

肥胖與癌症

文、圖 / 張景明 張金堅*

澄清醫院中港院區 血液腫瘤科 外科*

前言

美國總統歐巴馬於2015年的國情咨文演說中，宣布美國將發起「精準醫療倡議」(Precision Medicine Initiative)，誓言將朝著治癒癌症與糖尿病的目標前進，並強調個人化訊息、個人化醫療的時代已然來臨。從他的談話中可以了解，癌症與糖尿病，這兩個現代人類的重要殺手，看似互不相關，但越來越多的研究證據，都指出它們與「肥胖」之間有密切的關係。

根據世界衛生組織2014年的報告，全世界在大於18歲的成年人口中，目前約有19億的「過重(overweight)」人口，超過6億的「肥胖(obesity)」人口(過重與肥胖的定義將在後面說明)，肥胖的人口與1980年相比已成長超過2倍。而肥胖的現象在小孩族群也是看到類似的情況，約有4千2百萬名小於五歲的小孩不是過重就是肥胖。美國2008年的報告，68%的成人有過重或肥胖的現象，而我們台灣也不遑多讓，超過40%的成人為過重或肥胖。美國國家癌症研究所的資料評估，在2007年一整年，約有8萬4千名癌症病人是肥胖相關導致的，甚至大膽預估，到2030年，約有50萬名的癌症病人是肥胖導致的⁽¹⁾。

過重與肥胖的定義 其與疾病的關聯

肥胖是指一個人的身體有不正常高比例而不健康的體脂肪。目前評估一個人是否肥胖，都是用身體質量指標(body mass index, BMI)來計算，身體質量指標的公式是體重(公斤)除以身高(公尺)的平方。當算出來的數字介於18.5到24.9之間，則為健康體重，25.0到29.9為過重，若是超過30.0則定義為肥胖，而若是小於18.5則為體重過輕⁽²⁾。

肥胖的人，由於身體過多的脂肪會加速血管硬化，所以會增加心血管疾病(冠心病、中風)的風險，這是眾所周知的；另外也會增加糖尿病、代謝症候群和退化性關節炎的機率⁽³⁾。然而肥胖是否與癌症有所關聯，則是一直到了2002年，歐洲的國際癌症研究署發表體重、身體活動與癌症關係的綜整分析之後⁽⁴⁾，醫師與病人才漸漸知道肥胖與許多種類的癌症有相當密切的關係；發表於2003年新英格蘭期刊的研究更進一步分析⁽⁵⁾，該研究於1982年開始前瞻性調查研究90萬名沒有癌症的美國成年人，追蹤16年之後，發現在最

重的族群(BMI大於40)與正常體重的族群相比，男性與女性因癌症死亡的風險分別增加52%與62%，也發現不論男女性，較高的BMI與較高的食道癌、大腸直腸癌、肝癌、膽囊癌、胰臟癌及腎臟癌死亡率有關；較高的BMI也會增高男性胃癌與前列腺癌的死亡風險，升高女性乳癌、子宮頸癌及卵巢癌的死亡風險。在此之後，學者更是投注大量的心力來研究肥胖造成癌症發生機會上升的機轉。

致癌的危險因子

致癌的危險因子中，大致可以分為三大類，第一類是不可修改危險因子(non-modifiable risk factors)，第二類為可修改危險因子(modifiable risk factors)，第三類則為環境危險因子⁽⁶⁾。不可修改危險因子其實可以用每個人有不同的體質去了解，包括基因、種族、家族史、性別、年齡，這是天生註定的，基本上目前科學上是沒有任何辦法去做改變的。而可修改危險因子則是有機會可以人為去改變的，可修改危險因子包含健康行為、生活方式，最常見也最重要的有：吸菸、喝酒、肥胖。而環境危險因子則是指生活環境中的細菌、病毒，可能接觸到的化學物質、放射線等，某些或可修改，某些或不可修改。根據最新的流行病學研究，目前在美國最重要的致癌因子還是以吸菸為第1名，第2名便是過重或肥胖(圖1)⁽⁷⁾，若是肥胖再加上身體的不活動(physical inactivity)，美國臨床腫瘤學會主席Hudis更預估肥胖危險因子將超越吸菸，成為美國人最重要致癌因子。

