四川大学学报（医学版）
J Sichuan Univ（Med Sci Edi） 2019，50（3）：405－408

超重对绝经后乳腺癌芳香化酶抑制剂临床疗效的影响*

谭秋雯[1]，张俊慧[1]，梁法清[1]，钟晓蓉[2]，吕　青[1△]

1. 四川大学华西医院 乳腺外科 乳腺疾病研究中心（成都 610041）；2. 四川大学华西医院 肿瘤内科 乳腺疾病研究中心（成都 610041）

【摘要】 目的　研究体质量对绝经后乳腺癌患者芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitors, AIs）疗效的影响，为超重及肥胖的乳腺癌患者的系统治疗提供依据。**方法**　回顾性分析2001～2011年于四川大学华西医院乳腺外科就诊的女性绝经后激素受体阳性、且使用AIs为初始内分泌治疗的乳腺癌患者，纳入初诊体质量指数（body mass index, BMI）≥ 24 kg/m^2 的乳腺癌患者为超重组，按1∶1比例配对（包括确诊年龄、确诊年限、Luminal A或Luminal B分子分型、及服用AIs药物的类型）的正常BMI乳腺癌患者（18.5 kg/m^2＜BMI ＜24 kg/m^2）为对照。主要研究指标包括内分泌治疗抵抗率、无病生存（disease-free survival, DFS）率及总生存（overall survival, OS）率。**结果**　超重组及对照组乳腺癌患者各182例，截止2016年1月，中位随访时间为75月。两组患者平均BMI分别为26.44、21.62 kg/ m^2。超重组及对照组乳腺癌患者内分泌治疗抵抗比例分别为12.09% (22/182)及6.59% (12/182) (P = 0.072)。其中超重组患者继发性内分泌治疗抵抗升高 (7.14% vs. 2.75%, P = 0.042)，但两组DFS率及OS率差异均无统计学意义。**结论**　超重可增加绝经后激素受体阳性乳腺癌患者AIs继发性内分泌治疗抵抗发生率，但对其生存无明显影响。

【关键词】 超重　肥胖　乳腺癌　芳香化酶抑制剂　内分泌治疗

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤。芳香化酶通过雄激素-雌激素转化作用促进雌激素生成，是绝经后激素受体阳性（hormone receptor positive, HR$^+$）乳腺癌的治疗靶点之一。芳香化酶在多种组织器官中均有表达，包括性腺、脑及脂肪组织。过多的脂肪组织可能导致雌激素水平升高及芳香化酶效力增强[1-2]。目前，芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitors, AIs）已成为绝经后HR$^+$乳腺癌的一线治疗手段。然而，体质量对AIs疗效的影响目前尚不完全清楚[3]。SESTAK等[4]研究认为，在肥胖人群〔体质量指数（BMI）＞30 kg/m^2〕中，阿那曲唑效用明显降低。GNANT等[5]研究发现，乳腺癌患者5年标准内分泌治疗后延长3年的治疗可增加正常体质量乳腺癌患者的无病生存（disease-free survival, DFS）率，而这种生存获益在超重和肥胖人群中并不明显。然而，TAKADA等[6]研究发现在低、中、高BMI的乳腺癌患者对依西美坦的反应率分别为21.7%、56.0%及60.6%，超重及肥胖可能增加AIs疗效。基于上述矛盾的研究结果，本研究拟通过回顾性配对研究，探讨体质量对绝经后HR$^+$乳腺癌患者AIs疗效的影响。

1　资料与方法

1.1　临床资料及相关定义标准

纳入2001年1月至2011年12月于四川大学华西医院乳腺外科就诊、经穿刺活检及术后病理证实为浸润性乳腺癌的女性患者，并且所有患者均以AIs作为初始内分泌治疗方案的HR+绝经后乳腺癌患者。排除初诊时患者癌组织已有远处转移、双乳癌或病理及治疗相关信息缺失的患者。

