The Relationship between Body Mass Index and Histomolecular Classification of Breast Cancer

Dr. Nader Abedallaa*
Dr. Samer Akel**
Zaina Watfa***

(Received 3 / 9 / 2020. Accepted 20 / 10 / 2020)

□ ABSTRACT □

Introduction: Increased body mass index (BMI) has been associated with the risk of developing breast cancer but the association based on molecular subtype remains conflicting.

Aim: Our main objective of this research was to analyze the relation between BMI and various molecular subtypes of breast cancer stratified with patient's age.

Materials and Methods: This was a retrospective study conducted at Oncology Department. The study enrolled a total of 680 breast cancer patients (from 2012 to 2019). All patients' BMI at the time of initial diagnosis and tumor demographics were recorded. BMI was stratified into 3 groups as normal-weighted (BMI <25 kg/m^2), over-weighted (BMI=25 - 29.9 kg/m^2), and obese (BMI ≥ 30 kg/m^2). Immunohistochemical classification of the tumors was categorized into 5 groups as follows; luminal-A, luminal-B (Her2 like), luminal-B (Her2 negative), Her2 overexpression, and triple negative. Distribution of Immunohistochemical subtypes and tumor characteristics analysis were evaluated according to the BMI groups in both age groups (≤ 50 years and > 50 years).

Results: Mean BMI of patients ≤ 50 years and patients > 50 years was 27.05 (kg/m^2) and 30.06 (kg/m^2), respectively (P < 0.0001). Patients > 50 years were more obese at diagnosis (P < 0.0001).

Triple-negative subtype was significantly more frequent in obese patients ≤ 50 years compared to other subtypes (P = 0.049). Additionally, obese patients ≤ 50 years had less common luminal-A subtype (P = 0.024).

Conclusion: Our data indicated that there is an association between BMI and breast cancer indicating a decreased incidence for luminal-A subtype and increased incidence for triple negative subtype among obese patients ≤ 50 years. However, this significance was not found in patients > 50 years.

Keywords: Breast cancer, Body mass index, Immunohistochemical subtypes, Relation, ≤50 years, > 50 years.

* **Associate Professor, Department of Oncology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**
** **Assistant Professor, Department of Oncology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**
*** **Postgraduate Student, Department of Oncology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**

العلاقة بين مشعر كتلة الجسم والتصنيف النسيجي الجزيئي لسرطان الثدي

د. نادر عبدالله*

د. سامر عاقل**

زينه وطفه***

(تاريخ الإيداع 3 / 9 / 2020. قُبِل للنشر في 20 / 10 / 2020)

□ ملخّص □

مقدمة: ترتبط زيادة مشعر كتلة الجسم (BMI) بخطر الإصابة بسرطان الثدي، لكن لا تزال العلاقة بينها وبين الأنماط الفرعية الجزيئية غير واضحة.

الهدف: كان هدفنا الرئيسي من هذا البحث هو تحليل العلاقة بين مشعر كتلة الجسم والأنماط الفرعية الجزيئية المختلفة من سرطان الثدي بعد التصنيف حسب عمر المريضة.

مواد وطرائق البحث: كانت هذه الدراسة استرجاعية أُجريت في مركز المعالجة الكيماوية والشعاعية للأورام في مشفى تشرين الجامعي، اللاذقية، سوريا. شملت الدراسة 680 مريضة سرطان ثدي (من عام 2012 حتى عام 2019).تمّ تسجيل مشعر كتلة الجسم والخصائص الورمية لجميع المريضات في وقت التشخيص الأولي. تم التقسيم وفق BMI إلى 3 مجموعات كما يلي: وزن طبيعي (< 25BMI كغ/م^2)، زيادة الوزن (25 = BMI – 29.9 كغ/م^2)، والبدانة (BMI ≤ 30 كغ/م^2).

تم التصنيف النسيجي الجزيئي للأورام إلى 5 مجموعات على النحو التالي: Luminal–A, Luminal – B (Her2– like)، Luminal –B (Her2 negative)، فرط التعبير عن Her2، والثلاثي السلبي. تم تقييم توزع الأنواع الفرعية الجزيئية وفقًا لمجموعات BMI في كلتي الفئتين العمريتين (≤ 50 سنة و> 50 سنة).