以發生率高的乳癌為例，不可改變危險因子如年齡、性別、種族、基因、個人史、家族史等。90%以上的乳癌病例發生在40歲以上的病人；女性得到乳癌的風險，是男性的100倍；西方女性得到乳癌的機會比東方女性要高；帶有BRCA基因突變的女性，比不具有BRCA突變的女性更容易得到乳癌⁽⁸⁾，而且終其一生有87%的機會會患有乳癌；個人過去病史患有乳癌癌前病灶將來得到乳癌的機會也會升高；女性月經來的較早，停經較晚的人，得到乳癌的機會也較高。而我們可以自己控制的可修改危險因子，如肥胖、酒精、熬夜等會增加乳癌機會的行為，從未懷孕或年紀較大才懷孕的女性得到乳癌的機會較高等。環境危險因子則例如長期使用賀爾蒙補充治療、有接觸過游離

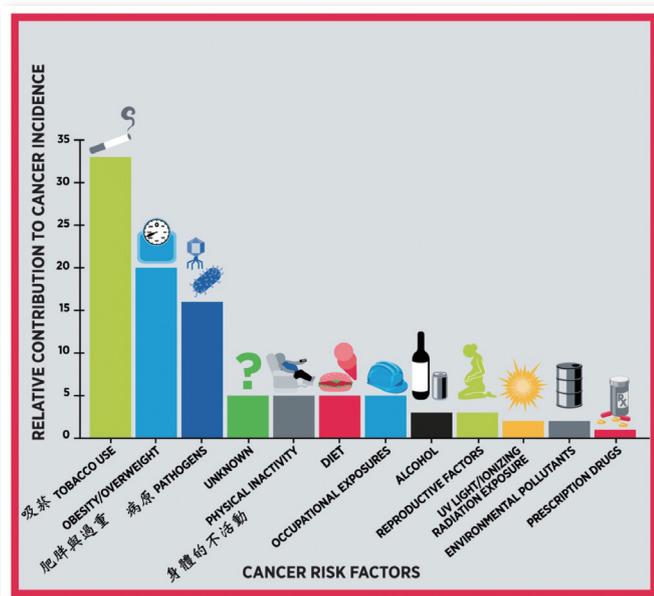


圖1 致癌因子第1名為吸菸，肥胖與過重緊追在後，更有專家預估，肥胖即將超越吸菸，成為最重要的致癌因子⁽⁷⁾。

放射線等。

很重要，不同的癌症，其三類危險因子會有很大的不同。再以肝癌為例，肝癌幾乎沒有甚麼不可修改危險因子，罕見的鐵質囤積疾病會增加肝癌的機會⁽⁹⁾，為不可修改危險因子；喝酒、肥胖、糖尿病皆證明會增加肝癌的機會，則為可修改危險因子，而這些可修改危險因子與乳癌的可修改危險因子有高度的重疊性；環境危險因子跟乳癌則有很大的不同，包括B、C型肝炎病毒、黃麴毒素(aflatoxin)、氯乙烯(vinyl chloride)等。

肥胖導致癌症的機轉

根據目前的研究，可以歸類下列幾項機轉，其中前三項生物學機轉研究較為透徹，比較常被提起或引用。

胰島素(insulin)與第一型類胰島素生長因子(insulin-like growth factor-1, IGF-1)

BMI越高則血中的胰島素便越高，而肥胖的人通常會有胰島素抗性。而最早提出高胰島素血症(hyperinsulinemia)可能導致癌症的假說，主要根基於長期的高胰島素血症會減少血中的類胰島素生長因子結合蛋白(IGF binding protein, IGFBP，正常功能為結合血中的IGF-1)，因此血中具活性的游離態IGF-1便