根据我国成人BMI判定肥胖标准[7]，纳入的研究对象初诊时BMI≥ 24 kg/m^{2}的乳腺癌患者为超重组。按照1∶1配对比例，选择正常体质量乳腺癌患者（18.5 kg/m^2＜BMI＜24 kg/m^2）为对照。配对指标包括确诊年龄（相差5岁以内）、确诊年限（相差5年以内）、分子分型（Luminal A或Luminal B型）及服用的药物类型（阿拉曲唑、来曲唑及依西美坦），即两组患者上述指标差异无统计学意义。Luminal A型为乳腺癌雌激素受体（estrogen receptor, ER）或孕激素受体（progesterone receptor, PR）阳性、人表皮生长因子受体（human epidermal growth factor receptor, HER2）阴性且Ki67 ＜14。Luminal B型乳腺癌ER或PR阳性、HER2阳性或HER2阴性且Ki67＞14。

研究的主要终点指标包括DFS率和总生存（overall survival, OS）率。次要研究指标包括内分泌治疗抵抗、局部复发率及远处转移率。内分泌治疗抵抗定义为接受内分泌治疗期间出现复发。原发性抵抗定义为接受初始内分泌治疗2年内出现复发；继发性抵抗定义为初始治疗2年后复发或完成内分泌治疗1年内复发[8]。失访定义为直至2016年1月患者未到我院随访且电话随访失败。所有患者最后一次随访截止2016年1月。

1.2　统计学方法

计量数据$\bar{x} \pm s$表示，采用t检验分析。计数资料以率表示，采用χ^2检验。生存分析采用Kaplan-Meier方法进行分析。P＜0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者基线资料

通过配对，超重组和对照组分别纳入182例患者。两组患者的基线信息见表1。所有纳入患者均为绝经状态，其中7例接受卵巢切除术（超重组3例，对照组4例），1例接受药物

* 四川大学青年教师科研启动基金（No.20826041A4181）和四川大学华西医院科研项目（No.YN20140017）资助

△ 通信作者，lvqingwestchina@163.com

绝经(对照组)。两组患者除BMI外,其余指标差异均无统计学意义。其中T分期(1、2、3、4期两组分别均为67、110、3、2例)、N分期(0、1、2、3期两组分别均为86、57、23、16例)、分子分型(Luminal A、B型两组分别均为51、131例)和Ki67<14%例数及≥14%例数两组分别均为55、127例)两组患者分布均完全相同。超重组及对照组的随访时间(中位数与最小、最大值)分别为75.18月 (0.23 ~ 135.10月) 和75.78月(10.17 ~ 140.27月)。

表 1 纳入患者初诊时的临床病理特征

特征	超重组(*n*=182)	对照组(*n*=182)	*P*
BMI/(kg/m^2)	26.44	21.62	0.00
年龄/岁,中位数(最小 ~ 最大)	49 (39 ~ 60)	49 (35 ~ 58)	>0.05
≤45岁/例数(%)	17(9.34)	19(10.44)	
>45岁/例数(%)	165(90.66)	163(89.56)	
初诊年限/例数(%)			>0.05
2001 ~ 2005年末	3(1.65)	9(4.95)	
2006 ~ 2011年	179(98.35)	173(95.05)	
HER2 (IHC)/例数(%)			0.251
阴性	92(50.55)	111(60.99)	
1+	43(23.63)	33(18.13)	
2+	26[b](14.29)	22[c](12.09)	
3+	21(11.54)	16(8.79)	
内分泌治疗药物/例数(%)			>0.05
阿那曲唑	87(47.80)	78(42.86)	
来曲唑	80(43.96)	89(48.90)	
依西美坦	15(8.24)	15(8.24)	
手术方式/例数(%)			0.827
保乳术	4(2.20)	8(4.40)	
乳房切除术	173(95.05)	166(91.21)	
乳房联合胸肌切除	5(2.75)	8(4.40)	
淋巴结手术[a]/例数(%)			0.518
前哨淋巴结活检	11(6.04)	5(2.75)	
ALND (Ⅰ ~ Ⅱ水平)	129(70.88)	130(71.43)	
ALND (Ⅰ ~ Ⅲ水平)	36(19.78)	42(23.08)	
腋窝联合锁骨上淋巴结清扫	6(3.30)	4(2.20)	
化疗/例数(%)			0.493
是	153(84.07)	157(86.26)	
否	29(15.93)	25(13.74)	
放疗/例数(%)			0.691
是	62(34.07)	65(35.71)	
否	120(65.93)	117(64.29)	
抗HER2靶向治疗/例数(%)			0.317
是	3(1.65)	6(3.30)	
否	179(98.35)	176(96.70)	