النتائج: كان متوسط مشعر كتلة الجسم للمريضات بعمر ≤ 50 سنة والمريضات بعمر > 50 سنة هو 27.05 كغ/م^2 و30.06كغ/م^2، على التوالي (P<0.0001). كانت المريضات بعمر > 50 سنة أكثر بدانة عند التشخيص (P<0.0001).

كان النمط الجزيئي الثلاثي السلبي أكثر شيوعاً لدى المريضات بعمر ≤ 50 سنة البدينات مقارنةً بباقي الأنماط الفرعية الجزيئية (P = 0.049).

بالإضافة إلى ذلك، كانت المريضات بعمر ≤ 50 سنة البدينات أقل ترافقاً مع النمط الفرعي الجزيئي Luminal–A (P = 0.024).

الخلاصة: أشارت بياناتنا إلى وجود ارتباط بين مشعر كتلة الجسم وسرطان الثدي، ما يشير إلى انخفاض معدل الإصابة بالنمط الفرعي الجزيئي Luminal – A وزيادة حدوث النمط الفرعي الجزيئي الثلاثي السلبي لدى المريضات بعمر ≤ 50 سنة البدينات. ومع ذلك، لم نجد هذه الأهمية في المريضات بعمر > 50 سنة.

كلمات مفتاحية: سرطان الثدي، مشعر كتلة الجسم، الأنماط الفرعية الجزيئية، العلاقة، ≤ 50 سنة، >50 سنة

* **أستاذ مساعد – قسم الأورام – كلية الطب البشري – جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**

** **مدرس – قسم الأورام – كلية الطب البشري – جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**

*** **طالبة دراسات عليا (ماجستير) – قسم الأورام – كلية الطب البشري – جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**

مقدمة:

تُعتبر البدانة حالياً مشكلةً صحيّةً عامة كبرى على مستوى العالم، حيث تضاعف انتشارها بين عامي 1980 و2014، وقد وصل انتشارها إلى مستويات وبائية في العديد من البلدان المتقدمة مع ازديادٍ واضحٍ في التأثيرات الصحيّة السلبية.(1) في حين أنّ تأثير البدانة على الداء السكري وأمراض القلب معروف جيداً، فإنّ فهمنا لتأثير البدانة على السرطان بدأ للتو في تغيير الممارسة السريرية. على الرغم من أنّهُ كان معروفاً منذ عدة عقود أن البدانة مرتبطة بارتفاع معدل الوفيات السرطانية (2)، إلا أنّ الدراسات التي قد تثبت وجود صلةٍ سببيةٍ لا تزالُ جاريةً، ولم تدخل بعد استراتيجيات خفض الوزن لدى مرضى السرطان حيّز الممارسة السريرية الروتينية.

نظراً لأنّ سرطان الثدي هو من أكثر السرطانات شيوعا حول العالم وهو سببٌ رئيسي للوفاة السرطانية بين النساء، فإنّ فهم تأثير البدانة على هذا المرض له آثارٌ صحية عامة مهمة.

ترتبط زيادة مشعر كتلة الجسم (BMI) بخطر الإصابة بسرطان الثدي، لكن لا تزال العلاقة بينها وبين الأنماط الفرعية الجزيئية غير واضحة.

أهمية البحث وأهدافه:

دراسة العلاقة بين مشعر كتلة الجسم والتصنيف النسيجي الجزيئي لسرطان الثدي عند النساء تبعا للعمر (≤ 50 سنة مقابل >50 سنة).

طرائق البحث ومواده:

- تصميم البحث: دراسة استرجاعية (بأثر رجعي) (retrospective study)
- مكان البحث: مركز المعالجة الكيماوية والشعاعية للأورام في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية.
- مدة البحث: سنة كاملة، في الفترة الممتدة ما بين نيسان 2019– نيسان 2020.
- تمت العودة إلى أرشيف وأضابير المريضات المشخص لهن سرطان ثدي اللواتي حققن معايير الإدخال في الدراسة، في قسم المعالجة الكيماوية والشعاعية للأورام في مشفى تشرين الجامعي في الفترة الممتدة ما بين 2012 حتى 2019 وجمع المعلومات حول المتغيرات المدروسة.

معايير الإدخال في الدراسة: المريضات المثبت لهنّ بالتشريح المرضي سرطان ثدي وغير الحوامل.

معايير الاستبعاد: حالات سرطان الثدي عند الذكور وعدم توفر كامل المعلومات المتعلقة بالمتغيرات المدروسة.

