

Université de Montréal

**Mode de vie, habitudes alimentaires et cancer du sein : Étude cas-témoins
chez les Canadiennes-françaises non porteuses de mutations des gènes BRCA**

Présenté par :

Vishnee Bissonauth

Département de Nutrition

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Ph.D. en nutrition

Octobre, 2008

© **V. Bissonauth**

Page d'identification du jury

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

**Mode de vie, habitudes alimentaires et cancer du sein : Étude cas-témoins
chez les Canadiennes françaises non porteuses de mutations des gènes BRCA**

Présentée par :

Vishnee Bissonauth

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Président-rapporteur : D^r Olivier Receveur
Directeur de recherche : D^r Parviz Ghadirian
Codirectrice de recherche : D^{re} Bryna Shatenstein
Membre du jury : D^r Devendra Amre
Examinatrice externe : D^{re} Marie-Élise Parent
Représentante du doyen de faculté : D^{re} Geneviève Renier

Thèse acceptée le : 3 avril 2009

RÉSUMÉ

Le cancer du sein (CS) est la deuxième cause de décès liés au cancer parmi les femmes dans la plupart des pays industrialisés. Les personnes qui ont le CS peuvent ne pas hériter des mutations causant le cancer de leurs parents. Ainsi, certaines cellules subissent des mutations qui mènent au cancer. Dans le cas de cancer héréditaire, les cellules tumorales contiennent généralement des mutations qui ne sont pas trouvées ailleurs dans l'organisme, mais peuvent maintenir des mutations qui vont répartir dans toutes les cellules. La genèse du CS est le résultat des mutations de gènes qui assurent la régulation de la prolifération cellulaire et la réparation de l'ADN. Deux gènes semblent particulièrement concernés par les mutations. Les gènes 'Breast Cancer 1' (BRCA1) et 'Breast Cancer 2' (BRCA2), sont impliqués dans la prédisposition génétique de CS. On estime que 5-10% des cas de cancer du sein sont attribuables à une prédisposition génétique. La plupart de ces cancers sont liés à une anomalie du gène BRCA1 ou BRCA2. Plusieurs études ont été menées chez les femmes atteintes de CS sporadique et quelques études se sont concentrées sur celles qui sont porteuses de mutations de BRCA. Alors, notre recherche a été entreprise afin de vérifier l'hypothèse d'une association entre le CS, le mode vie et les habitudes alimentaires chez les Canadiennes-françaises non porteuses des 6 mutations de BRCA les plus fréquentes parmi cette population.

Nous avons mené une étude cas-témoins dans cette population. Quelque 280 femmes atteintes du cancer du sein et non-porteuses de mutations de BRCA, ont été recrutées en tant que cas. Les témoins étaient recrutés parmi les membres de la famille des cas (n=15) ou à partir d'autres familles atteintes de CS (n=265). Les participantes étaient de tous âges, recrutées à partir d'une étude de cohorte qui est actuellement en cours, menée par une équipe de chercheurs au Centre Hospitalier Universitaire de Montréal (CHUM) Hôtel-Dieu à Montréal. Les apports alimentaires ont été recueillis par un questionnaire de fréquence semi-quantitatif validé et administré par une nutritionniste, qui portait sur la période avant les deux ans précédant le premier diagnostic de CS pour les cas et la période

avant les deux ans précédant l'entrevue téléphonique pour les témoins. Un questionnaire de base était administré par l'infirmière de recherche aux participantes afin de colliger des renseignements sociodémographiques et sur les facteurs de risque du CS.

Une association positive et significative a été détectée entre l'âge (plus de 50 ans) auquel les sujets avaient atteint leur Indice de Masse Corporel (IMC) le plus élevé et le CS [rapport de cotes (OR) =2,83; intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}) (2,34-2,91)]. De plus, une association positive a été détectée entre un gain de poids de >34 lbs comparativement à un gain de poids de ≤15 lbs, dès l'âge de 20 ans [OR=1,68; IC_{95%} (1,10-2,58)]. Un gain de poids de >24 lbs comparativement à un gain de poids de ≤9 lbs, dès l'âge de 30 ans a aussi montré une augmentation de risque de CS [OR=1,96; IC_{95%} (1,46-3,06)]. Une association positive a aussi été détecté entre, un gain de poids de >12 lbs comparativement à un gain de poids de ≤1 lb, dès l'âge de 40 ans [OR=1,91; IC_{95%} (1,53-2,66)].