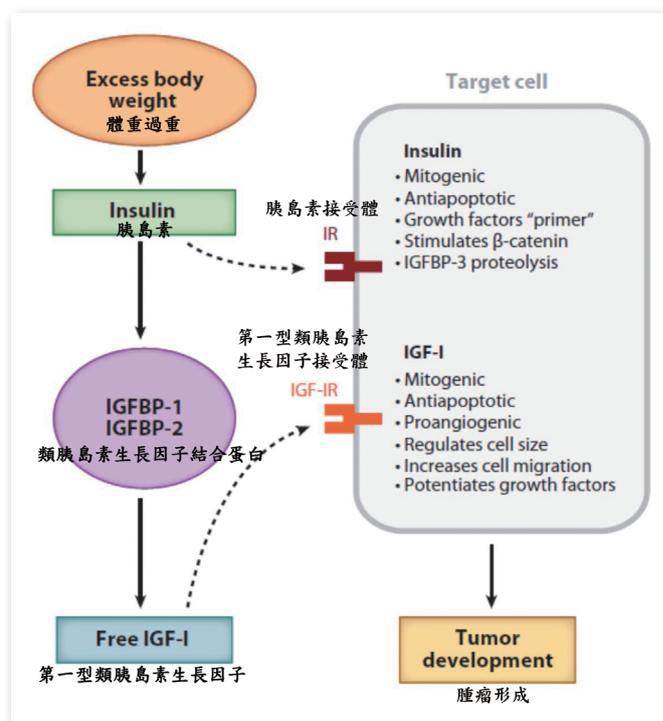


圖2 肥胖、胰島素及第一型類胰島素生長因子與癌症關連的假說⁽¹⁰⁾。

會上升，而具活性的IGF-1與細胞表面的IGF-1接受體(IGF-1R)結合後，便會引發下游一連串的訊息傳遞，包括促進有絲分裂、抑制細胞凋亡、促進血管新生、促進淋巴管生成以及細胞遷移，最終促進腫瘤的生長。同樣的，過高的胰島素，與細胞表面的胰島素接受體(insulin receptor, IR)結合後，也會引起類似IGF-1與IGF-1R結合後類似的結果，促使腫瘤的生長⁽¹⁰⁾ (圖2)。

性荷爾蒙(sex hormone)

較肥胖的病人，脂肪組織較多，具有較多的性荷爾蒙代謝酶，其中最重要的就是芳香環酶(aromatase)，它可以將雄性素前驅物轉換成雌激素，因此肥胖的人擁有較多的雌激素；然而這在停經後的女性較為重要，這是因為停經前，女性大部分的雌激素分泌來自於卵巢，停經後，卵巢功能退化，雌激素的主要來源便只剩下周邊脂肪組織⁽¹¹⁾ (圖3)。

