

# 超重和肥胖与乳腺癌的发病及临床病理相关性研究

李雅薇, 张生军

延安大学附属医院, 陕西 延安  
Email: 425556097@qq.com

收稿日期: 2021年8月14日; 录用日期: 2021年9月6日; 发布日期: 2021年9月16日

## 摘要

目的: 探究肥胖与乳腺癌病理类型的相关性, 进一步阐明病理状况, 包括: 组织学类型, 免疫组化ER、PR、Her-(2)、Ki-67情况, SBR分级, TNM分期等与肥胖的相关性, 为乳腺癌的临床诊治及预防提供证据。方法: 回顾性分析2020年1月到2021年8月就诊于延安附院, 通过手术标本或B超引导下穿刺活检标本的病理诊断为乳腺癌的127例患者, 充分收集患者的基本信息, 手术标本病理情况, 免疫组化情况, 按照体质指数BMI分为BMI < 24 kg/m<sup>3</sup>为正常体重组, BMI ≥ 24 kg/m<sup>3</sup>为超重肥胖组, 探究两组患者的肥胖情况与临床病理特征的相关性。结果: 浸润性乳腺癌组的BMI平均值为23.23 ± 3.402 Kg/m<sup>2</sup>, 明显高于非浸润性乳腺癌组患者的BMI平均值21.53 ± 1.275 Kg/m<sup>2</sup>, 且差异有统计学意义(P < 0.05)。ER、PR、Her-2及Ki-67状态、是否有淋巴结转移、SBR分级、TNM分期、分子类型及受教育程度在正常体重组与超重肥胖组间无差异, 与未绝经人群相比, 绝经后人群中BMI较大者占有更多比例, 差异有统计学意义(P < 0.05)。

## 关键词

乳腺癌, 肥胖, 体质指数, 病理类型

## Study on the Correlation between Overweight and Obesity and Breast Cancer Morbidity and Clinical Pathology

Yawei Li, Shengjun Zhang

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi  
Email: 425556097@qq.com

Received: Aug. 14<sup>th</sup>, 2021; accepted: Sep. 6<sup>th</sup>, 2021; published: Sep. 16<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

**Objective:** To explore the correlation between obesity and pathological types of breast cancer, and to further clarify the pathological conditions, including histological types, immunohistochemistry ER, PR, Her-(2), KI-67, SBR grade, TNM stage, and the correlation with obesity, so as to provide evidence for the clinical diagnosis, treatment and prevention of breast cancer. **Methods:** Retrospective analysis in January 2020 to August 2021 in the delay of establishing affiliated hospital, through the surgical specimen or B ultrasound guided puncture biopsy specimens of the pathological diagnosis of 127 cases of breast cancer patients, sufficient to collect the basic information of patients, surgical specimens of pathological conditions, immunohistochemical, according to body mass index (BMI) is divided into BMI < 24 kg/m<sup>3</sup> for normal weight group, BMI ≥ 24 kg/m<sup>3</sup> was considered as overweight and obesity group, and the correlation between obesity and clinicopathological features in the two groups was investigated. **Results:** The mean BMI of invasive breast cancer group was 23.23 ± 3.402 Kg/m<sup>2</sup>, which was significantly higher than that of non-invasive breast cancer group (21.53 ± 1.275 Kg/m<sup>2</sup>), and the difference was statistically significant (P < 0.05). ER, PR, HER-2 and KI-67 status, lymph node metastasis, SBR grade, TNM stage, molecular type and education level showed no difference between the normal weight group and the overweight and obese group. Compared with the pre-menopausal group, the proportion of people with higher BMI in the postmenopausal group was more, and the difference was statistically significant (P < 0.05).