Concernant le tabagisme, nous avons observé une association positive et significative reliée à la consommation de plus de 9 paquets-années [OR = 1,59; IC_{95%} (1,57-2,87)]. Il fut suggéré que l'activité physique modéré confère une protection contre le CS: une pratique de > 24,8 ('metabolic equivalent') MET-hrs par semaine par rapport à ≤10,7 MET-hrs par semaine, diminue le risque du CS de 52% [OR = 0,48 ; IC_{95%} (0,31-0,74)]. L'activité physique totale (entre 16,2 et 33,2 MET-hrs par semaine), a aussi montré une réduction de risque de CS de 43% [OR = 0,57 ; IC_{95%} (0,37-0,87)]. Toutefois, il n'y avait aucune association entre une activité physique vigoureuse et le risque de CS.

L'analyse portant sur les macro- et micro-nutriments et les groupes alimentaires a montré qu'un apport en énergie totale de plus de 2057 Kcal par jour augmentait le risque de CS de 2,5 fois [OR = 2,54; IC_{95%} (1,67-3,84)]. En ce qui concerne la consommation de café, les participantes qui buvaient plus de 8 tasses de café par jour avaient un risque de CS augmenté de 40% [OR = 1,40; IC_{95%} (1,09-2,24)]. Les sujets ayant une consommation dépassant 9 g d'alcool (éthanol) par jour avaient également un risque élevé de 55% [OR = 1,55; IC_{95%} (1,02-

2,37)]. De plus, une association positive et significative a été détectée entre le CS et la consommation de plus de deux bouteilles de bière par semaine [OR = 1,34; IC_{95%} (1,28-2,11)], 10 onces de vin par semaine [OR = 1,16; IC_{95%} (1,08-2,58)] ou 6 onces de spiritueux par semaine [OR = 1,09; IC_{95%} (1,02-2,08)], respectivement.

En résumé, les résultats de cette recherche supportent l'hypothèse selon laquelle le mode de vie et les habitudes alimentaires jouent un rôle important dans l'étiologie de CS chez les Canadiennes-françaises non porteuses de mutations de BRCA. Les résultats nous permettent de constater que le gain de poids et le tabagisme sont liés à des risques élevés de CS, tandis que l'activité physique modérée aide à réduire ce risque. De plus, nos résultats suggèrent qu'un apport énergétique total relativement élevé et une consommation élevée de café et d'alcool peuvent accroître le risque de ce cancer. Ce travail a permis de mettre l'accent sur une nouvelle direction de recherche, jusqu'à présent non investiguée. Les résultats de ce travail de recherche pourraient contribuer à recueillir de nouvelles informations et des conseils pouvant influencer et aider la population à modifier son mode de vie et ses habitudes alimentaires afin de diminuer le risque de cancer du sein.

Mots-clés : cancer du sein, étude cas-témoins, prise de poids, tabagisme, activité physique, apport énergétiques, café, alcool.

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is the second leading cause of cancer-related deaths among women in most industrialised countries. Individuals who have breast cancer may not inherit cancer-causing mutations from their parents. Instead, certain cells undergo mutations that lead to cancer. In the case of hereditary cancer, tumor cells usually contain mutations not found elsewhere in the body, but also harbor a critical mutation shared by all cells. Autosomal dominant alterations in 2 genes, 'Breast cancer 1' (BRCA1) and 'Breast cancer 2' (BRCA2), are likely to account for familial cases of early-onset BC. It is estimated that 5-10% of breast cancers are due to a genetic predisposition. Most of these cancers are linked to an abnormality in the gene BRCA1 or BRCA2. Several studies have been conducted in women with sporadic BC but few studies have focused on those who carry BRCA mutations. Our research was undertaken to test the hypothesis of an association between the BC, lifestyle and eating habits among French-Canadian women who were non carriers of 6 frequently-occurring *BRCA* mutations.

We conducted a case-control study in a French-Canadian population. Some 280 women with breast cancer and who were non-gene carriers of mutated *BRCA* gene were recruited as cases. Control subjects were women from families with breast cancer (n=265), except for 15 (5.4%) who came from the same families as cases. Participants of all ages were recruited from an on-going cohort studied by researchers at Centre Hospitalier Universitaire de Montreal (CHUM) Hôtel-Dieu in Montreal. A validated semi-quantitative food frequency questionnaire was administered by a nutritionist on telephone to ascertain dietary intake covering the period prior to 2 years before the initial diagnosis of BC among cases and the period prior to 2 years before the telephone interview for the controls. A core questionnaire was administered by the research team's nurse to gather information on socio-demographic and lifestyle risk factors.

