

肥胖与乳腺癌患者腋窝淋巴结状态的相关性研究

俞 静¹,王凤良^{2*},陆 澄²

(¹南京医科大学第一附属医院老年医学科,江苏 南京 210029;²南京医科大学附属南京妇幼保健院乳腺外科,江苏 南京 210004)

[摘要] 目的:肥胖和乳腺癌密切相关,但其与腋窝淋巴结状态的关系尚不清楚。本文探讨了肥胖与乳腺癌患者腋窝淋巴结状态的相关性。方法:入组 306 例乳腺癌患者,根据体质指数(body mass index,BMI)分组,回顾性分析患者 BMI 与肿瘤病理特征,尤其与腋窝淋巴结状态之间的关系。结果:患者平均年龄 48 岁(范围 21~81 岁),平均 BMI 25.1,在确诊乳腺癌时 54.4%($n = 166$)的患者 BMI 正常,45.6%($n = 140$)的患者 BMI ≥ 25 。入组患者中,59.6%无腋窝淋巴结转移,40.4%有腋窝淋巴结转移。肥胖组(BMI ≥ 25)腋窝淋巴结切除数量大于正常体重组(BMI <25.0),分别为(20.4 ± 11.4)个和(18.1 ± 10.5)个,差异有统计学意义($P < 0.01$)。腋窝淋巴结转移的数量在正常体重组、肥胖组分别为(3.15 ± 6.1)、(3.7 ± 6.4)个($P > 0.05$)。正常体重组中、无淋巴结转移的患者比例分别是 39.2%和 60.8%;肥胖组中分别为 41.4%和 58.6%($P > 0.05$),有、无淋巴结转移与 BMI 没有相关性。结论:肥胖乳腺癌患者中切除的腋窝淋巴结数量较正常体重者多,但是发生淋巴结转移的患者比例、淋巴结转移数量与 BMI 之间均没有相关性。

[关键词] 乳腺癌;体质指数;腋窝淋巴结

[中图分类号] R58

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)02-207-04

doi:10.7655/NYDXBNS20150214

Impact of obesity on axillary lymph node status in breast cancer patients

Yu Jing¹, Wang Fengliang^{2*}, Lu Cheng²

(¹Department of Geratology, the First Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210029; ²Department of Breast Surgery, Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital, NJMU, Nanjing 210004, China)

[Abstract] **Objective:** Although many studies have shown association of obesity and breast cancer, the association with the axillary lymph node status is not clear. We examined the relationship of the axillary lymph node status and obesity and other possible factors in breast cancer patients. **Methods:** In this retrospective cohort study, 306 breast cancer patients were included. Patients were grouped according to their body mass index(BMI) values at the time of diagnosis. We analyzed the relationship between BMI and patient and tumor characteristics, especially axillary lymph node status. **Results:** The median patient age was 48 years (range 21~81). Median BMI of the patients was 25.1 and 54.4%($N = 166$) of them had normal BMI, 45.6%($n = 140$) were BMI ≥ 25 . Of the patients, 59.6% had no lymph node metastasis, and 40.4% had lymph node metastasis. The total number of lymph nodes removed was higher in the obese group (BMI ≥ 25) and this difference was statistically significant (20.4 ± 11.4 vs. 18.1 ± 10.5 , $P < 0.01$). However, there was no statistically significant correlation between the number of metastatic lymph nodes and BMI ($P > 0.05$). **Conclusion:** The number of dissected lymph nodes was higher in obese patients but there was no correlation between metastatic lymph node number and BMI.

[Keywords] breast cancer; body mass index; axillary lymph node

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(02):207-210]

肥胖女性乳腺癌患病风险增加的危险因素至今未完全阐明,其中雌激素水平的长期增加是最重要的

因素。雌激素水平的升高对肿瘤的发生和进展是关键^[1-2]。在绝经前女性,卵巢是雌激素的主要来源。绝经后女性雌激素的主要来源是雄烯二酮在周围脂肪组织转化为雌激素^[1]。研究发现,绝经前女性的体重和乳腺癌的患病风险呈反比,随着体质指数 (body mass in-

[基金项目] 南京医科大学科技基金发展重点项目(2012NJU186)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: tianqu1981@126.com

dex, BMI)的增加,绝经前女性患乳腺癌的相对风险反而降低^[3];而在大多数流行病学研究中,超重和肥胖的绝经后女性的乳腺癌风险则明显增加^[4-6]。

除了雌激素水平,肿瘤大小、分期、分级等也是影响肥胖乳腺癌患者预后的因素^[7]。肥胖的乳腺癌患者肿瘤直径大,分化程度低,预后差^[8-9]。肥胖也会延误乳腺癌的诊断,肥胖患者乳腺原发肿瘤及肿大腋窝淋巴结的临床触诊较为困难,导致假阴性率明显升高,在确诊乳腺癌时往往已进入肿瘤的进展期^[10-11]。

