



· 论 著 ·

体重指数与年龄交互作用对乳腺癌患者预后影响的研究

肖佳龙¹, 莫 淼¹, 周昌明¹, 王泽洲¹, 沈 洁¹, 袁 晶¹, 余科达², 柳光宇², 吴 灵²,
沈镇宙², 邵志敏², 郑 莹¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤预防部, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;
2. 复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: 目前已有研究表明体重指数 (body mass index, BMI) 是乳腺癌患者预后的影响因素。本研究旨在分析不同年龄段的乳腺癌患者的BMI与其死亡风险的关联。方法: 回顾性收集2008年1月1日—2016年12月31日在复旦大学附属肿瘤医院住院治疗的25 629例初诊乳腺癌患者的临床特征和生存状况, 经调整主要预后影响因素, 以限制性立方样条Cox比例风险回归模型分析在不同年龄亚组中BMI与乳腺癌患者预后的关联。结果: BMI与年龄均为乳腺癌预后的影响因素, 且存在显著的交互作用。不同年龄组患者的死亡风险与BMI的关联模式有所不同。在年龄小于35岁组观察到死亡风险与BMI呈现“J”型的关联, BMI为20.16 kg/m²的患者死亡风险最低; 在年龄35~60岁组观察到BMI在23 kg/m²以下的患者死亡风险随着BMI的增加没有明显变化, BMI在23 kg/m²以上的患者死亡风险随着BMI的增加而增加; 而在年龄大于60岁组观察到死亡风险与BMI呈现“U”型的关联, BMI为23.86 kg/m²的女性死亡风险最低。年龄小于35岁组患者的死亡风险对BMI变化的敏感程度相较于年龄35~60岁组和大于60岁组更高。结论: 在校正了相关预后因素后, BMI与年龄对乳腺癌患者预后的影响有显著的交互作用, 不同年龄组患者的死亡风险与BMI的关联模式有所不同, 对于年轻患者, 死亡风险最低对应的诊断时BMI约为20 kg/m², 而对于60岁以上患者, 死亡风险最低对应的诊断时BMI约为24 kg/m²。

[关键词] 体重指数; 年龄; 交互作用; 乳腺癌

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.08.007

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)08-0719-08

The effect of the interaction between body mass index and age on the prognosis of breast cancer XIAO Jialong¹, MO Miao¹, ZHOU Changming¹, WANG Zezhou¹, SHEN Jie¹, YUAN Jing¹, YU Keda², LIU Guangyu², WU Jiong², SHEN Zhenzhou², SHAO Zhimin², ZHENG Ying¹ (1. Department of Cancer Prevention, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHENG Ying, E-mail: zhengying@fudan.edu.cn.

[Abstract] **Background and purpose:** Currently, several studies have demonstrated that body mass index (BMI) is a prognostic factor in breast cancer. The study aimed to assess the association pattern of BMI with mortality risk among patients of different age groups. **Methods:** This retrospective cohort study included the clinical characteristics and survival status of 25 629 patients diagnosed with breast cancer and subsequently hospitalized in Fudan University Shanghai Cancer Center between January 1, 2008 and December 31, 2016. The association between BMI and prognosis of breast cancer patients in different age subgroups was analyzed using Cox proportional hazards regression model with restricted cubic splines adjusting the main prognostic factors. **Results:** BMI and age were both influencing factors of breast cancer prognosis, and there was a significant interaction ($P=0.011$). The pattern of

第一作者: 肖佳龙 (ORCID: 0000-0002-6361-7329), 硕士, E-mail: 19211230035@fudan.edu.cn。

通信作者: 郑 莹 (ORCID: 0000-0002-6408-8510), 主任医师, 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤预防部主任, E-mail: zhengying@fudan.edu.cn。

