–372.
- [19] Mowad R, Chu QD, Li BDL, et al. Does obesity have an effect on outcomes in triple-negative breast cancer? [J]. *J Surg Res*, 2013, 184(1):253–259.
- [20] Tait S, Pacheco JM, Gao F, et al. Body mass index, diabetes, and triple-negative breast cancer prognosis [J]. *Breast Cancer Res Tr*, 2014, 146(1):189–197.
- [21] Perez CA, Zumsteg ZS, Gupta G, et al. Black race as a prognostic factor in triple-negative breast cancer patients treated with breast-conserving therapy: a large, single-institution retrospective analysis [J]. *Breast Cancer Res Tr*, 2013, 139(2):497–506.
- [22] Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials[J]. *Lancet*, 2011, 378(9804):1707–1716.
- [23] McGale P, Taylor C, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 383(9935):2127–2135.

- [24] Rose BS, Jiang W, Punglia RS. Effect of lymph node metastasis size on breast cancer-specific and overall survival in women with node-positive breast cancer[J]. Breast Cancer Res Tr, 2015, 152(1):209-216.
- [25] Haakinson DJ, Leeds SG, Dueck AC, et al. The impact of obesity on breast cancer: a retrospective review[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(9):3012-3018.
- [26] Niraula S, Ocana A, Ennis M, et al. Body size and breast cancer prognosis in relation to hormone receptor and menopausal status: a meta-analysis [J]. Breast Cancer Res Tr, 2012, 134(2):769-781.
- [27] Chan DSM, Vieira AR, 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[J]. Ann Oncol, 2014, 25(10):1901-1914.
- [28] Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women [J]. N Eng J Med, 2001, 345(11):790-797.
- [29] Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD. Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis[J]. Endocr Relat Cancer, 2012, 19(6):793-803.
- [30] Schrauder MG, Fasching PA, Haberle L, et al. Diabetes and prognosis in a breast cancer cohort [J]. J Cancer Res Clin, 2011, 137(6):975-983.
- [31] Chen WW, Shao YY, Shau WY, et al. The impact of diabetes mellitus on prognosis of early breast cancer in Asia [J]. Oncologist, 2012, 17(4):485-491.
- [32] Goodwin PJ, Stambolic V, Lemieux J, et al. Evaluation of metformin in early breast cancer: a modification of the traditional paradigm for clinical testing of anti-cancer agents[J]. Breast Cancer Res Tr, 2011, 126(1):215-220.
- [33] Yin M, Zhou J, Gorak EJ, et al. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncologist, 2013, 18(12):1248-1255.
- [34] Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(1):42-51.
- [35] Rose DP, Kominou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer[J]. Obesity Reviews, 2004, 5(3):153-165.
- [36] Wu MH, Chou YC, Chou WY, et al. Circulating levels of leptin, adiposity and breast cancer risk [J]. Br J Cancer, 2009, 100(4):578-582.
- [37] Chala E, Manes C, Iliades H, et al. Insulin resistance, growth factors and cytokine levels in overweight women with breast cancer before and after chemotherapy [J]. Hormones (Athens), 2006, 5(2):137-146.

《肿瘤学杂志》关于提交“作者投稿无学术不端行为承诺书”的申明

本刊已开通网上在线投稿系统(<http://www.chinaoncology.cn>),作者登录网站后,请在左上角选择《肿瘤学杂志》,选中后进入首页,首次投稿作者请先注册,在完成稿件上传、作者信息填写等程序后,请您在网站首页(<http://www.chinaoncology.cn>)“下载中心”栏中下载《肿瘤学杂志》的“作者投稿无学术不端行为承诺书文档”,填写后1周内连同单位介绍信、基金证明复印件快递寄至本刊编辑部,本刊确认收到上述材料后,该文稿才能进入审稿编辑流程。