尽管目前已有许多研究评估了肥胖和乳腺癌病理特征之间的关系,但是关于 BMI 和腋窝淋巴结状态,如切除的淋巴结数量、转移的淋巴结数量之间关系的研究却很少。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究为回顾性队列研究,收集南京市妇幼保健院 2009~2011 年共 306 例乳腺癌手术患者,记录病例资料及肿瘤病理特征、绝经状态、身高和体重值。对 BMI 和肿瘤特征,尤其是切除的淋巴结数量、转移的淋巴结数量等相关数据进行分析。

1.2 方法

根据美国国立卫生研究院临床指南^[12],以 BMI 值进行分组。BMI < 25 为正常体重组,25 ≤ BMI < 30 为超重组, BMI ≥ 30 为肥胖组。由于中国女性 BMI 超过 30 的很少,因此 BMI 与肿瘤病理特征分析时,将病例分为两组: BMI < 25 (正常体重组)和 BMI ≥ 25 (肥胖组)。

绝经后状态定义为自然闭经 6 个月以上。围绝经期患者在统计分析时包括在绝经前分组中。

收集乳腺癌肿块大小、分级、组织学类型、淋巴结转移、雌/孕激素受体(ER/PR)和人类表皮生长因子受体 2(HER-2)表达情况。免疫组织化学确定雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)状态和 HER-2 表达情况。HER-2(3+)判定为阳性,HER-2(-和 1+)判定为阴性,HER-2(2+)时则行荧光原位杂交(FISH)检测明确诊断。

1.3 统计学方法

通过 SPSS15.0 软件,采用方差分析比较不同 BMI 分组之间的肿瘤病理特征, $P \leq 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及病理特征

入选的 306 例乳腺癌患者中有 85.4% 接受乳腺癌改良根治术, 14.6% 接受保乳根治术。54.4% 的患者为正常体重($n = 166$), 36.8% 为超重($n = 113$), 8.8% 为肥胖($n = 27$), 即 BMI < 25 的患者有 166 例, BMI ≥ 25 的患者有 140 例, 平均 BMI 为 25.1。患者平均年龄为(48.9 ± 10.7)岁, 其中正常体重组、超重组和肥胖组的平均年龄分别为(44.5 ± 11.1)、(47.5 ± 9.1)和(52.7 ± 10.0)岁。绝经前乳腺癌患者占 40.4% ($n = 123$), 绝经后乳腺癌患者占 59.6% ($n = 183$)。

浸润性导管癌是最常见的病理类型, 约占 66.7% (204 例), 浸润性小叶癌占 7.0% (21 例), 其余 26.3% (81 例) 为其他特殊类型乳腺癌, 如髓样癌、黏液癌、小管癌、Paget's 病等。肿块大小分期: T₁ 占 47.4% (145 例), T₂ 占 43.9% (134 例), T₃ 占 8.8% (27 例)。腋窝淋巴结状况分期: N₀ (无腋窝淋巴结转移) 59.6% (183 例); N₁ (≤ 3 个淋巴结转移) 27.1% (83 例), N₂ (4 ≤ N ≤ 9 个淋巴结转移) 10.5% (32 例), N₃ (N ≥ 10 个淋巴结转移) 2.6% (8 例)。84.2% 乳腺癌患者病理分级为 2~3 级, 仅 15.8% 的患者为 1 级。68.4% 的患者 ER 表达阳性, 59.7% 的患者 PR 表达阳性, 21.2% 的患者 HER-2 表达阳性(表 1)。

2.2 肿瘤特征与 BMI 的相关性分析

2.2.1 绝经状态与 BMI

患者分为正常体重组 (BMI < 25) 和肥胖组 (BMI ≥ 25), 在肥胖的乳腺癌患者中, 绝经前女性占 26.4%, 而绝经后女性占 73.6%; 正常体重的患者中, 绝经前女性占 51.8%, 绝经后女性占 48.2%, 肥胖对乳腺癌发病的影响与绝经状态相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, 表 2)。

2.2.2 腋窝淋巴结状态与 BMI

在正常体重组和肥胖组, 平均切除的腋窝淋巴结数量分别为(18.1 ± 10.5)和(20.4 ± 11.4)个, 肥胖组切除的淋巴结数量大于正常体重组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。在切除的淋巴结中, 发现有转移的淋巴结数量在正常体重组为(3.15 ± 6.1)个, 而肥胖组为(3.7 ± 6.4)个, 切除淋巴结中有转移的数量在不同 BMI 组之间没有差异 ($P > 0.05$)。而正常体重组中有、无淋巴结转移的患者比例分别是 39.2% 和 60.8%; 肥胖组中为 41.4% 和 58.6%, BMI 不影响淋巴结转移情况 ($P > 0.05$, 表 2)。