association between risk of death and BMI differed among different age groups. A "J-shaped" association between risk of death and BMI was observed in the patients younger than 35 years, with a BMI of 20.16 kg/m² corresponding to the lowest risk of death. In the age group of 35-60 years, no significant change in the risk of death was observed in patients with BMI below 23 kg/m², and the risk of death in patients with BMI above 23 kg/m² increased with increasing BMI; A "U-shaped" association between risk of death and BMI was observed in the patients older than 60 years, with a BMI of 23.86 kg/m² being the lowest. The risk of death was more sensitive to changes in BMI in patients aged less than 35 years than in those aged 35-60 years and those aged more than 60 years. **Conclusion:** BMI and age have a significant interaction in the prognosis of breast cancer when adjusted for potential confounding factors. The association pattern between the risk of death and BMI of patients in different age groups is different. For patients under 35 years old, the lowest risk of death corresponds to BMI at diagnosis of about 20 kg/m², while for patients over 60 years old, the lowest risk of death corresponds to a BMI at diagnosis of about 24 kg/m².

[Key words] BMI; Age; Interaction; Breast cancer

乳腺癌居于全球女性恶性肿瘤发病首位,也是全球女性癌症相关死亡的主要原因之一。2018年中国女性乳腺癌新发病例和死亡病例预计为36.8万和9.8万^[1]。对于乳腺癌患者而言,体重管理对改善预后具有重要的意义^[2]。已有研究表明诊断时体重指数(body mass index, BMI)与乳腺癌患者预后相关,呈现“U”型或“J”型的关联^[3-5]。一项对上海乳腺癌患者的研究表明,BMI与晚期全因死亡率呈U型关联,最低风险对应的BMI为25.0 kg/m²^[5]。一项meta分析研究汇总了82项研究,结果显示,肥胖、超重及体重不足的女性死亡风险均高于正常体重的女性^[4]。

既往的许多研究^[6-7]将体重不足的女性与正常体重的女性合并为非肥胖组进行分析,由于体重不足的女性相较于正常体重的女性可能具有更差的预后结局,会导致肥胖组与非肥胖组之间的预后差异被掩盖,从而得到假阴性的结论。因此,需要适宜的研究设计,以分析BMI与乳腺癌预后的关系^[8]。

年轻乳腺癌患者相较于老年患者有更强的肿瘤细胞增殖活性和更高的死亡率^[9],并且在诊断时通常疾病分期较晚、肿瘤直径较大、三阴性和人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)过表达亚型比例较多^[10]。在病因和生物学上,年轻患者与老年患者有所不同^[9, 11]。而对于年龄是否影响BMI对于乳腺癌预后的作用,目前尚缺乏研究证实。

本研究基于复旦大学附属肿瘤医院就诊的乳腺癌患者诊疗和长期随访数据进行回顾性分析,旨在采用BMI作为影响预后的指标,评估对于诊断时处于不同年龄阶段的乳腺癌预后的影响,并重点讨论年龄与BMI之间可能的交互作用,以期对乳腺癌患者进行合理分类,并据此为患者长期生存管理提供更多依据。

1 资料和方法

1.1 研究设计及对象

纳入对象为2008年1月1日—2016年12月31日在复旦大学附属肿瘤医院住院治疗且具有结构化临床病理学资料的初诊乳腺癌患者,共计25 629例。排除标准:①男性患者。②双侧乳腺癌患者。根据上述排除标准,本研究共纳入25 267例患者。本研究已获得复旦大学附属肿瘤医院伦理委员会审批(审批号:YF-2021-01)。

1.2 资料收集

患者的社会人口学信息和临床病理学特征信息来源于复旦大学附属肿瘤医院乳腺癌单病种科研平台,随访信息来源于复旦大学附属肿瘤医院随访数据库。收集的社会人口学信息包括年龄、BMI、绝经状态,临床病理学特征包括肿瘤侧性、是否为原位癌、是否多发、Ki-67增殖指数、雌激素受体(estrogen receptor, ER)表达、孕激素受体(progesterone receptor, PR)表达、HER2表达以及pTNM分期,随访信息包括是否死亡以及死亡时间。

1.3 随访计划

本研究随访统计时间截至2021年3月1日。患者出院1年后对其进行首次生存随访，出院5年内每年随访1次，出院5年后每2年随访1次，直至患者死亡后终止随访。具体随访计划参见本团队前期发表的文章^[12]。