## Keywords

Breast Cancer, Obesity, Body Mass Index, Pathological Type

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer), 在 2020 年 12 月发布了最新的全球癌症统计数据包括了 2020 年全球 185 个国家 36 种癌症的发病率和病死率。数据显示: 2020 年, 全球新发癌症病例 1930 万例, 死亡 1000 万例。全世界范围内, 每 5 个人中就有 1 个在其一生中会罹患癌症, 约 1/8 男性和 1/11 女性将死于癌症。10 种最常见的癌症占新诊断癌症病例的 60% 以上, 占癌症死亡人数的 70% 以上。女性乳腺癌首次成为世界上最常见的癌症(占新发病例的 11.7%)。我们正处在一个肥胖流行的社会中, 同时乳腺癌的发病率也在不断上升。更好地理解肥胖和乳腺癌之间的关系是至关重要的, 因为在这一患者群体中有独特的诊断和治疗挑战。与非肥胖乳腺癌患者相比, 肥胖乳腺癌患者尽管接受了适当的局部和全身治疗, 但无病生存率和总体生存率都较差[1] [2]。简而言之, 肥胖的乳腺癌患者会经历更多与手术、放疗和化疗相关的并发症。此外, 与正常体重的女性相比, 肥胖患者局部复发的风险更高。同样, 即使是根据实际体重给与适当剂量, 全身化疗的效果也较差。总的来说, 内分泌治疗在肥胖女性中效果较差, 有一种建议是芳香化酶抑制剂可能比它莫昔芬效果差[3]。与正常体重的女性相比, 肥胖女性可接受乳房重建的机会更小, 而接受手术的女性会存在更多的手术并发症。在肥胖乳腺癌幸存者中, 癌症治疗的有效性明显较低, 这对这一患者群体的患者护理和疾病管理提出了更大的挑战。本研究探究肥胖与乳腺癌病理类型的相关性, 进一步阐明病理状况, 包括: 组织学类型, 免疫组化 ER、PR、Her-(2)、

Ki-67 情况, SBR 分级, TNM 分期等与肥胖的相关性, 为乳腺癌的临床诊治及预防提供证据。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料获取

选取 2020 年 1 月到 2021 年 8 月就诊于延大附院, 通过手术标本或 B 超引导下穿刺活检标本的病理诊断为乳腺癌的 127 例患者, 充分收集患者的基本信息, 包括: 年龄, 月经情况, 婚育情况, 既往是否有乳腺疾病。人工测量患者的身高体重。收集患者送检标本的病理状况, 包括: 组织学类型, 免疫组化 ER、PR、Her-(2)、Ki-67 情况, SBR 分级, TNM 分期。按照体质指数分组探讨超重和肥胖与乳腺癌的相关性。为保证研究的准确性, 需明确:

纳入标准: 1) 2020 年 1 月到 2021 年 8 月就诊于延大附院, 通过手术标本或 B 超引导下穿刺活检标本的病理诊断为乳腺癌的患者。2) 患者确诊乳腺癌前未经过任何其他相关治疗。3) 患者有明确病理结果, 免疫组化结果。

排除标准: 1) 排除男性乳腺癌患者。2) 排除外院确诊乳腺癌, 经过新辅助治疗的患者。3) 排除双侧均患乳腺癌患者。4) 免疫组化 Her-2 提示(2+)未行原位杂交检测最终明确 Her-2 情况的患者。4) 乳腺 B 超或钼靶考虑乳腺癌行穿刺活检未提示乳腺癌患者。5) 行超声引导下穿刺后确诊乳腺癌未行手术治疗, 免疫组化不明确的患者。5) 入院前已经参与术前新辅助的患者。6) 既往乳腺癌病史乳腺癌复发转移的患者。7) 合并严重肝肾疾病人群。8) 接受激素及免疫治疗人群。

患者对本次研究知情, 且患者家属均签署知情者同意书, 研究经过医院伦理委员会批准。

### 2.2. 分组方法

综合了 1998 年 WHO 推荐的肥胖诊断标准, 2000 年 WHO 提出的亚太地区肥胖标准后, 2001 年我国卫生部颁布的《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》。该指南可以用于指导划分上述收集资料的乳腺癌患者。该指南是指南中提出: BMI < 19 kg/m<sup>3</sup> 为低体重者, 所收集数据中无这一类别患者; 根据指南将正常体重组定为 BMI < 24 kg/m<sup>3</sup>, 将超重组定义为 24 kg/m<sup>3</sup> ≤ BMI < 28 kg/m<sup>3</sup>, 肥胖组定义为 BMI ≥ 28 kg/m<sup>3</sup>。根据 BMI 的情况, 将收集资料的 127 例患者按 BMI 分入两组: 正常体重组与超重肥胖组, 其中正常体重组人数为 80 人, 平均 BMI 为(21.49 ± 1.767) Kg/m<sup>2</sup>, 超重肥胖组人数为 47 人, 平均 BMI 为(27.04 ± 2.609) Kg/m<sup>2</sup>, 且差异有统计学意义(p < 0.05)。组间基线资料见表 1。按病理类型分为两组浸润癌组与非浸润癌组, 其中浸润癌组人数为 85 人, 非浸润癌组人数为 42 人, 两组基线资料见表 2。

术后乳腺癌病理分期可参考 AJCC 乳腺癌分期系统。病理诊断及组织学类型可参考 2012 年《WHO 乳腺肿瘤分类》。分子类型可参考 2021 年中国抗癌协会乳腺癌诊治指南及规范: 将所有患者分为 LuminalA, LuminalB, ERBB2+型, 三阴性四种类型。