另一方面，肥胖的人，較多的脂肪組織會增加血中胰島素的量，也會增加胰島素抗性，而這會使得肝臟合成性荷爾蒙結合球蛋白(sex-hormone binding

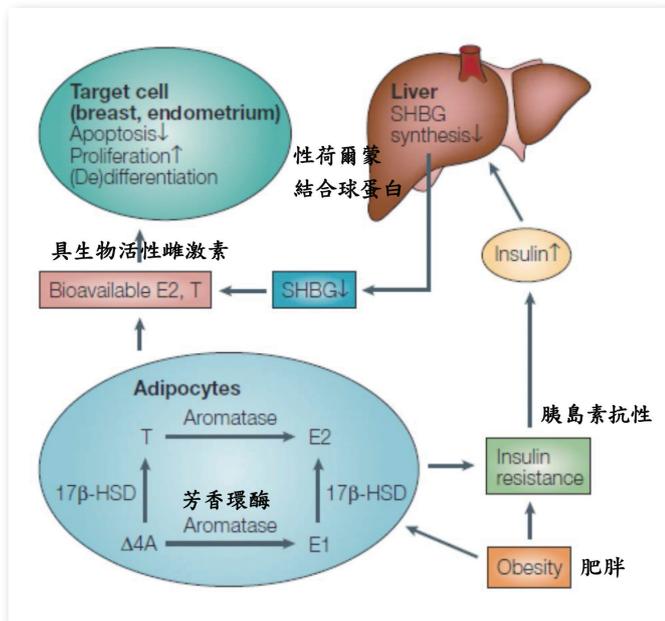


圖3 肥胖、性荷爾蒙與癌症的關係⁽¹¹⁾，E1、E2代表雌激素、4A代表芳香物質、T代表雄激素。

globulin, SHBG)減少，因而使得血中游離、具生物活性的雌激素、雄性素增加，並進而刺激腫瘤細胞的生長⁽¹¹⁾（圖3）。

再者，許多的臨床研究以及動物模式中，發現過高的雌激素對於正常或者是腫瘤的乳腺組織，都會有刺激生長的現象，另外亦觀察到雌激素有致突變的能力，會引起DNA的受損或突變。

根據兩個大型的前瞻性研究，發現BMI最高的族群，相較於BMI最低的族群，會增加兩倍的停經後乳癌的風險，而高BMI導致較高的停經後乳癌，幾乎可歸因於增高的血中雌激素濃度^(12,13)。

同樣的，對於子宮內膜癌而言，增加的雌激素不僅會促進子宮內膜的增生，抑制細胞凋亡，也會刺激子宮內膜組織生合成IGF-1，最終導致癌化。

脂肪細胞激素 (adipokine)

脂肪細胞會製造脂肪細胞激素，其中一種脂肪細胞激素稱為瘦體素(leptin)，這在肥胖人的體中有較高的濃度，而瘦體素具有促進血管新生、抑制細胞凋亡，也是一強力促發炎物質，於是乎刺激癌細胞的生長；然而相對的，還有另一種脂肪細胞激素稱為脂聯素(adiponectin)，在肥胖的人體中較少，其具有抗細

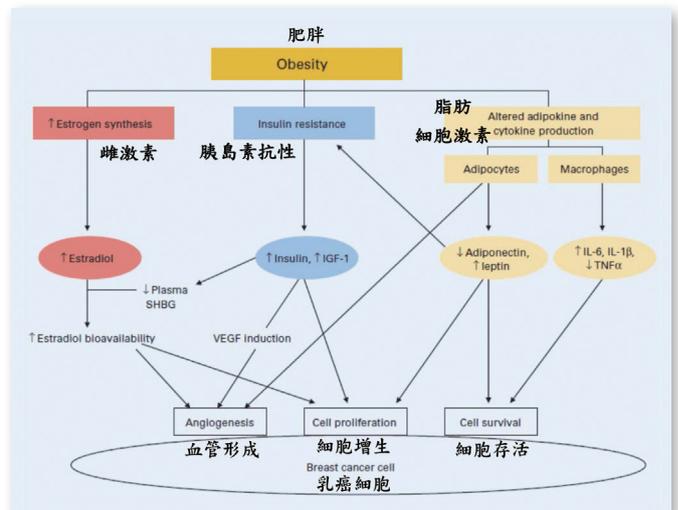


圖4 以乳癌為例，肥胖導致癌症的機轉，常常都不是單一性的⁽¹⁶⁾。

胞增生、抑制血管新生、促進細胞凋亡的作用，所以具有對抗細胞增生的效果⁽¹⁴⁾。在一些流行病學的研究，發現血中脂聯素濃度與癌症之有無呈現負相關，也就是說，脂聯素越高，癌症發生的機會越低。

其實肥胖導致癌症的相關機轉，仍有相當多的研究，其中也有許多值得注意的。例如脂肪細胞可以對腫瘤生長的訊息傳導路徑，如mTOR、AMPK(AMP-activated protein kinase)等有直接或間接的刺激作用⁽¹⁵⁾。肥胖的人，身體處於慢性、低濃度的發炎反應，或是亞急性(subacute)的發炎反應，而身體處於長久的慢性發炎狀態，便會升高發生癌症的風險。其他還有肥胖相關的缺氧狀態、氧化壓力等機轉被提出。