BC risk was increased among subjects who reached their maximum body mass index (BMI) at an older age (more than 50 years) (OR=2.83; 95% CI: 2.34-2.91). In addition, a direct and significant association was noted between weight gain of >34 lbs compared to weight gain of ≤15 lbs, since age 20 (OR=1.68; 95%

CI: 1.10-2.58). Moreover, a weight gain of >24 lbs compared to ≤ 9 lbs, showed an increased risk of BC since age 30 (OR=1.96; 95% CI: 1.46-3.06) and an increased BC risk was also observed with a weight gain of >12 lbs compared to ≤ 1 lb, since age 40 (OR=1.91; 95% CI: 1.53-2.66). Women who smoked more than 9 pack-years of cigarettes had a higher risk (59%) of BC (OR=1.59; 95% CI: 1.57-2.87). Subjects who engaged in >24.8 metabolic equivalent (MET)-hours per week compared to ≤ 10.7 MET-hours per week, of moderate physical activity had a 52% decreased risk of BC (OR=0.48; 95% CI: 0.31-0.74). Moreover, total physical activity between 16.2 and 33.2 MET-hours per week showed a 43% lower risk of BC (OR=0.57 95% CI: 0.37-0.87). However, there was no association between vigorous physical activity and BC risk.

Energy intakes greater than 2,057 Kcal per day were significantly and positively related to BC risk (OR=2.54; 95%CI: 1.67-3.84). Women who consumed more than 8 cups of coffee per day had a 40% increased risk of BC: OR=1.40 (95%CI: 1.09-2.24). Subjects who consumed more than 9 g of alcohol (ethanol) per day had a heightened risk (55%) of BC: OR=1.55 (95%CI: 1.02-2.37). In addition, a positive and significant association was noted between the consumption of beer, wine and spirits and BC risk. The ORs were 1.34 (95%CI: 1.28-2.11) for >2 bottles of beer per week, OR=1.16 (95%CI: 1.08-2.58) for >10 oz of wine per week and OR=1.09 (95%CI: 1.02-2.08) for >6 oz of spirits per week, respectively.

In summary, we found that weight history did affect breast cancer risk. Moreover, smoking appeared to raise the risk, whereas moderate physical activity had a protective effect. Our findings also indicate that relatively high total energy intake and high coffee and alcohol consumption may increase the risk of breast cancer. This work has highlighted an as-yet-untested research focus addressing relationships between lifestyle and dietary habits and BC among non-carriers of BRCA mutations. The report provides advice and guidance on what can be done to influence and change the lifestyle choices as well as dietary habits to help people to reduce their risk of breast cancer.

Keywords: breast cancer, case-control study, BMI, weight gain, smoking, physical activity, energy intakes, coffee, alcohol.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	iv
ABSTRACT.....	vii
TABLE DES MATIÈRES.....	x
LISTE DES TABLEAUX.....	xv
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	xvii
DÉDICACE.....	xix
REMERCIEMENTS.....	xxii
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	4
1.1 Cancer du sein.....	4
1.1.1 Épidémiologie.....	5
1.1.2 Pathogenèse.....	6
1.2 Facteur de risque.....	7
1.2.1 Histoire familiale et génétique.....	7
1.2.2. Exposition aux radiations ionisantes.....	8
1.2.3 Facteurs Socio-démographiques.....	9
1.2.3.1 Âge.....	9
1.2.3.2 Sexe.....	9
1.2.3.3 Statut socio-économique.....	10
1.2.4 Facteurs cliniques.....	11
1.2.4.1 Maladies bénignes du sein.....	11
1.2.4.2 Densité mammographique.....	11
1.2.5 Facteurs hormonaux et ce liés à la reproduction.....	12

1.2.5.1	Âge précoce aux premières menstruations.....	12
1.2.5.2	Contraceptifs oraux.....	12
1.2.5.3	Âge précoce à la première grossesse et multiparité.....	13
1.2.5.4	Allaitement naturel.....	14
1.2.5.5	Ménopause tardive.....	15
1.2.5.6	Traitement hormonal substitutif.....	15
1.2.6	Facteurs liés au mode de vie.....	15
1.2.6.1	Tabac.....	15
1.2.6.2	Café.....	17
1.2.6.3	Alcool.....	18
1.2.6.4	Obésité et prise de poids.....	18
1.2.6.5	Activité physique.....	19
1.2.7	Facteurs liés aux habitudes alimentaires.....	20
1.2.7.1	Fruits et légumes.....	20
1.2.7.2	Produits laitiers.....	22
1.2.7.3	Viandes, volailles et poissons.....	26
1.2.7.4	Énergie totale.....	30
1.2.7.5	Graisses totales.....	30
1.2.7.6	Acides gras.....	31
1.2.7.7	Vitamines et minéraux.....	34
1.2.7.8	Fibres alimentaires.....	35
1.2.7.9	Phytoestrogènes.....	36
1.3	Bilan des études rapportées dans la littérature.....	39
CHAPITRE 2 OBJECTIFS ET HYPOTHÈSE.....		40
2.1	Objectifs.....	40
2.1.1	Objectif général.....	40
2.1.2	Objectifs spécifiques.....	40

