

乳腺癌患者化疗期间体质量增加的研究进展

张锦玉¹,袁长蓉²

Research progress on weight gain during chemotherapy among breast cancer patients Zhang Jinyu, Yuan Changrong

摘要: 乳腺癌患者化疗期间的体质量增加严重影响了患者的预后和生活质量。本文就乳腺癌患者化疗期间体质量增加的现状、影响因素、体质量增加的机制以及体质量增加的干预模式进行综述,为乳腺癌患者化疗期间体质量管理的进一步研究提供指导。

关键词: 乳腺癌; 化疗; 体质量增加; 体质量管理

中图分类号: R473.6 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2019.03.107

乳腺癌是威胁女性健康的第一大杀手,无论是发达国家还是发展中国家,其发病率和病死率均居女性恶性肿瘤之首。2015 年,美国新发侵入性乳腺癌患者 231 840 例^[1];中国乳腺癌的新发病将达到 272 400 例,占女性新发癌症病例的 15%^[2]。肥胖是影响乳腺癌发生和预后的不良因素,而乳腺癌患者化疗期间通常会出现体质量的增加。研究发现化疗相关的体质量增加严重地影响了患者的健康和生活质量^[3]。多个研究已经表明,乳腺癌诊断后的体质量增加加重了乳腺癌的再发和乳腺癌所致的死亡^[4-8]。据此,乳腺癌患者化疗期间体质量管理的研究越来越受到研究者的关注,本文对此进行综述,为医护人员寻找该类人群的体质量控制措施提供参考。

1 乳腺癌患者化疗期间体质量增加的现状及其影响因素

1.1 乳腺癌患者化疗期间体质量增加的现状 1978 年,Dixon 等^[9]偶然发现辅助化疗的患者出现了体质量增加,接下来各国研究者不断证实了这个结论。目前,体质量增加已经被公认为是乳腺癌辅助化疗的重要不良反应。随着化疗方案改变,日化疗的开展,体质量增加的幅度比之前有所下降,但是体质量增加的问题依然普遍存在。2014 年,中国研究者报道了 98 例乳腺癌化疗患者体质量的变化:66.7%患者经历了体质量改变,其中 34.6%体质量增加 $>1\text{ kg}$ ^[10]。Custodio 等^[11]对 368 例患者的研究显示,49.5%的患者在治疗后体质量增加,且化疗结束后很少能恢复到诊断前的体质量。2017 年,一项涵盖了 25 个研究 2 620 例患者的 Meta 分析显示:化疗期间乳腺癌患者体质量增加了 2.7 kg (95%CI: $2.0\sim 7.5$)^[3],作者指出,虽然化疗相关的体质量增加从 2000 年后有所下降,但体质量增加的幅度仍然较大,值得临床工作者的持续关注。目前,大部分研究者采用体质量、体质

指数(BMI)等评估患者的体质量变化,也有研究者采用腰围、腰臀比等人体测量学变量评估体态的变化。有学者指出乳腺癌患者化疗期间即使没有体质量的改变,身体组成可能已经出现了变化,比如少肌症、脂肪增加等,而仅对体质量的测量可能掩盖身体成分的改变,应该更多地关注与临床有更大相关性的身体组成,像脂肪、肌肉组织等的变化^[11-12]。

1.2 影响因素 有研究者认为,以环磷酰胺(cyclophosphamide)、氨甲喋呤(methotrexate)和 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)为主的化疗方案 CMF 是乳腺癌化疗体质量增加的高危因素^[3]。有 Meta 分析显示,2000 年后的研究中,化疗方案中包括(CMF)的患者体质量平均增加 2.8 kg ,而不包括 CMF 的患者体质量平均增加 1.0 kg ^[3]。研究显示,更年轻、更接近理想体质量的患者化疗后更倾向于体质量增加,而年纪大,体质量过重的患者化疗后倾向于体质量降低;而化疗的长度,特殊的化疗疗程和激素治疗并不是体质量获得的预测因子^[13]。化疗后体质量增加的峰值出现在治疗后 2 年,然后体质量不再增长,但随访 6 年,只有 10%的患者体质量能回到诊断前水平^[14]。Goodwin 等^[15]的研究指出体质量增加最多的人群是化疗过程中经历了化疗相关性绝经的患者,但也有研究认为月经状态对体质量增长没有影响。Nissen 等^[12]研究表明化疗前的 BMI 与体质量增加成负相关,体质量正常的妇女比超重或肥胖妇女更容易增加体质量和体脂肪,而诊断时 BMI >30 的患者倾向于体质量降低。Chen 等^[16]从 2002~2006 年对 5 014 例患者随访结果显示,治疗后 18 个月 37%患者体质量增加 5%,绝经前及诊断时较低的 BMI 与体质量增加相关。