1.4 变量定义

年龄分类参照2019年《年轻乳腺癌诊疗与生育管理专家共识》^[13]以及世界卫生组织（World Health Organization, WHO）对于年龄的划分^[14]，发病年龄<35岁的患者定义为年轻乳腺癌患者，发病年龄≥35且<60岁的患者定义为中年乳腺癌患者，发病年龄≥60岁定义为老年乳腺癌患者。BMI分类参照《中国成人超重和肥胖症预防与控制指南》^[15]。pTNM分期参照美国癌症联合会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）TNM第7版分期标准^[16]。ER、PR表达阳性率≥1%记为“+”、“++”、“+++”时，定义状态阳性；表达阳性率<1%记为“弱+”、“少量+”、“个别+”，定义状态阴性。免疫组织化学HER2记为“+++”或荧光原位杂交（fluorescence *in situ* hybridization, FISH）检测阳性时定义为HER2状态阳性，HER2记为“-”、“-/+”、“+”或FISH检测阴性时定义为HER2状态阴性；当免疫组织化学检测结果与FISH检测结果冲突时，以FISH检测结果为准；HER2记为“++”且FISH未检测或结果不确定时，HER2状态归为未知。

1.5 统计学处理

终点事件定义为全死因死亡，总生存时间定义为从患者在复旦大学附属肿瘤医院首次治疗的时间至终点事件发生的时间。对于尚未发生终点事件以及未知终点事件的患者，在末次随访时间点按删失数据处理。

利用SPSS 20.0和R 4.0.5软件进行统计学分析。利用卡方检验比较BMI组间的临床特征分布。采用log-rank法进行单因素分析，为了评估BMI与年龄对于乳腺癌患者预后的交互作用，使用Cox比例风险回归模型进行多因素分析，

调整已知的预后因素，包括Ki-67、ER、PR、HER2、T分期、N分期以及M分期，并向模型中加入BMI与年龄的相乘交互项以探索BMI与年龄的交互作用。通过年龄进行分层，使用Cox比例风险回归模型探索BMI与乳腺癌患者预后的关联。利用R软件的rms程序包（version 6.2.0）使用限制性立方样条Cox比例风险回归模型分析在不同年龄亚组中BMI与乳腺癌患者预后之间的非线性关系，样条函数节点数选为4个，参考点分别定义为中位数和各年龄组风险最低点。限制性立方样条分析进行了两项统计学显著性检验，分别为针对变量的线性项和非线性项的回归系数均为0的假设检验以及变量的非线性项的回归系数为0的假设检验。统计学显著性检验均为双侧检验，取 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

根据入组标准共纳入25 267例患者，所有患者中位随访时间为68.9个月，3年和5年总生存率（overall survival, OS）分别为96.7%（95% CI: 96.5%~96.9%）和93.9%（95% CI: 93.6%~94.2%）。在不同BMI亚组中，年龄、绝经状态、是否为原位癌、ER、PR、HER2、T分期、N分期、M分期和分子亚型的分布差异有统计学意义。所有患者的基线资料见表1。

2.2 BMI与年龄的交互作用

单因素分析结果显示年龄、BMI、是否绝经、是否为原位癌、Ki-67、ER、PR、HER2、T分期、N分期以及M分期对乳腺癌患者生存时间的影响差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。考虑到变量之间的共线性，选取Ki-67、ER、PR、HER2、T分期、N分期以及M分期作为调整因素，将调整因素与BMI、年龄以及BMI和年龄的相乘交互项一同纳入Cox模型中。结果显示，年龄、BMI以及BMI与年龄的交互项对乳腺癌患者预后影响差异有统计学意义（ $P<0.05$ ，表2）。

表1 不同BMI分组乳腺癌患者的临床病理学特征分布情况

Tab. 1 Distribution of clinicopathological features of patients with breast cancer between the different BMI groups