2.2 Hypothèse.....	40
CHAPITRE 3 MÉTHODOLOGIE.....	42
3.1 Devis de l'étude.....	42
3.2 Population et recrutement.....	42
3.2.1 Les cas.....	42
3.2.2 Les témoins.....	43
3.3 Taille de l'échantillon.....	44
3.4 Déroulement de l'étude.....	44
3.4.1 Questionnaire de base.....	44
3.4.2 Questionnaire de fréquence alimentaire.....	45
3.5 Gestion des données et analyses statistiques.....	48
3.6 Considérations éthiques.....	49
CHAPITRE 4 ARTICLE I.....	50
Nutrition and breast cancer among sporadic cases and gene mutation carriers: an overview.....	51
4.1 Abstract.....	52
4.2 Introduction.....	53
4.3 Methods.....	54
4.4 Dietary factors and breast cancer risk.....	54
4.4.1 Fruits and vegetables.....	54
4.4.2 Dairy products.....	55
4.4.3 Meat, poultry and fish.....	59
4.4.3.1 Meat.....	59
4.4.3.2 Poultry.....	61
4.4.3.3 Fish.....	61
4.4.4 Total energy.....	63
4.4.5 Total fat.....	64
4.4.6 Fatty acids.....	65
4.4.6.1 Saturated fatty acids.....	65

4.4.6.2 Monounsaturated fatty acids.....	66
4.4.6.3 Polyunsaturated fatty acids.....	66
4.4.7 Vitamins and minerals.....	66
4.4.8 Phytoestrogen.....	68
4.5 Discussion of methodological issues.....	71
4.6 Conclusion.....	73
4.7 References.....	75
CHAPITRE 5 ARTICLE II.....	90
Weight history, smoking, physical activity and breast cancer risk among French-Canadian women, non-carriers of more frequent BRCA1/2 mutations.....	90
5.1 Abstract.....	92
5.2 Introduction.....	93
5.3 Materials and methods.....	94
5.3.1 Study population.....	94
5.3.2 Assessment of lifestyle factors.....	96
5.3.3 Statistical analysis.....	97
5.4 Results.....	98
5.4.1 Characteristic of study subjects.....	98
5.4.2 Weight history.....	99
5.4.3 Smoking.....	100
5.4.4 Physical activity.....	100
5.5 Discussion.....	101
5.6 References.....	107
CHAPITRE 6 ARTICLE III.....	126
Risk of breast cancer among French-Canadian women, non-carriers of more frequent BRCA1/2 mutations and consumption of total energy, coffee and alcohol.....	126
6.1 Abstract.....	128

6.2 Introduction.....	129
6.3 Materials and methods.....	130
6.3.1 Study population.....	130
6.3.2 Data collection.....	131
6.3.3 Statistical analysis.....	132
6.4 Results.....	133
6.4.1 Characteristic of study subjects.....	133
6.4.2 Total energy.....	133
6.4.3 Coffee consumption.....	134
6.4.4 Alcohol Consumption.....	134
6.5 Discussion.....	134
6.6 References.....	140
CHAPITRE 7 DISCUSSION GÉNÉRALE.....	155
7.1 Associations entre le mode de vie et le CS.....	155
7.2 Associations entre les habitudes alimentaires et le CS.....	158
7.3 Justification des approches méthodologiques.....	164
7.4 Limites de l'étude.....	169
7.5 CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS.....	172
CHAPITRE 8 BIBLIOGRAPHIE.....	175
CHAPITRE 9 ANNEXES.....	I
9.1 Formulaire de consentement.....	VIII
9.2 Questionnaire de base.....	IX
9.3 Questionnaire de fréquence alimentaire.....	X
9.4 Lettre d'acceptation du premier article publié.....	XI
9.5 Lettre d'acceptation du deuxième article.....	XII
9.6 Lettre d'acceptation du troisième article.....	XIII