2 乳腺癌患者化疗期间体质量改变的机制

导致乳腺癌患者化疗期间体质量改变的机制尚不清楚。多数研究者认为,体质量增加最终归结于摄入增加或消耗减少导致的能量盈余的结果,因此,化疗期间的身体活动与饮食形态改变是乳腺癌患者体质量改变的重要因素。盛树海等^[17]认为,乳腺癌幸存者为避免化疗引起的营养缺失、抵抗力下降以及害怕化疗的骨髓抑制作用导致白细胞、中性粒细胞下

作者单位:1. 第二军医大学/上海中医药大学(上海,200433);2. 复旦大学护理学院

张锦玉:女,博士,讲师

通信作者:袁长蓉,yuancr510@aliyun.com

收稿:2018-05-29;修回:2018-06-27

降,避免影响化疗进程,在其恶心、呕吐症状缓解后,过量进食高热量、高脂肪性食物,且在化疗期间,患者因抵抗力下降,减少户外运动,共同造成了患者 BMI 的增加,血脂水平增高。Vance 等^[18]访谈 28 例完成化疗 1 年内的乳腺癌患者,发现化疗期间食物摄入和饮食形态的改变相当普遍,而对食物的渴求、食欲增加、恶心(通过频繁进食,吃富含淀粉和碳水化合物食物缓解恶心)、精神痛苦等可能导致过食。但也有研究显示乳腺癌诊断后 1 年中,热量摄入倾向于下降,因此体质量增加不是过度摄入的结果^[19-20]。化疗相关的不良反应会影响饮食和进食形态,而这种影响可能使体质量增加也可能使体质量降低^[18]。一项 812 例患者的研究显示,化疗期间患者每天的锻炼时间减少,特别是 BMI>30 的患者^[21];而运动降低和不活动与体质量增加的高风险相关。鉴此,身体活动与饮食形态的改变对乳腺癌患者化疗期间体质量变化的影响相当复杂,而由于饮食评估的困难也造成了研究结论的不一致。

Demark-Wahnefried 等^[22]认为化疗患者都经历了治疗相关的停经,因此,雌激素下降对机体代谢的改变随之出现,如体质量增加,身体组成和腰臀比的变化。Makari-Judson 等^[14]的研究认为胰岛素抵抗是体质量增加的促成因素,体质量增加可能是化疗导致的更多基础代谢改变的预兆之一。有研究者认为化疗引起了棕色脂肪组织的下降,造成能量失衡,而造成化疗后的体质量增加^[23]。

3 乳腺癌患者化疗期间预防体质量增加的干预方法

3.1 生活方式干预 目前,对乳腺癌患者化疗期间体质量控制的干预主要集中在生活方式的改变,包括控制饮食和增加运动。Djuric 等^[24]对 40 例(BMI=20~45)化疗开始 2 周内的乳腺癌患者进行为期 1 年的研究,干预组患者给予控制饮食和加强体育锻炼的电话干预,对照组患者给予书面的饮食和运动指导手册。研究结果显示,对照组平均体脂增加,而干预组下降。Demark-Wahnefried 等^[25]对 46 例绝经前期乳腺癌患者(平均 BMI=24.1)进行为期 6 个月的面面对面的饮食咨询和个性化的健身训练,结果显示 6 个月后乳腺癌患者的体质量比开始前平均下降 2.0 kg。但该研究未设置同期对照组,体质量下降是治疗所致还是干预所致尚无法明确。