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من **680** مريضة بتشخيص سرطان ثدي.

تم جمع وتوثيق المعلومات المتعلقة بما يلي:

– عمر المريضات: قمنا بتقسيم المريضات حسب العمر إلى مجموعتين، المريضات بعمر ≤ 50 سنة والمريضات بعمر > 50 سنة.

– BMI= الوزن/(الطول)^2 والتعبير عنه بواحدة كغ/م^2. تم تصنيف أفراد البحث إلى ثلاث مجموعات.

الوزن الطبيعيBMI : < 25 كغ/م^2، زيادة الوزن BMI: ما بين 25 – 29.9 كغ/م^2، البدانةBMI : ≤ 30 كغ/م^2.

– حالة المستقبلات الهرمونية ومستقبل عامل النمو الظهاري Her2 والبروتين Ki67

– قمنا بتصنيف الورم بناءً على الدراسة النسيجية الروتينية ونتائج التلوينات الكيميائية المناعية النسيجية إلى 5 مجموعات (3)

فرط التعبير عن Her2 ,Luminal B (Her2 negative) ,Luminal B (luminal Her2 like) ,Luminal A والثلاثي السلبي.

النتائج والمناقشة:

بلغ متوسّط BMI لمريضات سرطان الثدي في البحث 28.54 ± 5.72 كغ/م^2 بمجال تراوح ما بين 16.1 – 48.4 كغ/م^2. وجدت البدانة لدى 38% من مريضات سرطان الثدي في البحث وزيادة الوزن لدى 33.2%. الجدول (1) بلغ متوسّط BMI لمريضات سرطان الثدي بعمر ≥ 50 سنة: 27.05 ± 5.48 كغ/م^2، في حين بلغ متوسّط BMI لمريضات سرطان الثدي بعمر > 50 سنة: 30.06 ± 5.56 كغ/م^2 بفارق هام من الناحية الإحصائية (P<0.0001). الجدول (2)

كانت نسبة الوزن الطبيعي لدى مريضات سرطان الثدي بعمر ≥ 50 سنة أعلى مقارنة مع المريضات بعمر > 50 سنة بفارق هام إحصائياً (P<0.0001).

وجدت البدانة لدى مريضات سرطان الثدي بعمر > 50 سنة أكثر بفارق هام من الناحية الإحصائية بالمقارنة مع المريضات بعمر ≥ 50 سنة (P<0.0001). الجدول (3)

الجدول (1): توزّع مريضات البحث حسب مشعر كتلة الجسم (BMI)

فئة BMI	العدد	النسبة المئوية
نقص وزن (< 18.5 كغ/م^2)	10	%1.6
وزن طبيعي (18.5 – 24.9 كغ/م^2)	185	%27.2
زيادة وزن (25 – 29.9 كغ/م^2)	226	%33.2
بدانة (≤ 30 كغ/م^2)	259	%38

الجدول (2): مقارنة متوسّط BMI بين مجموعتي البحث

المجموعة	متوسط BMI (كغ/م^2)	الانحراف المعياري	t- student test	P-value
العمر ≥ 50 سنة (343 مريضة)	27.05	5.48	7.109	< 0.0001
العمر > 50 سنة (337 مريضة)	30.06	5.56		

الجدول (3): توزّع قياسات مشعر كتلة الجسم (BMI) لدى مريضات البحث حسب العمر

مشعر كتلة الجسم (BMI)	العمر		X2-test	P-value
	≥ 50 سنة (343 مريضة)	**< 50 سنة (337 مريضة)**		
نقص وزن (< 18.5 كغ/م^2)	8 (%2.3)	2 (%0.6)	3.547	0.059
وزن طبيعي (18.5–24.9 كغ/م^2)	129 (%37.6)	56 (%16.6)	37.82	<0.0001
زيادة وزن (25–29.9 كغ/م^2)	112 (%32.7)	114 (%33.8)	0.106	0.744
بدانة (≤ 30 كغ/م^2)	94 (%27.4)	165 (%49)	33.49	<0.0001

شكّل سرطان الثدي من النمط Luminal B القسم الأكبر من عينة البحث بواقع 220 مريضة (32.3%)، تلاه سرطان الثدي من النمط Luminal A بواقع 199 مريضة (29.3%). الجدول (4)