LISTE DES TABLEAUX

TABLE 1. Selected studies representative of the literature reviewed	88
TABLE 2. Selected characteristics of the study population	115
TABLE 3. OR and 95%CI for breast cancer risk associated with weight history	119
TABLE 4. OR and 95%CI for breast cancer risk associated with Lifestyle factors, including smoking and physical activity	121
TABLE 5. Multivariable adjusted odd ratios and 95% confidence intervals for breast cancer in relation to BMI, weight gain, smoking and physical activity, by menopausal status	123
TABLE 6. Selected characteristics of the study population	148
TABLE 7. OR and 95%CI for breast cancer associated with energy intake	150
TABLE 8. OR and 95%CI for breast cancer associated with different beverages	151
TABLE 9. Multivariable adjusted odd ratios and 95% confidence intervals for breast cancer in relation to total energy intake, coffee and alcohol consumption, by menopausal status	153
Tableau 10. Rapport de côte (OR) et intervalle de confiance (IC _{95%}) du cancer du sein chez les non porteuses de mutations et des macro et micro nutriments	I

Tableau 11. Rapport de cote (OR) et intervalle de confiance (IC_{95%}) du cancer du sein chez les non porteuses de mutations et les groupes alimentaires

VI

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AGI: Acide gras insaturé

AGMI: Acide gras mono insaturé

AGPI: Acide gras poly insaturé

AGS: Acide gras saturé

ANR: Apport nutritionnel de référence

BMI: Body mass index

BRCA1: Breast cancer 1

BRCA2: Breast cancer 2

Kcal: Kilocalories

CHUM: Centre hospitalier de l'université de Montréal

CIRC: Centre international de recherche sur le cancer

CORE: Questionnaire d'information général

CCS: Canadian cancer society

CS: Cancer du sein

FFQ: Food frequency questionnaires

HZ: Hazard ratio

IC_{95%}: Intervalle de confiance à 95%

IGF: Insulin growth-factor

IMC: Indice de masse corporel

MBS: Maladies bénignes du sein

MEDLINE: National Library of Medicine

MET: Metabolic equivalent rate

MUFA: Monounsaturated fatty acids

NAS: National academy of science

OMS: Organisation mondiale de la santé

OR: Odds ratio

PUFA: Polyunsaturated fatty acids

QFA: Questionnaire de fréquence alimentaire

RR: Risque relatif

SFA: Saturated fatty acids

SPSS: Statistical package for the social sciences

TP53: Tumor protein p53

UV: Ultra violet

Vs: Versus

WCRF: World Cancer Research Fund

WHO: World Health Organization

DÉDICACE

Je dédie ce modeste travail à :

À mes chers parents :

Janita et Jwala

A qui je dois ce que je suis,

Qu'ils trouvent dans ce travail le fruit de leurs sacrifices consentis pour mon éducation et l'expression de mon amour et de ma gratitude pour la bienveillance dont ils m'ont toujours entourée. Qu'ils sachent que leur place dans mon coeur et ma pensée reste et demeurera éternelle.

Je dédie également ce travail

À mon tendre et cher époux Arvin Beekharry :

Pour sa patience, ses conseils, et son support surtout dans les moments très difficiles durant mon doctorat. Grâce à lui j'ai pu retrouver la joie et la chaleur dans ma vie à Montréal. Merci encore une fois Arvin pour être le grand bonheur de ma vie.

À mon frère Vickram Bissonauth

À qui je témoigne tout le respect et la reconnaissance que je te dois ainsi que ma profonde affection. Grâce à ses conseils judicieux et son encouragement, j'ai pu continuer mes études supérieures au Canada.

Puisse ce travail être le témoignage de mes sentiments sincères. Je lui souhaite bonheur, chance, succès et santé.

À mes beaux-parents Sheela et Chand Beekharry

Qu'ils retrouvent ici ma profonde gratitude et l'expression de ma plus grande reconnaissance, pour leurs encouragements et leur soutien.

À mon cher ami David Owiescka (décédé en février 2008)

Pour tous les moments de bonheurs et de joies qu'il avait su m'offrir. Il a laissé dans ma vie un des plus bons souvenirs que je possède au Canada. Merci pour tout David.....

Enfin à tous mes amis qui m'ont aidé pendant les 4 ans et demie de ma thèse :

Houda, Philippe, Karim, Nadia, Catherine, Carole, Jihene, et Yadvina.