Item	BMI (kg/m ²)				χ^2	P value
	<18.5	18.5≤BMI<24.0	24≤BMI<28.0	≥28.0		
Age/year					981.443	<0.001
<35	187 (18.44%)	1 112 (7.70%)	222 (3.05%)	50 (2.79%)		
35-59	637 (62.82%)	10 575 (73.24%)	4 800 (65.99%)	1 046 (58.37%)		
≥60	190 (18.74%)	2 751 (19.05%)	2 252 (30.96%)	696 (38.84%)		
Menopause					715.483	<0.001
No	585 (57.69%)	7 690 (53.26%)	2 766 (38.03%)	538 (30.02%)		
Yes	429 (42.31%)	6 748 (46.74%)	4 508 (61.97%)	1 254 (69.98%)		
Side*					7.092	0.069
Right	464 (46.03%)	6 889 (48.09%)	3 392 (46.90%)	805 (45.38%)		
Left	544 (53.97%)	7 437 (51.91%)	3 841 (53.10%)	969 (54.62%)		
Invasive					19.340	<0.001
<i>In situ</i>	92 (9.07%)	1 215 (8.42%)	528 (7.26%)	109 (6.08%)		
Invasive	922 (90.93%)	13 223 (91.58%)	6 746 (92.74%)	1 683 (93.92%)		
Multi [#]					0.788	0.852
No	971 (95.76%)	13 865 (96.04%)	6 980 (95.98%)	1 727 (96.37%)		
Yes	43 (4.24%)	572 (3.96%)	292 (4.02%)	65 (3.63%)		
Ki-67 [△]					2.167	0.539
Low	289 (35.68%)	4 552 (37.62%)	2 327 (38.20%)	560 (37.38%)		
High	521 (64.32%)	7 549 (62.38%)	3 764 (61.80%)	938 (62.62%)		
ER [▲]					8.950	0.030
Negative	293 (30.05%)	3 957 (28.17%)	1 959 (27.55%)	448 (25.34%)		
Positive	682 (69.95%)	10 088 (71.83%)	5 152 (72.45%)	1 320 (74.66%)		
PR ^{**}					13.627	0.003
Negative	388 (39.75%)	4 956 (35.30%)	2 480 (34.88%)	579 (32.82%)		
Positive	588 (60.25%)	9 082 (64.70%)	4 630 (65.12%)	1 185 (67.18%)		
HER2 ^{##}					15.476	0.001
Negative	622 (70.52%)	9 191 (71.86%)	4 837 (73.53%)	1 247 (75.53%)		
Positive	260 (29.48%)	3 600 (28.14%)	1 741 (26.47%)	404 (24.47%)		
T ^{△△}					179.136	<0.001
T ₀	17 (1.99%)	255 (1.99%)	189 (2.85%)	42 (2.58%)		
T _{is}	92 (10.77%)	1 215 (9.48%)	528 (7.96%)	109 (6.70%)		
T ₁	465 (54.45%)	6 887 (53.72%)	3 149 (47.47%)	748 (45.95%)		
T ₂	249 (29.16%)	4 183 (32.63%)	2 612 (39.37%)	684 (42.01%)		
T ₃₋₄	31 (3.63%)	279 (2.18%)	156 (2.35%)	45 (2.76%)		
N ^{▲▲}					73.100	<0.001
N ₀	641 (67.19%)	9 242 (66.29%)	4 423 (63.01%)	1 014 (59.68%)		
N ₁	210 (22.01%)	2 895 (20.77%)	1 510 (21.51%)	372 (21.90%)		
N ₂	61 (6.39%)	1 120 (8.03%)	647 (9.22%)	195 (11.48%)		
N ₃	42 (4.40%)	684 (4.91%)	439 (6.25%)	118 (6.95%)		
M					17.461	0.001
M ₀	992 (97.83%)	14 256 (98.74%)	7 165 (98.50%)	1 750 (97.66%)		
M ₁	22 (2.17%)	182 (1.26%)	109 (1.50%)	42 (2.34%)		

*: 182 cases of data missing; #: 4 cases of data missing; △: 4 169 cases of data missing; ▲: 658 cases of data missing; **: 670 cases of data missing; ##: 2 708 cases of data missing; △△: 2 673 cases of data missing; ▲▲: 995 cases of data missing.