IHC: 免疫组织化学染色; ALND: 腋窝淋巴结清扫术; a: 对照组1例患者未行前哨淋巴结活检或腋窝淋巴结清扫术; b: 26例患者中,5例经荧光原位杂交技术(FISH)检测确认为HER2阳性、12例经FISH检测确认为HER2阴性,9例未行FISH检测。c: 22例患者中,5例经FISH检测确认为HER2阳性、7例经FISH检测确认为HER2阴性,10例未行FISH检测

2.2 两组患者内分泌治疗及抵抗比较

至观察终点,超重组及对照组中分别有47.80%(87/182)和50.00%(91/182)未完成5年内分泌治疗(表2)。其原因主要有因疾病进展、原因不明终止AIs治疗或更换内分泌治疗药物治疗,以及失访。其中,超重组及对照组中终止AIs治疗各19例(10.44%)、18例(9.89%),失访各17例(9.34%)、18例(9.89%),继续AIs治疗各22例(12.09%)、28例(15.38%)。换

表 2 初始内分泌治疗情况

内分泌治疗	超重组(*n*=182)	对照组(*n*=182)
<1 年/例数(%)	17(9.34)	19(10.44)
终止	3(1.65)	3(1.65)
疾病进展	1(0.55)	2(1.10)
原因不明	2(1.10)	1(0.55)
换药	10(5.49)	15(8.24)
疾病进展	3(1.65)	2(1.10)
原因不明	7(3.85)	13(7.14)
失访	4(2.20)	1(0.55)
1 ~ 2 年/例数(%)	12(6.59)	12(6.59)
终止	1(0.55)	6(3.30)
疾病进展	1(0.55)	2(1.10)
原因不明	0(0.00)	4(2.20)
换药	11(6.04)	3(1.65)
疾病进展	4(2.20)	1(0.55)
原因不明	7(3.85)	2(1.10)
失访	0(0.00)	3(1.65)
2 ~ 3 年/例数(%)	11(6.04)	4(2.20)
终止	4(2.20)	2(1.10)
疾病进展	3(1.65)	0(0.00)
原因不明	1(0.55)	2(1.10)
换药	5(2.75)	2(1.10)
疾病进展	3(1.65)	1(0.55)
原因不明	2(1.10)	1(0.55)
失访	2(1.10)	0(0.00)
3 ~ 4 年/例数(%)	12(6.59)	17(9.34)
终止	5(2.75)	3(1.65)
疾病进展	2(1.10)	0(0.00)
原因不明	3(1.65)	3(1.65)
换药	2(1.10)	2(1.10)
疾病进展	1(0.55)	0(0.00)
原因不明	1(0.55)	2(1.10)
失访	4(2.20)	8(4.40)
继续用药[a]	1(0.55)	4(2.20)
4 ~ 5 年/例数(%)	35(19.23)	39(21.43)
终止	6(3.30)	4(2.20)
原因不明	6(3.30)	4(2.20)
换药	1(0.55)	5(2.75)
疾病进展	0(0.00)	1(0.55)
原因不明	1(0.55)	4(2.20)
失访	7(3.85)	6(3.30)
继续用药[a]	21(11.54)	24(13.19)

a: 直到最后一次随访,患者仍继续当前内分泌治疗

药治疗各29例(15.93%)、27例(14.84%),内分泌治疗抵抗在超重组及对照组中分别为12.09%(22/182)及6.59%(12/182),两组比较差异无统计学意义(P = 0.072)。其中,原发性抵抗各9例、7例,继发性内分泌治疗抵抗在超重组中(超重组2 ~ 5 年9例,时间>5 年4例,对照组2 ~ 5 年2例,>5 年3例)发生率增高(7.14% vs. 2.75%, P = 0.042)。