REMERCIEMENTS

J'offre mes sincères remerciements au Dr Parviz Ghadirian, Directeur de l'unité de recherche d'épidémiologie, CHUM, Hôtel-Dieu de Montréal, le directeur de cette recherche. Ce travail fut d'autant plus agréable grâce à ses conseils, encouragements et soutiens tout au long du projet.

Je pense également au Dre Bryna Shatenstein qui a, si aimablement, accepté de codiriger cette recherche et dont l'effort, l'expérience, la rigueur et la disponibilité ont contribué énormément à la réalisation de cette étude et ce, malgré ses occupations multiples.

Qu'ils sachent que leurs conseils m'ont beaucoup motivé dans ma recherche et me guideront à tout jamais.

À madame Marguerite Desaulniers, pour la préparation des fichiers SPSS pour mes analyses statistiques des données de cette étude, j'exprime ma reconnaissance.

Je ne manquerais pas non plus de remercier les membres du jury Dr Olivier Receveur, Dr Devendra Amré, Dre Marie-Élise Parent et Dre Geneviève Renier, qui ont accepté, sans réserve aucune, d'évaluer cette thèse et de me faire part de leur remarques sûrement pertinentes qui contribueront, sans nul doute, au perfectionnement du présent travail.

A vous tous, toute ma gratitude,
Vishnee

INTRODUCTION

Le cancer du sein (CS) constitue un problème de santé publique en raison de son incidence de plus en plus croissante. Le CS est la forme de cancer la plus répandue chez les Canadiennes. En 2008, au Canada, on estime à 22, 400 le nombre de femmes qui recevront un diagnostic de CS et à 5, 300 le nombre de celles qui en mourront. On estime également que 170 hommes recevront un diagnostic de CS et que 50 en mourront. En moyenne, chaque semaine, 430 Canadiennes apprendront qu'elles sont atteintes du CS. En moyenne, chaque semaine, 102 Canadiennes mourront des suites de la maladie. Une femme sur neuf risque d'avoir un CS au cours de sa vie. Une femme sur 28 en mourra. Pourtant, l'incidence du CS s'est stabilisée et le taux de mortalité diminue régulièrement depuis 1993 (Institut national du cancer du Canada, (INCC), 2008).

Plusieurs études épidémiologiques et expérimentales menées à travers le monde ont abouti à l'implication des facteurs de mode de vie, incluant les facteurs nutritionnels, dans l'étiologie de ce cancer. L'obésité est un grave problème de santé publique qui atteint des proportions épidémiques dans de nombreux pays développés et il est un important facteur contribuant au développement de certains cancers (Reick et coll., 2006). Parmi les facteurs de mode de vie, l'activité physique a fait l'objet de nombreuses enquêtes. De plus, la relation entre l'activité physique et le CS a enregistré une réduction de 20% de risque associée à l'exercice effectué, en particulier à l'adolescence et à l'âge adulte. Pour chaque augmentation d'une heure d'activité physique par semaine durant l'adolescence, une baisse de 3% de risque de CS était observée (Lagerros et coll., 2004). Le tabagisme joue un rôle très important dans le développement des maladies cardiovasculaires et respiratoires, ainsi que du cancer. Cependant, l'avis des chercheurs concernant la relation entre le tabagisme et le cancer était loin de faire l'unanimité. En effet, certains d'entre eux observent que la cigarette est un facteur suffisant à lui-même pour aggraver les risques d'avoir le CS (Kruk, 2007; Breast

Cancer Family Registry, 2007). Quant au rôle de cet élément, il y a ceux qui le perçoivent autrement : en effet, une étude a même fait valoir que la cigarette avait un effet protecteur contre le CS chez les femmes porteuses de mutations de BRCA (Brunet et coll., 1998). 5-10% des patients atteints d'un cancer du sein montrent une mutation BRCA et la prévalence de la mutation dans la population générale est de l'ordre de 0.1-0.5% (Cortez et coll., 1999; Bartsch et coll., 2007). Une troisième étude n'a décelé aucun risque émanant de la cigarette chez les porteuses de mutations de BRCA (Ghadirian et coll., 2004 et Nkondjock et coll., 2006). Toute cette controverse rendait toute prise de décision sur la question très hasardeuse.