2.2.3 肿块大小、肿瘤分级、ER/PR 及 HER-2 表达与 BMI

正常体重组患者的肿块大小 T₁ 占 53%, T₂ 占 39.8%, T₃ 占 7.2%; 肥胖组 T₁ 占 40.7%, T₂ 占 48.6%,

表 1 病例资料和肿瘤特征
Table 1 General patient and tumor characteristics [n(%)]

特征	例数
BMI	
正常体重	166(54.4)
超重	113(36.8)
肥胖	27(8.8)
绝经状态	
绝经前	123(40.4)
绝经后	183(59.6)
组织类型	
IDC(浸润性导管癌)	204(66.7)
ILC(浸润性小叶癌)	21(7.0)
特殊类型乳腺癌	81(26.3)
肿块大小(病理学)	
T ₁	145(47.4)
T ₂	134(43.9)
T ₃	27(8.8)
淋巴结状态	
N ₀	183(59.6)
N ₁	83(27.1)
N ₂	32(10.5)
N ₃	8(2.6)
肿瘤分级	
1	48(15.8)
2	204(66.7)
3	54(17.5)
ER	
阴性	97(31.6)
阳性	209(68.4)
PR	
阴性	123(40.3)
阳性	183(59.7)
HER-2	
阴性	241(78.8)
阳性	65(21.2)

T3 占 10.7%, 两组比较无统计学差异 ($P > 0.05$), 说明在本研究中, BMI 不影响乳腺癌肿块大小。

关于肿瘤分级, 正常体重组患者中肿瘤 1 级占 22.9%, 2 级占 59.0%, 3 级占 18.1%; 肥胖组中肿瘤 1 级占 11.4%, 2 级占 75.7%, 3 级占 12.8%。肥胖组与正常体重组相比, 2 级和 3 级肿瘤的比例升高 (77.1% 比 88.5%), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 提示 BMI 与乳腺癌的分化程度有关。

ER 及 HER-2 表达在不同 BMI 分组之间均无明显统计学差异 ($P > 0.05$), 而在肥胖组 PR 阳性的比例降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 BMI 影响 PR 的表达(表 2)。

表 2 不同 BMI 组患者分布及肿瘤特征
Table 2 Distribution of patient and tumor characteristics by BMI

肿瘤特征	BMI < 25	BMI ≥ 25	P 值
绝经状态[n(%)]			
绝经前	86(51.8)	37(26.4)	<0.01
绝经后	80(48.2)	103(73.6)	
肿块大小(病理学)[n(%)]			
T ₁	88(53.0)	57(40.7)	>0.05
T ₂	66(39.8)	68(48.6)	
T ₃	12(7.2)	15(10.7)	
肿瘤分级[n(%)]			
1	38(22.9)	16(11.4)	<0.01
2	98(59.0)	106(75.7)	
3	30(18.1)	18(12.8)	
切除淋巴结总数(个)	18.1 ± 10.5	20.4 ± 11.4	< 0.01
阳性淋巴结数量(个)	3.1 ± 6.1	3.7 ± 6.4	>0.05
淋巴结状态(病理学)[n(%)]			
N ₀	101(60.8)	82(58.6)	>0.05
N ₁	38(22.9)	45(32.1)	
N ₂	22(13.3)	10(7.1)	
N ₃	5(3.0)	3(2.1)	
ER[n(%)]			
阴性	51(23.2)	46(27.5)	>0.05
阳性	115(76.8)	94(72.5)	
PR[n(%)]			
阴性	58(34.9)	65(46.4)	<0.05
阳性	108(65.1)	75(53.6)	
HER-2[n(%)]			
阴性	136(81.9)	105(75.0)	>0.05
阳性	30(18.1)	35(25.0)	

3 讨论

大量研究证实绝经后女性体重增加导致乳腺癌的患病风险增加。肥胖与年龄及绝经后状态明显相关^[1-2]。这可能与以下因素有关:①肥胖患者脂肪组织增加, 雄激素在脂肪中转化为雌激素增多, 导致乳腺癌发病率升高;②瘦素作为一种促血管生成素, 其水平与总体脂量及 BMI 呈正相关^[13], 肥胖时瘦素水平的增加促进了肿瘤血管生成。