2.3　两组患者复发、转移、DFS及OS比较

在随访75.68月(中位数)期间,超重组及对照组局部复发率分别为3.85%(7/182)和0.55%(1/182),差异有统计学意义(P = 0.032);两组死亡率和远处转移率差异无统计学意义(P>0.05)。见表3。

超重组及对照组患者DFS率分别为15.93%(29/182)和13.19%(24/182),OS率为4.95%(9/182)和8.79%(16/182),差异无统计学意义(图1)。治疗用阿拉曲唑(P = 0.86)及来曲唑的两组患者DFS率差异无统计学意义(P = 0.34),见图2。

表 3　两组患者复发及转移情况

预后	超重组	对照组	P
死亡	9(4.95%)	16(8.79%)	0.147
肿瘤复发/转移	8	13	
其他[a]	1	3	
局部复发	7 (3.85%)	1 (0.55%)	0.032
胸壁	3	1	
区域淋巴结	4	0	
远处转移	30(16.48%)	23(12.64%)	0.298
骨	10	7	
内脏	20	16	
对侧乳腺癌	3(1.65%)	3(1.65%)	

a: 超重组中1例死于头部胶质细胞瘤。对照组中3例分别死于原发性卵巢癌、原发性胰腺癌及非肿瘤性疾病

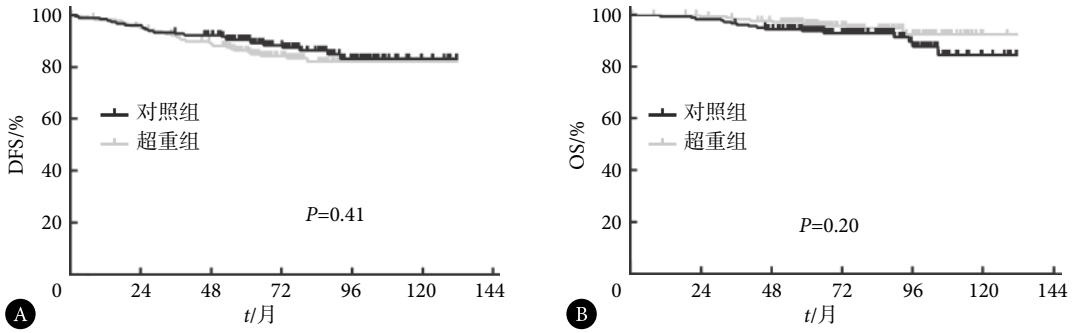

图 1 两组患者DFS(A)及OS(B)的比较

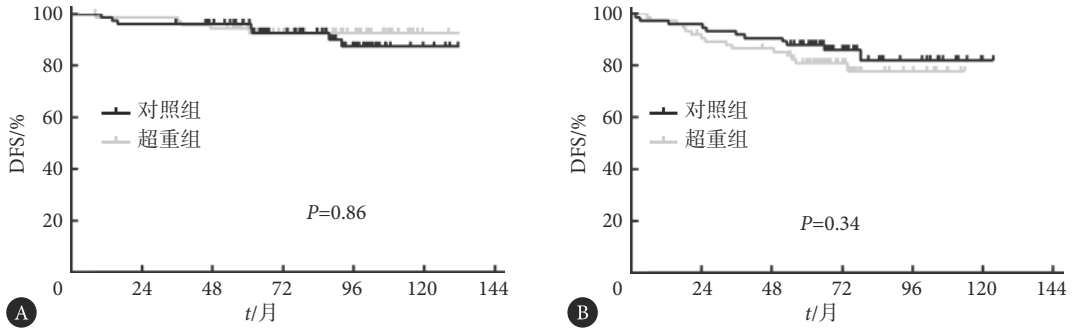

图 2 两组患者初始治疗使用阿那曲唑(A)及来曲唑(B)DFS的比较

3　讨论

超重和肥胖已经成为全球性的健康问题。至2014年,我国肥胖总人数已排名世界第一[9]。多项研究证实,肥胖与绝经后乳腺癌的发病率及肿瘤死亡率呈正相关[10-11]。因此,探讨超重对乳腺癌预后和治疗效果的影响对提高肥胖人群的乳腺癌患者管理方式具有重要的临床意义。