D'un autre côté, à notre connaissance, aucune étude n'a abordé le sujet de l'alimentation et le CS chez les non-porteuses de mutations de BRCA. Au cours des 2 dernières décennies, l'alimentation ainsi que des paramètres tels que la consommation d'alcool et de café ont été étudiés concernant leur rôle potentiel dans l'étiologie du CS. À ce jour, l'alcool est le seul aliment qui a toujours été associé au CS (Key et coll., 2004), avec environ 7% d'augmentation de risque de CS chez les femmes qui consomment en moyenne 1 boisson alcoolisée par jour (Hamajima et coll., 2002). Un certain nombre d'études chez l'animal ont fait état de la caféine qui à la fois peut augmenter ou diminuer les risques des tumeurs du sein, selon l'espèce et la phase de l'administration (World Cancer Research fund, 1997). La consommation du café (ou la caféine), a été directement associée à l'estradiol plasmatiques, l'estrone et l'hormone sexuelle globuline et inversement associée à la testostérone (Ferrini et coll., 1996 et Nagata et coll., 1998). Ces effets suggèrent que la consommation du café puisse avoir un effet sur le risque de CS, mais les études épidémiologiques à l'appui de l'association entre la consommation de café et le risque de CS sont rares.

Le présent travail a pour objectif de vérifier si le mode de vie et les habitudes alimentaires présentent un facteur de risque pour le CS: est-ce que c'est le mode de vie en particulier qui en serait à l'origine ou, plus précisément, s'agit-il d'un nutriment provenant de l'alimentation en général ou, en occurrence, des groupes alimentaires?

CHAPITRE 1 REVUE DE LA LITTÉRATURE

1.1 Cancer du sein

Le sein se compose de tissu glandulaire dont la fonction première est de produire le lait maternel. Le lait est élaboré, puis évacué par des conduits microscopiques, appelés canaux galactophores. Le cancer, ou adénocarcinome du sein (CS), est une tumeur maligne qui se développe sur la partie glandulaire du sein. C'est à partir des cellules qui bordent ces canaux que se développe le cancer du sein (INCC, 2008).

Il existe deux formes typiques de CS: la forme lobulaire, développée sur la partie terminale des canaux galactophores (la moins fréquente, représentant 30% des CS), et la forme canalaire, développée sur le reste de la structure galatophorique (la plus commune).

Plusieurs études ont confirmé que le CS résulte d'une accumulation d'un grand nombre de mutations génétiques individuelles qui, collectivement, change les éléments du système de signalisation complexe d'une cellule (Wren, 2007). La réplication continue d'une cellule affectée peut produire des cellules anormales qui accumulent d'autres mutations initiant éventuellement le cancer. Quand le système de défense est affecté, les cellules portant les gènes anormaux peuvent éviter l'élimination, passant des mutations de cellules de génération en génération. Avec le temps, l'accumulation des anomalies génétiques mène au développement d'une colonie de cellules qui sont pathologiquement anormales. Les études confirment que les cellules cultivées sont capables de subir des mutations spontanées pendant la mitose, que les hormones de sexe commandent le taux de mitose, et que les œstrogènes et la progestérone influencent le taux des mutations ainsi produites. L'accumulation d'un grand nombre de mutations qui causent éventuellement un CS survient seulement si des anomalies chromosomiques sont

portées d'une génération de cellule à une autre afin de combiner avec les altération génétiques générées (Wren, 2007).

1.1.1 Épidémiologie

Chez la femme, le CS occupe la première place en terme d'incidence et de mortalité. Il représente 20% de tous les cancers féminins (Higginson et coll., 1992).

Entre 1988 et 1992, les données des registres de cancer indiquent que les taux d'incidence ajustés pour l'âge varient significativement à l'échelle internationale. Les taux annuels les plus bas (moins de 32 pour 100 000 femmes) étaient enregistrés en Chine, au Japon, en Inde, et au Costa Rica. Les taux intermédiaires (entre 40 et 60 pour 100 000) étaient observés en Amérique du Sud et en Europe de l'Est, et les taux les plus élevés (plus de 70 pour 100 000) en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord (Parkin et coll., 1997).

En 1996, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé à travers le monde quelques 910 000 cas de CS, représentant environ 9% de tous les cas incidents de cancer (World Cancer Research Fund (WCRF)/ American Institute for Cancer Research (AICR), 1997).

En outre, le CS est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la deuxième principale cause de décès après le cancer du poumon chez les femmes dans les pays industrialisés. Le taux d'incidence du CS est 5 fois plus élevé chez les femmes dans les pays développés que dans les pays en voie de développement (Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), 2003). Les taux les plus élevés sont observés en Amérique du Nord et en Europe, tandis que les taux les plus faibles sont observés en Afrique et en Asie (Lacey et coll., 2002). Toutefois, le CS est actuellement en progression dans les pays autrefois considérés à faible risque, tel que le Japon et le Singapour (King et Schottenfeld, 1996).