表2 BMI与年龄的相乘交互作用分析

Tab. 2 Analysis of the interaction between BMI and age

Characteristic	HR (95% CI)	P value
Age		<0.001
<35	1	
≥35 and <60	0.831 (0.597-1.158)	0.274
≥60	1.746 (1.233-2.473)	0.002
BMI (kg/m ²)		0.002
<18.5	1.166 (0.521-2.609)	0.709
≥18.5 and <24	1	
≥24 and <28	1.329 (0.721-2.450)	0.361
≥28	4.247 (2.054-8.778)	<0.001
BMI (kg/m ²) * age		0.011
BMI (≥18.5 and <24)*age (<35)	1	
BMI (<18.5)*age (≥35 and <60)	0.842 (0.367-1.932)	0.686
BMI (≥24 and <28)*age (≥35 and <60)	0.704 (0.277-1.789)	0.461
BMI (≥28)*age (≥35 and <60)	0.299 (0.106-0.842)	0.022
BMI (<18.5)*age (≥60)	0.777 (0.314-1.923)	0.586
BMI (≥24 and <28)*age (≥60)	0.524 (0.193-1.424)	0.205
BMI (≥28)*age (≥60)	0.193 (0.064-0.580)	0.003

*: Adjusted by Ki-67, ER, PR, HER2, T stage, N stage, M stage.

2.3 不同年龄组中BMI与患者死亡风险的非线性关系

根据年龄分组,分析乳腺癌患者的死亡风险比与BMI的非线性关联(图1)。年龄小于35岁组($P=0.002$)和35~60岁组($P=0.001$)患者的BMI与死亡风险的关联有统计学意义,年龄小于35岁组($P=0.016$)和大于60岁组($P=0.038$)患者的BMI与死亡风险的非线性关联有统计学意义。不同年龄组患者的死亡风险与BMI的关联有所不同,主要体现在死亡风险最低对应的BMI以及死亡风险对BMI变化的敏感程度上(图1、表3)。在年龄小于35岁组观察到死亡风险与BMI呈现“J”型的关联,BMI为20.16 kg/m²的患者死亡风险最低。在年龄35~60岁组观察到BMI在23 kg/m²以下的患者死亡风险随着BMI的增加没有明显的变化,BMI在23 kg/m²以上的

患者死亡风险随着BMI的增加而增加。而在年龄大于60岁组观察到死亡风险与BMI呈现“U”型的关联,BMI为23.86 kg/m²的女性死亡风险最低。为了评估各年龄组女性的死亡风险对BMI变化的敏感程度,分别以BMI为22.94 kg/m²(中位数)和各年龄组最低死亡风险对应的BMI为参照,得到BMI为17.19 kg/m²、18.50 kg/m²、24.00 kg/m²、28.00 kg/m²和31.25 kg/m²的患者的死亡风险比(表3)。结果显示,年龄小于35岁组患者的死亡风险对BMI变化的敏感程度相较于另外两组更高,其BMI第99百分位数(31.25 kg/m²)相对于最低死亡风险的死亡风险比为3.996(95% CI: 1.836~8.695),而年龄35~60岁组和大于60岁组分别为1.783(95% CI: 0.980~3.243)和1.420(95% CI: 0.999~2.019)。