الجدول (4): توزّع مريضات البحث حسب التصنيف الجزيئي لسرطان الثدي

التصنيف الجزيئي	العدد	النسبة المئوية
Luminal – A	199	%29.3
Luminal – B (Her2 – like)	112	%16.5
Luminal – B (Her2 negative)	108	%15.8
فرط التعبير عن Her2	126	%18.5
الثلاثي السلبي	135	%19.9

وبدراسة العلاقة بين BMI والأنماط الفرعية الجزيئية لاحظنا أنّ مريضات سرطان الثدي من النمط الجزيئي Luminal–A بعمر ≥ 50 سنة أكثر ميلاً لامتلاك BMI طبيعي وأقل ترافقاً مع البدانة من بقية الأنماط الجزيئية بفارق هام من الناحية الإحصائية (P=0.024)

كما لاحظنا أنّ مريضات سرطان الثدي من النمط الجزيئي الثلاثي السلبي بعمر ≥ 50 سنة أكثر ميلاً للترافق مع البدانة من بقية الأنماط الجزيئية بفارق هام من الناحية الإحصائية (P = 0.049)

الجدول (5): العلاقة بين BMI والتصنيف الجزيئي

النمط الجزيئي	العمر	BMI			P-value
		25 >	29.9-25	30 ≤	
Luminal-A	≥50سنة	(%51) 52	(%27.5) 28	(%21.5) 22	0.024
	<50سنة	(%17.5) 17	(%34) 33	(%48.5) 47	0.99
Luminal-B (Her2- like)	≥50سنة	(%32.1) 17	(%32.1) 17	(%35.8) 19	0.271
	<50سنة	(%20.3) 12	(%30.5) 18	(%49.2) 29	0.726
Luminal-B (Her2 negative)	≥50سنة	(%40.4) 19	(%27.6) 13	(%32) 15	0.662
	<50سنة	(%13.1) 8	(%34.4) 21	(%52.5) 32	0.631
فرط التعبير عن Her2	≥50سنة	(%42.4) 28	(%34.8) 23	(%22.8) 15	0.637
	<50سنة	(%8.3) 5	(%43.3) 26	(%48.4) 29	0.07
الثلاثي السلبي	≥50سنة	(%28) 21	(%41.3) 31	(%30.7) 23	0.049
	<50سنة	(%26.7) 16	(%26.7) 16	(%46.6) 28	0.08

بينما لم نلاحظ فوارق ذات أهمية إحصائية لتوزعات باقي الأنماط الجزيئية من سرطان الثدي بحسب ال BMI. الجدول (5)

المناقشة:

على الرغم من الدراسات العديدة السابقة، لا يوجد حتى الآن إجماع مشترك فيما يتعلق بالعلاقة بين مشعر كتلة الجسم وخصائص سرطان الثدي، حيث أنّ نتائج الدراسات التي تبحث في تأثير مشعر كتلة الجسم على سرطان الثدي متباينة كان الغرض من هذه الدراسة هو الكشف عن العلاقة بين مشعر كتلة الجسم في وقت التشخيص والخصائص البيولوجية.

شملت هذه الدراسة الاسترجاعية 680 مريضة سرطان ثدي، كان متوسط العمر لمريضات البحث 50.18 سنة، بمجال تراوح ما بين 26 – 83 سنة. شكلت المريضات بعمر أكبر من 50 سنة نسبة 49.8%.

من ناحية مشعر كتلة الجسم BMI: بلغ متوسّط BMI لمريضات سرطان الثدي في البحث 28.54 كغ/م2 بمجال تراوح ما بين 16.1 – 48.4 كغ/م2. وجدت البدانة لدى 38% من مريضات سرطان الثدي في البحث وزيادة الوزن لدى 33.2%. امتلكت مريضات سرطان الثدي بعمر > 50 سنة متوسط BMI أعلى بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمريضات سرطان الثدي بعمر ≤ 50 سنة (P<0.0001).

وجدت البدانة لدى مريضات سرطان الثدي بعمر > 50 سنة أكثر بفارق هام من الناحية الإحصائية بالمقارنة مع المريضات بعمر ≤ 50 سنة (P<0.0001).

تتوافق نتائج دراستنا مع نتائج دراسة (Sahin et al) (4) في تركيا عام 2016 وهي دراسة بأثرٍ رجعيٍّ شملت 3676 مريضة سرطان ثدي، حيث امتلكت المريضات بعد الإياس متوسط BMI (28.8 كغ/م^2) أعلى من المريضات قبل الإياس (25.5 كغ/م^2) بفارق هام إحصائياً.