多数生活方式的干预同时关注患者的饮食和运动,也有研究者通过只控制饮食或者只增加运动来达到体质量管理的目的。Villarini 等^[26]希望通过地中海式饮食或者 Macrobiotic 菜谱预防乳腺癌患者(平均 BMI=24.7)化疗期间的体质量增加,干预包括避免高密度食物,选择全麦、蔬菜和豆制品,降低肉类、蛋白质和奶酪的摄入。研究结果显示饮食干预组患者体质量下降 2.9 kg,而对照组体质量下降 0.1 kg,

且干预组体脂下降显著高于对照组。Demark-Wahnefried 等^[27]比较 3 种干预措施对预防化疗期体质量增加的效果,结果显示,6 个月后,富钙饮食组体质量增加 1.7 kg,富钙饮食加运动组体质量增加 2.3 kg,而富钙低脂高水果蔬菜饮食加运动组体质量增加 0.3 kg。可见低脂、高纤维饮食加运动锻炼预防乳腺癌患者化疗期体质量增加的效果更好。

3.2 其他干预

3.2.1 正念进食法 正念被认为是一种非判断性的、面向现在的注意力集中^[28]。包括培养心、身统一以及探索潜意识在破坏情感、身体和精神健康方面的角色。正念通过认知、情感和行为起作用,在非癌症人群中已被证实能够促进体质量减轻^[29]。Chung 等^[30]对 22 名非洲裔美国妇女进行 12 周的正念进食干预和饮食咨询。研究显示,正念进食得分提高的患者体质量下降;体质量降低与正念进食的分数呈正相关。该研究者认为,正念进食法对于非洲裔美国妇女降低和保持体质量是有效的。

3.2.2 自我体质量检测 Valle 等^[31]的研究验证了自我监测体质量对于预防化疗患者体质量增加的效果。该研究干预的主要内容是研究对象每天进行自我体质量测量,并将数据传输到移动应用程序,然后由研究者用邮件的形式发送课程并给患者个性化的体质量管理反馈。研究者认为将每天称重作为自我监测的策略,能够有效预防乳腺癌幸存者的体质量增加。

4 小结

随着化疗方案的不断改进,化疗期间乳腺癌患者体质量增加的幅度有所下降,但体质量增加仍然是乳腺癌患者化疗期间常见的不良症状之一。体质量增加的影响因素包括年龄、诊断时的体质量或 BMI 等。引起化疗患者体质量增加的机制尚不清楚,多数研究者认为身体活动减少与饮食形态的改变共同发生作用。近年来,研究者对化疗相关体质量增加的干预措施进行了多方面的探索,有些研究降低了患者体质量,但有些研究样本量较少,并未取得预期的效果。年轻的、BMI 更接近正常的患者更容易在化疗期间增加体质量,但目前的研究并未重点关注这类人群。干预效果的评价主要是体质量或 BMI,较少采用更为敏感和更具临床意义的身体组成指标进行评价。今后的研究应该针对体质量增加的易感人群,寻找适合乳腺癌患者化疗期间体质量管理的有效措施,并采用更为敏感的身体组成作为评价指标,扩大样本量验证其效果。

参考文献:

- [1] DeSantis C E, Fedewa S A, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2015: convergence of incidence rates between black and white women[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1):31-42.