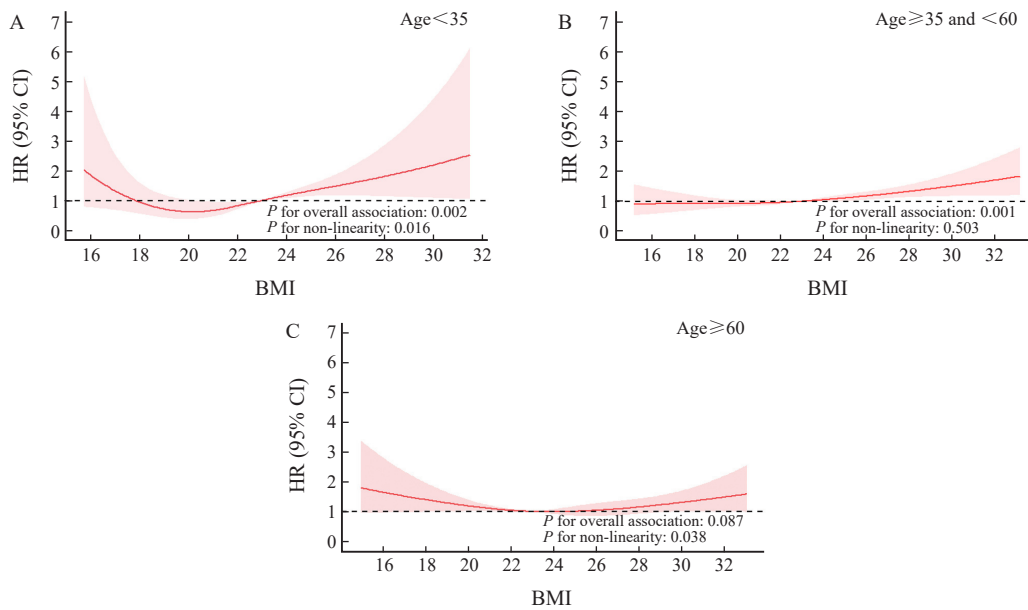


图1 不同年龄组乳腺癌患者死亡风险比与BMI的关联

Fig. 1 Association of BMI and hazard ratio of mortality of breast cancer patients grouped by age

*: Reference was defined as the median value of BMI 22.94; #: Adjusted by Ki-67, ER, PR, HER2, T stage, N stage and M stage. A: Age < 35; B: 35 ≤ age < 60; C: Age ≥ 60.

表3 不同年龄组乳腺癌患者不同BMI值对应的死亡风险比

Tab. 3 Hazard ratios of mortality of breast cancer patients for different value of BMI compared to the median BMI grouped by age

BMI implication	BMI value (kg/m ²)	Age < 35		35 ≤ age < 60		Age ≥ 60	
		HR (95% CI)*	HR (95% CI)#	HR (95% CI)*	HR (95% CI)#	HR (95% CI)*	HR (95% CI)#
1st percentile	17.19	1.258 (0.674-2.347)	2.016 (1.059-3.836)	0.921 (0.652-1.301)	1.005 (0.826-1.222)	1.482 (0.976-2.250)	1.497 (1.003-2.236)
Cut-off of underweight and normal	18.50	0.825 (0.500-1.362)	1.322 (0.996-1.755)	0.924 (0.737-1.157)	1.008 (0.727-1.398)	1.333 (0.993-1.788)	1.347 (1.013-1.791)
Cut-off of normal and overweight	24.00	1.181 (1.082-1.289)	1.893 (1.095-3.274)	1.054 (0.984-1.129)	1.150 (0.694-1.906)	0.990 (0.914-1.072)	1.000 (0.989-1.012)
Cut-off of overweight and obesity	28.00	1.816 (1.145-2.881)	2.911 (1.669-5.076)	1.334 (1.142-1.559)	1.456 (0.880-2.409)	1.145 (0.921-1.422)	1.157 (0.975-1.372)
99th percentile	31.25	2.493 (1.056-5.884)	3.996 (1.836-8.695)	1.634 (1.192-2.240)	1.783 (0.980-3.243)	1.405 (1.001-1.974)	1.420 (0.999-2.019)

*: Reference was defined as the median value of BMI of 22.94; #: Reference was defined as the BMI value with the lowest hazard in different groups: 20.16 (age < 35), 15.23 (35 ≤ age < 60), and 23.86 (age ≥ 60).

3 讨 论

本研究通过对25 629例乳腺癌患者的回顾性分析,发现BMI与年龄对乳腺癌预后的影响有显著的交互作用,进一步以年龄为分层条件,利用限制性立方样条Cox回归方法分析患者死亡风险与BMI的非线性关联。结果显示,不同年龄组患

者的死亡风险与BMI的关联模式有所不同:对于不同年龄的乳腺癌患者,其理想的BMI可能略有不同,对于年轻患者,其理想的诊断时BMI约在20 kg/m²,而对于60岁以上患者,其理想的诊断时BMI约在24 kg/m²,同时年龄小于35岁组患者的死亡风险对BMI变化的敏感程度相较于另外两组更高。