另外，肥胖導致某一種癌症的機轉，常常都不是單一性的，以乳癌為例，肥胖會使得雌激素上升，也會導致胰島素抗性，也會讓脂肪細胞分泌瘦體素增加、脂聯素減少，也會讓免疫細胞分泌發炎性細胞激素，而上述種種因素皆會使得乳癌的發生機率上升，示意圖如圖4⁽¹⁶⁾。

哪些癌症與肥胖有關連？肥胖是否會讓癌症的預後變差？

目前大概有7種癌症與肥胖關聯性較大，分述如下：

1. 乳癌

停經後女性肥胖者相對於正常體重的女性，會增加2倍的停經後乳癌風險，主要是因為女性停經後，脂肪組織成為雌激素的主要來源，而過多的雌激素會增加罹患乳癌的風險。另外診斷乳癌時肥胖的女性，也會有30%較高的風險死於乳癌⁽¹⁷⁾。

2. 子宮內膜癌

許多研究皆已證實，不論停經與否，肥胖的女性相對於正常體重的女性，會增加2-4倍的子宮內膜癌風險⁽¹⁸⁾。

3. 食道腺癌

肥胖者相對於正常體重，會增加2倍的食道腺癌風險⁽¹⁹⁾，許多研究指向肥胖的人有較高的機率會有胃食道逆流甚至是巴瑞特氏食道症(Barrett's esophagus)，而上述兩者時間久了之後，食道腺癌的風險便上升了，這也說明了現今肥胖的社會，食道腺癌的比率上升了，而食道鱗狀細胞癌的比率卻下降了。

4. 大腸直腸癌

不論男女性，肥胖的人有較高的大腸腺瘤與大腸腺癌的風險，另外，腰臀比(waist-hip ratio)亦是大腸癌的風險因子。男性相較於女性有較高的大腸直腸癌風險，這或許可用男性囤積於腹部的脂肪較女性為多來解釋。另外第二、三期的大腸癌病人在化療時，肥胖者的復發率、死亡率皆較正常體重者要來的高。

5. 胰臟癌

研究顯示，BMI大於30者，有2倍胰臟癌的風險，腰圍也是胰臟癌的危險因子。

6. 腎臟癌

糖尿病、高血壓都是腎臟癌確定的危險因子，有高達30%的新診斷腎臟癌病人可歸因於肥胖。

7. 攝護腺癌

研究顯示，肥胖與攝護腺癌的發生率關聯性較低，但是肥胖或過重的病人，其前列腺癌的疾病進展或死亡率則較高，但必須說明，有其他的研究持不同的意見。

減重可以減少癌症發生率嗎？減重可以改善癌症病人的預後嗎？

隨機對照試驗最可以證明減重是否可以減少癌

症的發生率，然而大部分過去的研究以及美國國家癌症研究院的研究，都發現這樣的研究有其困難性。這是因為這些過去的研究，發現減重的確可預防慢性疾病，如糖尿病等，但研究可能因而停止，但是常常預防癌症的效果還沒有辦法觀察到，所以即使是嚴謹的隨機對照試驗都很難對這樣的問題做很好的回答。但是基本上根據許多的觀察性研究，減重的確可以減少大腸癌、停經後乳癌以及子宮內膜癌的機會。另外就是，接受減重手術的病態性肥胖的病人，其癌症的發生率比沒有接受減重手術的病態性肥胖的病人還要低，也印證了減重應該可以減少癌症的發生率。