内分泌治疗是激素受体阳性乳腺癌的标准治疗,然而,内分泌治疗耐药可直接影响乳腺癌患者治疗效果。对于绝经后乳腺癌患者,雌激素的产生及芳香化酶的表达主要在脂肪组织,提示体质量可能通过雌激素水平及芳香化酶效力影响乳腺癌内分泌治疗效果[12-13]。除雌激素合成外,肥胖还与胰岛素抵抗、炎性状态等相关,这些因素共同为乳腺癌的复发转移提供了一个复杂的体内环境。同时,多条信号通路,如PI3K/AKT/mTOR通路及EGFR/HER-2/IGF-R通路等,共同参与调节脂肪代谢及内分泌治疗药物抵抗[14-15]。这些证据均提示,肥胖与乳腺癌内分泌治疗密切相关。

多项研究认为,超重及肥胖是绝经后乳腺癌的独立预后因素。相较于正常体质量的患者,超重患者具有更高的复发率及更低的DFS率及OS率[4, 16]。然而,本研究结果显示,两组患者DFS率和OS率差异无统计学意义。这一结果可能与纳入人群有关。本研究中纳入的患者均为Luminal型乳腺癌,

且大部分患者为T1 ~ 2N0 ~ 1。这一人群预后相对较好,体质量对预后的影响可能相对较小。同时,系统治疗可能影响肥胖人群的乳癌预后。既往研究中纳入人群的化疗率约为3.8% ~ 28.7%[16-18],而本研究纳入人群中超过80%患者接受了化疗。与我们的研究类似,SENDUR等[19]发现,当超重组及对照组中超过90%患者接受化疗,两组DFS率及OS率并无差异。

体质量指数对乳腺癌内分泌耐药的影响目前还没有统一结论[4, 6]。不同研究间结果的差异性可能与实验设计、患者的基线临床病理特征及接受的系统治疗相关。本研究结果显示,超重人群有更高的继发性内分泌治疗抵抗率。这一现象可能与超重人群更高的芳香化酶水平相关。然而,内分泌治疗抵抗并未导致两组患者的生存差异。可能原因与高化疗率及更强的系统治疗可能对超重人群的肿瘤控制有积极价值有关。然而,化疗对肥胖人群的治疗价值尚不清楚。超重和肥胖是否应成为决定患者是否接受化疗的影响因素需要更多研究证实。同时,部分研究认为,相较于正常体质量人群,在超重的乳腺癌患者中AIs的使用剂量应作调整[4, 20]。虽然阿那曲唑Ⅲ期临床试验认为提高阿那曲唑至10 mg并未使患者受益[21],但内分泌治疗剂量"一刀切"现象已经受到部分学者质疑,特别是针对超重人群。对于激素受体阳性乳腺癌患者,AIs的使用剂量是否需要根据体质量进行调整还需要更多的研究论证。

本研究采用配对的方式可有效避免混杂因素对研究结果的影响。然而,本研究也存在一些缺陷。如体质量是一个动态变化的指标,本研究采用初诊时的患者体质量并不能反映患者的长期体质量状态及其对内分泌治疗的影响。

综上所述,本研究通过配对研究证实,在绝经后激素受体阳性的乳腺癌患者中,超重患者的继发内分泌治疗抵抗率更高,但对DFS率及OS率并无影响。然而,体质量指数对乳腺癌内分泌治疗耐药及预后影响十分复杂,其内在生物学机制也尚未完全清楚。目前尚需要更多研究、大样本、多中心论证肥胖和超重乳腺癌人群的全程管理方式。

参 考 文 献

[1] MCTIERNAN A, RAJAN KB, TWOROGER SS, *et al*. Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors. J Clin Oncol, 2003, 21(10): 1961–1966.