كذلك أظهرت دراسة (Gershuni et al) (5) في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2017 وهي دراسة بأثرٍ رجعيٍّ شملت 848 مريضة سرطان ثدي، أنّ متوسّط عمر المريضات البدينات كان أكبر من المريضات ذوات الوزن الطبيعي.

في دراسة (*Hichem et al*) (6) في تونس عام 2014 والتي شملت 262 مريضة سرطان ثدي، كانت المريضات البدينات أكبر عمراً عند تشخيص السرطان، وشكلت المريضات البدينات نسبة 60.8% من الحالات بعد الإياس، في حين شكّلت البدينات 39.2% من الحالات قبل الإياس بفارق هام إحصائياً.

في دراستنا، عند تحليل العلاقة بين BMI والأنماط الفرعية الجزيئية لسرطان الثدي، كانت مريضات سرطان الثدي من النمط الجزيئي الثلاثي السلبي بعمر ≥ 50 سنة أكثر ميلاً للترافق مع البدانة من بقية الأنماط الجزيئية بفارق هام من الناحية الإحصائية (P = 0.049)، لم توجد علاقة هامة إحصائياً بين BMI والنمط الجزيئي الثلاثي السلبي لدى المريضات بعمر < 50 سنة (P = 0.08). كانت مريضات سرطان الثدي من النمط الجزيئي Luminal – A بعمر ≥ 50 سنة أكثر ميلاً لامتلاك BMI طبيعي وأقل ترافقاً مع البدانة من بقية الأنماط الجزيئية بفارق هام من الناحية الإحصائية (P = 0.024)، في حين لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائياً بين BMI والنمط الجزيئي Luminal – A لدى مريضات سرطان الثدي بعمر < 50 سنة (P = 0.99). لم توجد علاقة هامة إحصائياً بين BMI وأيّ من النمط الجزيئي Luminal–B (Her2–like). Luminal–B (Her2–negative)، أو فرط التعبير عن Her2 سواء لدى مريضات سرطان الثدي بعمر ≥ 50 سنة أو المريضات بعمر < 50 سنة.

تمّت دراسة العلاقة بين مشعر كتلة الجسم والأنماط الفرعية الجزيئية لسرطان الثدي في عددٍ من الدراسات السابقة، وقد أشارت إلى نتائج متباينة. من المعروف أنّ البدانة تزيدُ من إنتاج هرمون الإستروجين بواسطة فعالية الأروماتاز في الأنسجة الدهنية، وكانت هناك أدلة قوية على أنّ الإستروجين يلعب دوراً كبيراً في التسرطن من خلال مجموعة متنوعة من الآليات، بما في ذلك تحفيز تكوّن الأوعية، الطفرات، وتكاثر الخلايا (7). ومع ذلك، فإن تأثير الإستروجين المعزز للسرطان والارتباط بين مشعر كتلة الجسم ومستويات الإستروجين وتطور سرطان الثدي يختلف إلى حدٍ كبيرٍ وفقاً لحالة الطمث والأنماط الفرعية الجزيئية.

توافقت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة (Sahin et al) (8)، حيث كانت البدانة قبل الإياس أكثر ترافقاً مع النمط الجزيئي الثلاثي السلبي. وكذلك كان النمط الجزيئي Luminal – A قبل الإياس أقل ترافقاً مع البدانة.

في عام 2019 قام (Jeong et al) (9) بإجراء دراسة حالة – شاهد في كوريا الجنوبية شملت 16190 مريضة سرطان ثدي، وتمّت مطابقة أفراد الدراسة من حيث العمر مع 32380 سيدة طبيعية دون سرطان ثدي. بما يتوافق مع دراستنا، خلصت تلك الدراسة إلى ازدياد خطر الإصابة بسرطان الثدي من النمط الجزيئي الثلاثي السلبي لدى السيدات البدينات قبل الإياس، بما يختلف عن دراستنا، أظهرت تلك الدراسة ازدياد خطر الإصابة بسرطان الثدي من النمط Luminal – A، فرط التعبير عن Her2، والثلاثي السلبي لدى السيدات البدينات بعد الإياس.