**Table 1.** Baseline data of normal weight group and overweight group were compared  
**表 1.** 正常体重组与超重肥胖组基线资料比较

	例数	年龄(y)	身高(cm)	体重(Kg)	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )
正常体重组	80	50.40 ± 13.58	157.1 ± 5.504	53.04 ± 6.422	21.49 ± 1.767
超重肥胖组	47	54.27 ± 11.47	159.7 ± 4.305	68.15 ± 6.934	27.04 ± 2.609
t 值		1.705	2.911	12.15	14.21
P		0.0907	0.0034	<0.0001	<0.0001

**Table 2.** Baseline data of invasive and non-invasive cancer groups were compared  
**表 2.** 浸润癌组与非浸润癌组基线资料比较

	例数	年龄(y)	身高(cm)	体重(Kg)
浸润癌组	85	50.29 ± 15.04	159.8 ± 6.449	63.03 ± 9.928
非浸润癌组	42	50.30 ± 14.63	160.4 ± 4.781	59.60 ± 9.323
t 值		0.003779	0.5375	1.832
P		0.9970	0.5919	0.0695

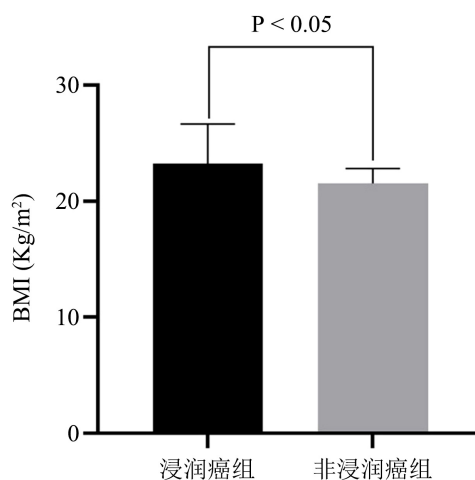
### 2.3. 统计学方法

采用 SPSS 20.0 及 GraphPad Prism9.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差表示, 采用 t 检验; 计数资料以率(%)表示, 采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 浸润性乳腺癌与非浸润性乳腺癌患者的 BMI 比较

浸润性乳腺癌组的 BMI 平均值为  $23.23 \pm 3.402 \text{ Kg/m}^2$ , 明显高于非浸润性乳腺癌组患者的 BMI 平均值  $21.53 \pm 1.275 \text{ Kg/m}^2$ , 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 1。



**Figure 1.** BMI comparison of patients with invasive and non-invasive breast cancer  
**图 1.** 浸润性乳腺癌与非浸润性乳腺癌患者的 BMI 比较

### 3.2. 超重与乳腺癌的发病及临床病理相关性分析

在本研究收集到的所有患者中, 可明显发现 ER 及 PR 阳性者、Her-2 阴性、Ki-67  $\geq 14\%$ 、淋巴结无转移、SBR 分级 2 级、TNM 分期 I 期、分子类型为 LuminalA 与 LuminalB、高中及以下文凭的患者人数均占有较大比例。

其中, ER 及 PR 是否阳性、Her-2 及 Ki-67 状态、是否有淋巴结转移、SBR 分级、TNM 分期、分子类型及受教育程度在正常体重组与超重肥胖组间无差异, 绝经后人群中 BMI 较大者占有更多比例, 且与未绝经人群相比, 差异有统计学意义( $p < 0.05$ ), 提示绝经为超重的危险因素, 可能增加预后不良型乳腺癌的患病风险。具体数据见表 3。

**Table 3.** Pathological characteristics of breast cancer patients in normal weight group and overweight and obesity group**表 3.** 正常体重组与超重肥胖组乳腺癌患者病理特征统计分析表

病理特征		BMI < 24 kg/m <sup>3</sup>	BMI ≥24 kg/m <sup>3</sup>	P 值
ER	阴性	22 (17.32%)	12 (9.45%)	0.8389
	阳性	58 (45.67%)	35 (27.56%)	
PR	阴性	20 (15.75%)	13 (10.24%)	0.8346
	阳性	60 (47.24%)	34 (26.77%)	
Her-(2)	阴性	61 (48.03%)	30 (26.62%)	0.156
	阳性	19 (14.96%)	17 (13.39%)	
Ki-67	<14%	22 (17.32%)	15 (11.81%)	0.6867
	≥14%	58 (45.67%)	32 (25.20%)	
淋巴结转移	无	55 (43.31%)	30 (23.62%)	0.6963
	有	25 (19.69%)	17 (13.39%)	
SBR 分级	1	12	8	0.262
	2	59	29	
	3	9	10	
TNM 分期	I 期	26 (20.47%)	20 (15.75%)	0.3391
	II~IV 期	54 (42.52%)	27 (21.26%)	
分子类型	LuminalA	28	19	0.7853
	LuminalB	34	19	
	ERBB2+型	7	5	
	三阴性	11	4	
是否绝经	是	49 (38.58%)	39 (30.71%)	0.0161
	否	31 (24.41%)	8 (6.30%)	
受教育程度	高中及以下	52	29	0.9275
	本科	23	15	
	硕士及以上	5	3	