[2] LIEDTKE S, SCHMIDT ME, VRIELING A, *et al*. Postmenopausal sex hormones in relation to body fat distribution. Obesity, 2012, 20(5): 1088–1095.

[3] SLOWIK A, FRACZEK PA, KRZEMIENIECKI K, *et al*. Body mass index and aromatase inhibitors: a step forward in individualizing therapy for breast cancer patients?. Expert Rev Anticancer Ther, 2016, 16(7): 759–766.

[4] SESTAK I, DISTLER W, FORBES JF, *et al*. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. J Clin Oncol, 2010, 28(21): 3411–3415.

[5] GNANT M, PFEILER G, STOGER H, *et al*. The predictive impact of body mass index on the efficacy of extended adjuvant endocrine treatment with anastrozole in postmenopausal patients with breast cancer: an analysis of the randomised ABCSG-6a trial. Br J Cancer, 2013, 109(3): 589–596.

[6] TAKADA M, SAJI S, MASUDA N, *et al*. Relationship between body mass index and preoperative treatment response to aromatase inhibitor exemestane in postmenopausal patients with primary breast cancer. Breast, 2012, 21(1): 40–45.

[7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.成人体重判断.中华人民共和国卫生行业标准, 2013, WS/T 428–2013.

[8] CARDOSO F, COSTA A, NORTON L, *et al*. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Breast, 2014, 23(5): 489–492.

[9] NCD Risk Factor Collaboration: trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19. 2 million participants. Lancet, 2012, 387(10026): 1377–1396.

[10] JIRALERSPONG S, KIM ES, DONG W, *et al*. Obesity, diabetes, and survival outcomes in a large cohort of early-stage breast cancer patients. Ann Oncol, 2013, 24(10): 2506–2514.

[11] EWERTZ M, JENSEN MB, GUNNARSDOTTIR KA, *et al*. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. J Clin Oncol, 2011, 29(1): 25–31.

[12] KYVERNITAKIS I, KNOLL D, STRUCK M, *et al*. Impact of BMI on serum estradiol and bone turnover markers in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer treated with anastrozole. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(1): 159–166.

[13] 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(1): 1–11.

[14] MUSGROVE EA, SUTHERLAND RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. Nat Rev Cancer, 2009, 9(9): 631–643.

[15] SIMONE V, AVENIA DM, ARGENTIERO A, *et al*. Obesity and breast cancer: molecular interconnections and potential clinical applications. Oncologist, 2016, 21(4): 404–417.

[16] PFEILER G, KONIGSBERG R, FESL C, *et al*. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. J Clin Oncol, 2011, 29(19): 2653–2659.

[17] The ATAC Trialists' group: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. Cancer, 2003, 98 (9): 1802–1810.

[18] WOLTERS R, SCHWENTNER L, REGIERER A, *et al*. Endocrine therapy in obese patients with primary breast cancer: another piece of evidence in an unfinished puzzle. Breast Cancer Res Tr, 2012, 131(3): 925–931.

[19] SENDUR MA, AKSOY S, ZENGIN N, *et al*. Efficacy of adjuvant aromatase inhibitor in hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer patients according to the body mass index. Br J Cancer, 2012, 107(11): 1815–1819.

[20] FOLKERD EJ, DIXON JM, RENSHAW L, *et al*. Suppression of plasma estrogen levels by letrozole and anastrozole is related to body mass index in patients with breast cancer. J Clin Oncol, 2012, 30(24): 2977–2980.

[21] BOWERS LW, CAVAZOS DA, MAXIMO IXF, *et al*. Obesity enhances nongenomic estrogen receptor crosstalk with the PI3K/Akt and MAPK pathways to promote in vitro measures of breast cancer progression. Breast Cancer Research, 2013, 15(4)–R59.

(2018 – 11 – 05收稿, 2019 – 01 – 03修回)

编辑 沈 进