目前, 关于腋窝淋巴结状态与 BMI 关系的研究较少。Porter 等^[5]的研究发现腋窝淋巴结转移的风险随着 BMI 增加而增加。在 Greenberg 的研究^[14]中, 体重增加确实导致淋巴结转移增加, 但并不影响生存率。Schapira 等^[15]同样发现绝经后肥胖女性乳腺癌患者腋窝淋巴结转移较正常体重者更为常见, 预后更差。在本研究中, 发现 BMI 与切除的腋窝淋巴结数量有明显相关性, 肥胖患者腋窝淋巴结切除数量增多, 但是转移的淋巴结数量与 BMI 无相关性。

有研究发现,肥胖患者腋窝淋巴结的转移状态与肿瘤 ER/PR 状态有关^[6-7],也和 HER-2 过表达密切相关^[16-17]。Maehle 等^[18]研究了肥胖患者中淋巴结转移对生存的影响,结果发现这种影响有赖于激素状态。而本研究发现,ER 及 HER-2 表达变化在不同 BMI 分组之间没有差异,在肥胖组 PR 阳性的比例降低。然而,另外有研究则认为 BMI 和腋窝淋巴结转移的关系与激素受体状态无关^[5,10]。因此,腋窝淋巴结转移与激素受体状态、HER-2 表达的关系是存在争议的。

除了绝经情况、淋巴结状态等因素, Schapira 等^[15]研究证实,肥胖并不影响乳腺癌肿块大小。本研究的统计结果也提示 BMI 与乳腺癌肿块大小无关。研究还发现,与正常体重的女性相比,肥胖女性的肿瘤级别更高(2 级、3 级肿瘤的比例升高),肿瘤分化较差。

总之,本研究发现了肥胖和乳腺癌腋窝淋巴结状态之间的关系,绝经前后乳腺癌的发病率与肥胖有关,以及肥胖与肿瘤病理分级、PR 表达情况等也具有一定相关性。关于 BMI 和淋巴结状态的关系对生存率的影响还需要进一步研究。

[参考文献]

- [1] Carmicheal AR, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature[J]. *Breast*, 2004, 13(2): 85-92
- [2] Sparano JA, Wang M, Zhao F, et al. Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer[J]. *Cancer*, 2012, 118(23): 5937-5946
- [3] Ursin G, Longnecker MP, Haile RW, et al. A meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer[J]. *Epidemiology*, 1995, 6(2): 137-141
- [4] Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH, et al. Abdominal obesity and breast cancer risk[J]. *Ann Int Med*, 1990, 112(3): 182-186
- [5] Porter GA, Inglis KM, Wood LA, et al. Effect of obesity on presentation of breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(3): 327-332
- [6] Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, et al. Body mass and stage of breast cancer at diagnosis[J]. *Int J Cancer*, 2002, 98(2): 279-283
- [7] Maehle BO, Tretli S, Skjaerven R, et al. Premorbid body weight and its relation to primary tumour diameter in breast cancer patients; its dependence on estrogen and progesterone receptor status[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2001, 68(2): 159-169
- [8] Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(3): 627-635
- [9] Daniell HW, Tam E, Filice A. Larger axillary metastases in obese women and smokers with breast cancer—an influence by host factors on early tumor behavior[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1993, 25(3): 193-201
- [10] Deglise C, Bouchardy C, Burri M, et al. Impact of obesity on diagnosis and treatment of breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 120(1): 185-193
- [11] Derossis AM, Fey JV, Cody HS, et al. Obesity influences outcome of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer[J]. *J Am Coll Surg*, 2003, 197(6): 896-901
- [12] National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults[J]. *Obes Res*, 1998, 2(Suppl): 51S-209S
- [13] Stephenson GD, Rose DP. Breast cancer and obesity: an update[J]. *Nutr Cancer*, 2003, 45(1): 1-16
- [14] Greenberg ER, Vessey MP, McPherson K, et al. Body size and survival in premenopausal breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 1985, 51(5): 691-697
- [15] Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH, et al. Obesity and body fat distribution and breast cancer prognosis[J]. *Cancer*, 1991, 67(2): 523-528
- [16] Van Calster B, VandenBempt I, Drijkoningen M, et al. Axillary lymph node status of operable breast cancers by combined steroid receptor and HER-2 status: triple-positive tumors are more likely lymph node positive[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113(1): 181-187
- [17] Kadivar M, Mafi N, Joulaee A, et al. Breast cancer molecular subtypes and associations with clinicopathological characteristics in Iranian women, 2002-2011[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(5): 1881-1886
- [18] Maehle BO, Tretli S, Thorsen T. The associations of obesity, lymph node status and prognosis in breast cancer patients: Dependence on estrogen and progesterone receptor status[J]. *APMIS*, 2004, 112(6): 349-357

[收稿日期] 2014-06-17