#### 4. 讨论

乳腺癌目前已成为全球女性最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率在女性肿瘤中位居第二[4]。乳腺癌的发病机制尚未完全阐明, 目前认为可能主要与年龄、遗传易感性、生理、生殖、地域、社会心理因素、生活方式的改变、体力活动等因素相关[5] [6]。近年来肥胖与乳腺癌的相关性越来越受到人们重视。在各个国家, 尤其是发达国家, 超重和肥胖已经成为重大的公共卫生问题, 目前估计全球已有 10 亿成年人超重和 3.15 亿人肥胖[7]。

其发病机制可能涉及以下方面: 1) 肥胖患者体内有更高的雌激素含量, 自从 1932 年 Lacassagne 开

创性的工作证明给小鼠注射雌激素会增加乳腺癌的发病率以来,激素已经被认为与癌症有关。从那时起,许多研究表明性激素与许多肿瘤的风险和发展有关。乳腺作为重要的靶器官,腺体生长会受到影响,导致乳腺细胞的异常增殖与转化,甚至癌变。且绝经后女性,脂肪组织间质细胞可储存并释放雌激素,脂肪组织可通过酶促反应将雄烯二酮转化为雌激素,而肥胖患者的激素分泌和酶活性均增强[8]。2) 肥胖患者长期处于高炎症因子水平下,可能促使癌细胞的发生发展。研究表明慢性炎症和恶性肿瘤之间有相互诱导作用。肥胖患者脂肪组织中活化的巨噬细胞可分泌大量促炎介质。脂肪组织通过调节炎症因子及趋化因子以及脂肪素和抗炎因子等均可引起炎症反应[9]。美国癌症协会的癌症预防研究 II 从 1982 年到 1998 年跟踪调查了 495,477 名女性,报告了 BMI 和乳腺癌死亡率之间的正相关,体重指数为  $40 \text{ kg/m}^2$  的女性的死亡率是体重指数为  $18\sim 24.9 \text{ kg/m}^2$  的女性的 2 倍。其他研究表明,肥胖与较大的肿瘤、阳性淋巴结状态、较短的远处无病间隔、总生存率和三阴性肿瘤亚型相关。最近对包括 213,075 名乳腺癌幸存者在内的 82 项研究进行的荟萃分析证实,肥胖与更高的乳腺癌死亡率相关。3) 肥胖患者长期的高糖饮食,大多伴有胰岛素抵抗,血液中的胰岛素水平高,胰岛素作为人体重要的合成类激素,参与各个器官组织的合成反应,可刺激肿瘤细胞增殖。且胰岛素与瘦素相互作用,也与乳腺癌的发生相关,该通路涉及细胞增殖、生长和细胞周期调节以及血管生成,可能增加乳腺癌的发生风险[10] [11]。许多类型的癌细胞比正常的非肿瘤细胞摄取更多的葡萄糖。与正常组织相比,癌细胞主要依靠有氧糖酵解而不是线粒体氧化磷酸化来产生能量,这是由于它们的代谢改变(Warburg 效应)。瓦伯格效应会增加癌细胞对葡萄糖的吸收。体外肿瘤细胞研究、体内动物肿瘤模型和人体研究均表明,癌细胞经常有高糖摄取;然而,体内研究表明,尽管肿瘤对葡萄糖的吸收增加,但如果没有高胰岛素血症,单纯高血糖并不会增加肿瘤的生长。这表明,尽管许多癌细胞依赖葡萄糖进行代谢,但葡萄糖并不是导致肥胖、代谢综合征和糖尿病的癌症生长和进展的关键驱动因素。与胰岛素缺乏的 1 型糖尿病患者相比,早期 2 型糖尿病患者是继发于胰岛素抵抗的高胰岛素血症。循环胰岛素或 c 肽(胰岛素分泌的生物标志物)水平升高与乳腺癌和结直肠癌的进展复发和死亡率密切相关。因此,高胰岛素血症,而不是高血糖,被认为是导致癌症发展和癌症进展风险增加的原因。4) 肥胖女性的血清瘦素水平相对偏高。最新研究证实,瘦素可以上调乳腺癌细胞 McF-7 血管内皮生长因子(vEGF)的表达,从而促进乳腺癌的转移和侵袭能力,甚至影响乳腺癌的治疗[12]。5) 肥胖患者大多有高脂肪饮食习惯,在最近的荟萃分析中,有报道称饮食中胆固醇的摄入与乳腺癌发生风险的增加密切相关。降胆固醇 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 a 还原酶抑制剂(他汀类药物)已被证明在降低循环胆固醇方面非常有效,并被广泛用于预防心血管疾病。许多研究表明,他汀类药物的使用与降低罹患特定癌症的风险之间存在联系。一些研究表明,他汀类药物可以降低前列腺癌和乳腺癌的复发和死亡率。