- [2] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (2): 115-132.
- [3] van den Berg M M, Winkels R M, de Kruif J T, et al. Weight change during chemotherapy in breast cancer patients: a meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17 (1): 259-272.
- [4] Thivat E, Théronel S, Lapirot O, et al. Weight change during chemotherapy changes the prognosis in non metastatic breast cancer for the worse [J]. *BMC Cancer*, 2010 (10): 648-657.
- [5] Atalay C, Kucuk A I. The impact of weight gain during adjuvant chemotherapy on survival in breast cancer [J]. *Ulus Cerrahi Derg*, 2015, 31 (3): 124-127.
- [6] Playdon M C, Bracken M B, Sanft T B, et al. Weight gain after breast cancer diagnosis and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107 (12): djv275 .
- [7] Caan B J, Kwan M L, Shu X O, et al. Weight change and survival after breast cancer in the after breast cancer pooling project [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21 (8): 1260-1271.
- [8] Bradshaw P T, Ibrahim J G, Stevens J, et al. Postdiagnosis change in bodyweight and survival after breast cancer diagnosis [J]. *Epidemiology*, 2012, 23 (2): 320-327.
- [9] Dixon J K, Moritz D A, Baker F L. Breast cancer and weight gain: an unexpected finding [J]. *Oncol Nurs Forum*, 1978, 5 (3): 5-7.
- [10] Wang J S, Cai H, Wang C Y, et al. Body weight changes in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy and contributing factors [J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2 (1): 105-110.
- [11] Custodio I D, Marinho Eda C, Gontijo C A, et al. Impact of chemotherapy on diet and nutritional status of women with breast cancer: a prospective study [J]. *PloS One*, 2016, 11 (6): e0157113.
- [12] Nissen M J, Shapiro A, Swenson K K. Changes in weight and body composition in women receiving chemotherapy for breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2011, 11 (1): 52-60.
- [13] Makari-Judson G, Judson C H, Mertens W C. Longitudinal patterns of weight gain after breast cancer diagnosis: observations beyond the first year [J]. *Breast J*, 2007, 13 (3): 258-265.
- [14] Makari-Judson G, Braun B, Jerry D J, et al. Weight gain following breast cancer diagnosis: implication and proposed mechanisms [J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5 (3): 272-282.
- [15] Goodwin P J, Ennis M, Pritchard K I, et al. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17 (1): 120-129.
- [16] Chen X, Lu W, Gu K, et al. Weight change and its correlates among breast cancer survivors [J]. *Nutr Cancer*, 2011, 63 (4): 538-548.
- [17] 盛树海, 郑进, 刘广寅, 等. 乳腺癌患者化疗前后血脂和体质量指数的变化及其意义 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2013, 28 (4): 385-387.
- [18] Vance V, Campbell S, McCargar L, et al. The voice of experience: diet and weight change in women with breast cancer associate with psychosocial and treatment-related challenges [J]. *Can J Diet Pract Res*, 2017, 78 (2): 74-80.
- [19] Rock C L, McEligot A J, Flatt S W, et al. Eating pathology and obesity in women at risk for breast cancer recurrence [J]. *Int J Eat Disord*, 2000, 27 (2): 172-179.
- [20] Grindel C G, Cahill C A, Walker M. Food intake of women with breast cancer during their first six month of chemotherapy [J]. *Oncol Nurs Forum*, 1989, 16 (3): 401-407.
- [21] Irwin M L, Crumley D, McTiernan A, et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma [J]. *Cancer*, 2003, 97 (7): 1746-1757.
- [22] Demark-Wahnefried W, Peterson B L, Winer E P, et al. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (9): 2381-2389.
- [23] Gadea E, Thivat E, Merlin C, et al. Brown adipose tissue activity in relation to weight gain during chemotherapy in breast cancer patients: a pilot study [J]. *Nutr Cancer*, 2014, 66 (7): 1092-1096.
- [24] Djuric Z, Ellsworth J S, Weldon A L, et al. A diet and exercise intervention during chemotherapy for breast cancer [J]. *Open Obes J*, 2011, 3: 87-97.
- [25] Demark-Wahnefried W, Kenyon A J, Eberle P, et al. Preventing sarcopenic obesity among breast cancer patients who receive adjuvant chemotherapy: results of a feasibility study [J]. *Clin Exerc Physiol*, 2002, 4 (1): 44-49.
- [26] Villarini A, Pasanisi P, Raimondi M, et al. Preventing weight gain during adjuvant chemotherapy for breast cancer: a dietary intervention study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135 (2): 581-589.
- [27] Demark-Wahnefried W, Case L D, Blackwell K, et al. Results of a diet/exercise feasibility trial to prevent adverse body composition change in breast cancer patients on adjuvant chemotherapy [J]. *Clin Breast Cancer*, 2008, 8 (1): 70-79.
- [28] Kabat-Zinn J. Mindfulness-based interventions in context: past, present, and future [J]. *Clin Psychol Sci Pract*, 2003, 10: 144-156.
- [29] O'Reilly G A, Cook L, Spruijt-Metz D, et al. Mindfulness-based interventions for obesity-related eating behaviours: a literature review [J]. *Obes Rev*, 2014, 15 (6): 453-461.