لا تزالُ العلاقة غيرَ واضحةٍ، لكن كان قد افترض أن سبب ترافق البدانة مع النمط الثلاثي السلبي قبل الإياس هو ترافق البدانة قبل الإياس مع مزيدٍ من الدورات الطمثية غير الإباضية، مما يقلل في النهاية من التعرض للإستروجين، ويبدو أنّ ذلك يحقق تأثيراً وقائياً للنمط الجزيئي Luminal A مقارنة مع النمط الجزيئي الثلاثي السلبي (10).

إنّ ذلك يشرح بشكلٍ غير مباشر ترافق البدانة عند المريضات بعمر ≥ 50 سنة مع النمط الجزيئي الثلاثي السلبي في دراستنا.

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

1. وجدت البدانة لدى مريضات سرطان الثدي بعمر > 50 سنة أكثر بفارق هام من الناحية الإحصائية بالمقارنة مع المريضات بعمر ≥ 50 سنة (P<0.0001).
2. كانت مريضات سرطان الثدي من النمط الجزيئي الثلاثي السلبي بعمر ≥ 50 سنة أكثر ميلاً للترافق مع البدانة من بقية الأنماط الجزيئية بفارق هام إحصائياً (P = 0.049).
3. كانت مريضات سرطان الثدي من النمط الجزيئي Luminal – A بعمر ≥ 50 سنة أكثر ميلاً لامتلاك BMI طبيعي وأقل ترافقاً مع البدانة من بقية الأنماط الجزيئية بفارق هام من الناحية الإحصائية (P = 0.024).
4. لم توجد علاقة هامة إحصائياً بين BMI وأيّ من النمط الجزيئي Luminal – B (Her2 like) Luminal – B (Her2 negative)، أو فرط التعبير عن Her2 سواء لدى مريضات سرطان الثدي بعمر ≥ 50 سنة أو المريضات بعمر > 50 سنة.

التوصيات:

1. إنّ البدانة هي من عوامل الخطر لسرطان الثدي القابلة للتعديل، لذلك يجب إيلاء هذه القضية الصحيّة العامة المزيد من الاهتمام خاصةً لدى السيدات بعد سن الإياس.
2. لم تبحث هذه الدراسة في نتائج العلاج، البقيا، أوالإنذار لدى مريضات سرطان الثدي، لذلك نوصي من منطلق أهمية البحث العلمي بإجراء دراسات في المستقبل تتناول العلاقة بين BMI وإنذار سرطان الثدي.

References:

1. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet (number 311). Accessed October 10, 2015. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/. Published January, 2015.
2. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 2003; 348:1625-1638.
3. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 2015; 26: 1533–1546.
4. Suleyman Sahin, Gokmen U. Erdem, Fatih Karatas, Aydin Aytekin, Ali R. Sever, Yavuz Ozisik, Kadri Altundag. The association between body mass index and immunohistochemical subtypes in breast cancer. The Breast 32 (2017) 227-236.
5. Victoria Gershuni, Yun R, Austin D. Williams, Alycia So, Laura Steel, Elena Carrigan, Julia Tchou. Breast cancer subtype distribution is different in normal weight, overweight, and obese women. Breast Cancer Res Treat. 2017 Jun; 163(2):375-381.

6. Hichem Bouguerra et al. Breast Cancer in Tunisia: Association of Body Mass Index with Histopathological Aspects of Tumors. Asian Pac J Cancer Prev, 15 (16), 6805-6810.
7. Pequeux C, Raymond-Letron I, Blacher S, Boudou F, Adlanmerini M, Fouque MJ, et al. Stromal estrogen receptor-alpha promotes tumor growth by normalizing an increased angiogenesis. Cancer Res. 2012; 72(12):3010–9.
8. Suleyman Sahin, Gokmen U. Erdem, Fatih Karatas, Aydin Aytekin, Ali R. Sever, Yavuz Ozisik, Kadri Altundag. The association between body mass index and immunohistochemical subtypes in breast cancer. The Breast 32 (2017) 227-236.
9. Seok Hun Jeong, Yoonsuk An, Choonghyun Ahn, Boyoung Park, Min Hyuk Lee5, Dong-Young Noh, Sue K. Park. Body mass index and risk of breast cancer molecular subtypes in Korean women: a case–control study. Breast Cancer Res Treat. 2020 Jan; 179(2):459-470.
10. Cleary MP, Maihle NJ (1997) The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer. Proc Soc Exp Biol Med 216(1):28–43.