本研究作为回顾性研究,由于样本的获取及样本量的局限性,只分析了 BMI 与乳腺癌患者病理特征相关性,因缺乏未患病人群对照组,因此对于肥胖与乳腺癌的发病之间是否存在联系没有直接证据,只能说明有超重人群患有乳腺癌将会有更差的病理类型,需要更多的化疗或更大范围的癌肿根治术。

## 5. 结论

超重及肥胖增加乳腺癌发生的危险性,是可有效预防的危险因素,控制体重可能是预防乳腺癌复发转移的积极措施,维持正常的体重有助于乳腺癌的防治,生活中可以通过多种方式来降低 BMI,如改变饮食结构,减少糖类摄入来改善胰岛素抵抗、适度的有氧及无氧训练提高力量及心肺功能,从而增加消耗脂肪。且乳腺癌高危人群的筛查可将体重指数作为评价指标,为女性健康筛查提供临床线索。

## 参考文献

- [1] Abe, R., et al. (1976) Biological Characteristics of Breast-Cancer in Obesity. *Tohoku Journal of Experimental Medi-*

- cine*, **120**, 351-359. <https://doi.org/10.1620/tjem.120.351>
- [2] Protani, M., Coory, M. and Martin, J.H. (2010) Effect of Obesity on Survival of Women with Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, **123**, 627-635. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-0990-0>
- [3] Sestak, I., Distler, W., Forbes, J.F., Dowsett, M., Howell, A. and Cuzick, J. (2010) Effect of Body Mass Index on Recurrences in Tamoxifen and Anastrozole Treated Women: An Exploratory Analysis from the ATAC Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 3411-3415. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.2021>
- [4] Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., *et al.* (2011) Global Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **61**, 69-90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>
- [5] Phipps, A.I., Chlebowski, R.T., Pintice, R., *et al.* (2011) Reproductive History and Contraceptive Use in Relation to Risk of Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, **103**, 470-477. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr030>
- [6] Paton, R.J., Phillips, K.L., Jones, L.A., *et al.* (2012) Associations among Physical Activity, Body Mass Index, and Health-Related Quality of Life by Race/Ethnicity in a Diverse of Breast Cancer Survivors. *Cancer*, **118**, 4024-4031. <https://doi.org/10.1002/cncr.27389>
- [7] Flegal, K.M., Carroll, M.D., Ogden, C.L., *et al.* (2010) Prevalence and Trends in Obesity among US Adults, 1999-2008. *JAMA*, **303**, 235-241. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.2014>
- [8] Nelson, L.R. and Bulun, S.E. (2001) Estroge Production and Action. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **45**, 116-124. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.117432>
- [9] Moore, M.M., Chua, W., Chades, K.A., *et al.* (2010) Inflammation and Cancer: Causes and Consequences. *Clin Pharmacology & Therapeutics*, **87**, 504-508. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.254>
- [10] Dossantos, E., Benaitreau, D., Dieudonne, M.N., *et al.* (2008) Adiponectin Mediates an Antiproliferative Response in Human MDA-MB 231 Breast Cancer Cells. *Oncology Reports*, **20**, 971-977.
- [11] Taliaferro-Smith, L., Nagali, A., Zhong, D., *et al.* (2009) KLB1 Is Required for Adiponectin-Mediated Modulation of AMPK-s6K Axis and Inhibition of Migration and Invision of Breast Cancer Cells. *Oncogene*, **28**, 2621-2633. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.129>
- [12] Dubois, V., Delon, L., Biuard, H., *et al.* (2013) Breast Cancer and Obesity: *In Vitro* Interferences between Adipokines and Proangiogenic Features and Antitumor Therapies? *PLoS ONE*.