对于患者BMI与死亡风险的关系,本研究

的结果与既往一些研究的结果类似,即BMI与全因死亡风险呈现“U”型或“J”型关联^[4-5]。一项对上海乳腺癌患者的研究^[5]表明,BMI与晚期全因死亡率呈“U”型关联,最低风险对应的BMI为25.0 kg/m²。一项meta分析研究汇总了82项研究,结果显示对于诊断前的BMI,与正常体重女性(BMI 18.5~25.0 kg/m²)相比,肥胖(BMI>30.0 kg/m²)、超重(BMI 25.0~30.0 kg/m²)、体重不足(BMI<18.5 kg/m²)的死亡相对风险为1.41倍(95% CI: 1.29~1.53)、1.07倍(95% CI: 1.02~1.12)和1.10倍(95% CI: 0.92~1.31)^[4]。肥胖一直被认为是乳腺癌预后的危险因素,而本研究来自亚洲人群的其他研究^[8, 17]结果显示,体重不足患者相对于正常体重患者同样具有更差的预后结局。

关于体重不足与乳腺癌患者不良预后的可能潜在关联机制,有研究^[18]提出肿瘤细胞从致癌到转移的过程中,通过各种分子信号与循环免疫细胞相互作用。通过全身和局部的相互作用,免疫细胞可以促进或抑制肿瘤的进展^[19-20],对于慢性营养不良的患者,细胞因子反应和免疫系统激活受到损害,这可能会影响远处器官的肿瘤-免疫系统相互作用^[21]。

目前尚无针对BMI与年龄的交互作用的研究,仅有部分学者对于BMI与绝经状态是否存在交互作用进行了研究,且尚无定论,而患者的绝经状态往往与年龄密切相关。一项临床分析的回顾性分析结果显示,在已绝经女性中,肥胖患者与非肥胖患者的无病生存期和总生存期均存在显著差异,而在未绝经女性中没有观察到这种差异^[22]。一项meta分析则得出相反的结论,在未绝经女性中,肥胖患者的总生存期与非肥胖患者差异有统计学意义,而在已绝经女性中差异无统计学意义^[4]。以上研究均以绝经状态作为分层条件,相较于以年龄作为分层条件而言,主要的区别是无法对于年轻女性和中年女性的BMI与死亡风险的关联模型进行区分。本研究的结果显示,BMI和年龄在对乳腺癌患者预后的影响上存在交互作用,不同年龄段的患者其BMI与预后的关联模式不同,主要体现在死亡风险最低对应的

BMI以及死亡风险对BMI变化的敏感程度上。

本研究的结果对于乳腺癌高危人群的体重管理具有一定的参考价值。有指南^[2]指出,对于乳腺癌患者,超重和肥胖不仅会对癌症特异性结局产生不利影响,还会对整体健康和生活质量产生不利影响,因此达到理想的体重是一项非常重要的有关生活方式的追求。

本研究的优势在于较大的样本量和较长的随访时间,在一定程度上保证了结果的可靠性。同时限制性立方样条方法能够检测并描述出BMI与预后的非线性关联以及最低风险对应的BMI。然而研究仍然具有一定的局限性。首先,本研究属于以医院为基础的单中心回顾性研究,限制了结论的外推性。其次,本研究没有收集腰臀比数据,有研究^[23]表明,肥胖的不利影响与身体脂肪的分布密切相关,中心性肥胖尤其有害,腰臀比相较于BMI能够更好地预测肥胖相关健康风险。同时,本研究未观测患者BMI的动态变化,仅分析了诊断时患者的BMI,无法对诊断后BMI变化所造成的预后改变进行分析^[24]。

总之,本研究结果显示,在校正了相关预后因素后,BMI与年龄对乳腺癌预后的影响有显著的交互作用,不同年龄组患者的死亡风险与BMI的关联模式有所不同,仍需要进一步的研究来评估诊断后BMI与患者预后的关系,从而为乳腺癌患者的体重管理提供更详尽的参考。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] ROCK C L, DOYLE C, DEMARK-WAHNEFRIED W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(4): 243-274.
- [3] PROTANI M, COORY M, MARTIN J H. 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.
- [4] CHAN D S M, VIEIRA A R, AUNE D, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature

- review and meta-analysis of 82 follow-up studies [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(10): 1901-1914.
- [5] ZHANG M L, CAI H, BAO P P, et al. Body mass index, waist-to-hip ratio and late outcomes: a report from the Shanghai Breast Cancer Survival Study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6996.
- [6] CHLEBOWSKI R T, AIELLO E, MCTIERNAN A. Weight loss in breast cancer patient management [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(4): 1128-1143.
- [7] RYU S Y, KIM C B, NAM C M, et al. Is body mass index the prognostic factor in breast cancer? A meta-analysis [J]. *J Korean Med Sci*, 2001, 16(5): 610-614.
- [8] MOON H G, HAN W, NOH D Y. Underweight and breast cancer recurrence and death: a report from the Korean Breast Cancer Society [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35): 5899-5905.
- [9] CHOLLET-HINTON L, OLSHAN A F, NICHOLS H B, et al. Biology and etiology of young-onset breast cancers among premenopausal African American women: results from the AMBER consortium [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(12): 1722-1729.
- [10] 赵翠翠, 刘红. 年轻乳腺癌的分子生物学发病机制 [J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(3): 213-217.
- ZHAO C C, LIU H. Molecular biological pathogenesis of young breast cancer [J]. *Cancer Res Prev Treat*, 2020, 47(3): 213-217.
- [11] AZIM H A Jr, NGUYEN B, BROHÉE S, et al. Genomic aberrations in young and elderly breast cancer patients [J]. *BMC Med*, 2015, 13: 266.
- [12] 周昌明, 莫森, 袁晶, 等. 以医院登记为基础的20万例恶性肿瘤患者生存报告 [J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(1): 11-24.
- ZHOU C M, MO M, YUAN J, et al. Report on 200 thousand cancer patients' survival from a hospital-based cancer registry database [J]. *China Oncol*, 2020, 30(1): 11-24.
- [13] 中国年轻乳腺癌诊疗与生育管理专家共识专家委员会. 年轻乳腺癌诊疗与生育管理专家共识 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(7): 486-495.
- Expert Committee of Consensus on Diagnosis and Treatment of Young Breast Cancer and Fertility Management in China. Chinese consensus guideline for breast cancer in young women: clinical practice and fertility preservation [J]. *Chin J Oncol*, 2019, 41(7): 486-495.
- [14] ORGANIZATION W H. World Health Day 2012: ageing and health: toolkit for event organizers [J]. *World Health Organization*, 2012.
- [15] 陈春明, 孔灵芝, 主编. 中华人民共和国卫生部疾病控制司编著. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- CHEN C M, KONG L Z, editor-in-chief. Edited by the Department of Disease Control of the Ministry of Health of the People's Republic of China guidelines for the prevention and control of overweight and obesity in Chinese adults [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2006.
- [16] EDGE S B, BYRD D R, COMPTON C C, et al. *AJCC cancer staging manual* [M]. New York, NY: Springer New York, 2010.
- [17] KAWAI M, MINAMI Y, NISHINO Y, et al. Body mass index and survival after breast cancer diagnosis in Japanese women [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 149.
- [18] DE VISSER K E, EICHTEN A, COUSSENS L M. Paradoxical roles of the immune system during cancer development [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(1): 24-37.
- [19] MUELLER M M, FUSENIG N E. Friends or foes-bipolar effects of the tumour stroma in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(11): 839-849.
- [20] DENARDO D G, JOHANSSON M, COUSSENS L M. Immune cells as mediators of solid tumor metastasis [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2008, 27(1): 11-18.
- [21] CUNNINGHAM-RUNDLES S, MCNEELEY D F, MOON A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(6): 1119-1128; quiz1129.
- [22] SCHOLZ C, ANDERGASSEN U, HEPP P, et al. Obesity as an independent risk factor for decreased survival in node-positive high-risk breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 151(3): 569-576.
- [23] TANG B, HAN C T, ZHANG G M, et al. Waist-hip ratio (WHR), a better predictor for prostate cancer than body mass index (BMI): results from a Chinese hospital-based biopsy cohort [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43551.
- [24] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10): 954-1040.
- The Society of Breast Cancer China Anti-Cancer Association. Guidelines for breast cancer diagnosis and treatment by China Anti-Cancer Association (2021 edition) [J]. *China Oncol*, 2021, 31(10): 954-1040.

(收稿日期: 2022-05-05 修回日期: 2022-07-19)