至於減重是否可以改善癌症病人的預後，已經有相當多的研究指出，可以減少復發率、轉移的機率，並促進長期存活，特別是乳癌、大腸直腸癌與前列腺癌等⁽²⁰⁾。

如何對抗肥胖這個新興的危機

美國臨床腫瘤學會針對肥胖這個新興的危機，提供腫瘤臨床工作者一個指引(資料下載網址: http://www.asco.org/sites/www.asco.org/files/obesity_provider_guide_final.pdf)，其開宗明義說，並不是要讓每個腫瘤科醫師成為體重控制專家，而是期望腫瘤科醫師在治療的過程中，能幫助病人理解肥胖與癌症的關連，並引導病人往正確的方向努力。以下三個步驟，為腫瘤科醫師必備的基本能力。

第一，能夠利用BMI來評估(assess)一個病人是否過重或肥胖，並告知病人這個問題。第二，若確定病人為過重或肥胖，則建議(advise)他藉由增加身體活動、減少卡路里攝取等健康生活型態，當然並不是要腫瘤科醫師花很多時間，甚至是建立一個詳細的計畫，只要向病人提出這樣的概念即可。最後，腫瘤科醫師必須要在適當的時間轉介(refer)病人到專家處做進一步諮詢。

結語

我們如何達到減少過重或肥胖的目標呢？以個人的層次來看，可以減少攝入脂肪和糖，限制熱量的攝取；增加蔬果、豆科食物、堅果穀物等的攝取；規律的運動(成人每週需達150分鐘)。但是以社會的層次來看，除了需要政府與相關社會團體的支持，社會

也必須提供可獲得、可負擔或可近性的運動環境與健康食物選擇。藉由個人與整個社會的配合，減重、健康的生活將不是夢！

附註

台灣國民健康署建議之標準，1.體重過輕：BMI<18.5，2.健康體位：18.5≤BMI<24，3.過重：24≤BMI<27，4.輕度肥胖：27≤BMI<30，5.中度肥胖30≤BMI<35，6.重度肥胖：BMI>35。

參考文獻

1. Wang YC, McPherson K, Marsh T, et al.: Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* 2011; 378: 815-825.
2. Shah NR, Braverman ER: Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI) percent body fat and leptin. *PLoS One* 2012; 7: e33308.
3. Katzmarzyk PT, Church TS, Janssen I, et al.: Metabolic syndrome obesity and mortality: impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes Care* 2005; 28: 391-397.
4. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F: Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11 Suppl 2: S94-100.
5. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al.: Overweight obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638.
6. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, et al.: Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005; 366: 1784-1793.
7. Colditz GA, Wei EK: Preventability of cancer: the relative contributions of biologic and social and physical environmental determinants of cancer mortality. *Annu Rev Public Health* 2012; 33: 137-156.
8. Malone KE, Daling JR, Thompson JD, et al.: BRCA1 mutations and breast cancer in the general population: analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history. *JAMA* 1998; 279: 922-929.
9. Kowdley KV: Iron hemochromatosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1): S79-86.
10. Roberts DL, Dive C, Renehan AG: Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 2010; 61: 301-316.
11. Calle EE, Kaaks R: Overweight obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 579-591.
12. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al.: Body mass index serum sex hormones and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1218-1226.
13. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, et al.: Postmenopausal serum androgens oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 1071-1082.
14. Vona-Davis L, Rose DP: Adipokines as endocrine paracrine and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 189-206.
15. Fernandez-Veledo S, Vazquez-Carballo A, Vila-Bedmar R, et al.: Role of energy- and nutrient-sensing kinases AMP-activated protein kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) in adipocyte differentiation. *IUBMB Life* 2013; 65: 572-583.
16. Sinicrope FA, Dannenberg AJ: Obesity and breast cancer prognosis: weight of the evidence. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4-7.
17. Protani M, Coory M, Martin JH: Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 627-635.
18. Ortiz-Mendoza CM, Velasco-Navarro C: Obesity a main risk factor for endometrial cancer. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013; 51: 260-263.
19. Veugelers PJ, Porter GA, Guernsey DL, et al.: Obesity and lifestyle risk factors for gastroesophageal reflux disease Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2006; 19: 321-328.
20. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, et al.: Physical activity biomarkers and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 815-840.