Aux États Unis, on observe des disparités parmi les cinq principaux groupes ethniques. Le taux de mortalité par le cancer du sein est plus élevé chez les femmes de race noire, suivie des Américaines blanches, des hispaniques, des indiennes d'Amérique/natives d'Alaska, et des Asiatiques /Île du pacifique (Howe et coll., 2001). Au cours de la période 2001 à 2003, le taux d'incidence dû au cancer du sein s'est stabilisé, car son augmentation qui avait commencé dans les années 1980, et la diminution de cas de cancer du sein diagnostiqué en 2003, a pris fin (Centers for Disease Control and Prevention, 2007).

Au Canada, le CS est la forme de néoplasie la plus répandue chez les femmes. Le taux d'incidence annuel estimé est de 103 pour 100 000 (Canadian Cancer Society (CCS), 2008). Au Canada, en 2008, on estime le nombre de nouveaux cas à 22 400 et le nombre de décès à 5 300 (CCS, 2008). Depuis 1984, les taux d'incidence du cancer du sein ont augmenté de façon constante, alors que les taux de mortalité par cancer sont demeurés relativement stables (CCS, 2008). Les taux d'incidence et de mortalité de CS varient selon les provinces et les territoires au Canada.

Au Québec, le CS occupe la deuxième place en terme de mortalité et la quatrième place en terme d'incidence, en comparaison aux autres provinces du Canada. Au Québec, en 2008, le taux d'incidence annuel est estimé à 109 pour 100 000; et le nombre de décès à 1 350 (CCS, 2008). On estime le nombre de nouveaux cas de CS à 5 900.

1.1.2 Pathogenèse

La genèse du CS est le résultat des mutations de gènes qui assurent la régulation de la prolifération cellulaire et la réparation de l'ADN. Trois gènes semblent particulièrement concernés par les mutations. Les gènes '*Breast Cancer 1*' (*BRCA1*) et '*Breast Cancer 2*' (*BRCA2*), impliqués dans la prédisposition génétique des cancers du sein et de l'ovaire, et le gène '*Ataxia-telangiectasia-mutated*' (*ATM*), dont la forme mutée cause l'instabilité génomique (Cortez et

coll., 1999; Bartsch et coll., 2007). Un certain nombre d'oncogènes et de gènes suppressifs des tumeurs semblent impliqués dans la progression du cancer du sein (WCRF/AICR, 1997). Le gène *p53* est muté dans 20% à 40% des cancers du sein, et cette mutation amplifie l'expression de l'oncogène *erbB2*, un récepteur du facteur de croissance associé à un piètre pronostic (Bartsch et coll., 2007). Il a été suggéré que le développement du CS implique l'inactivation de *BRCA1* dans les précurseurs des cellules épithéliales du sein, avant la prolifération et la différenciation induites par les estrogènes qui accompagnent la puberté (Loizidou et coll., 2007).

Le gène *ATM* muté code pour une kinase qui assure la phosphorylation. Il active le suppresseur des tumeurs *p53*, un gène essentiel à la régulation de l'ADN endommagé (Loizidou et coll., 2007). La protéine *BRCA1* est également activée par *ATM*. Elle est directement impliquée dans la réparation de l'ADN endommagé (Loizidou et coll., 2007). Les mutations qui induisent l'inactivation de gènes codant pour ces protéines modulent le cancer du sein (Loizidou et coll., 2007). Par ailleurs, même si le mécanisme n'est pas complètement connu, l'augmentation de l'exposition aux estrogènes serait également une étape vers la carcinogenèse mammaire. Les estrogènes semblent jouer un rôle dans la phase promotionnelle en stimulant la division mitotique des cellules initiées (Key et coll., 2001).

1.2 Facteurs de risque

Il existe plusieurs facteurs de risque au CS : il s'agit de facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires, hormonaux et ceux liés à la reproduction, au mode de vie et aux habitudes alimentaires.

1.2.1 Histoire familiale et génétique

L'histoire familiale est associée au risque de développer le cancer du sein. Il a été observé qu'en cas d'antécédent familial de premier degré (mère, fille ou

sœur) avant la ménopause, le risque est 3 fois supérieur et reste inchangé en période post ménopause (Pharoah et coll., 1997). Le CS à prédisposition génétique héritée concerne 5 à 9 % des cas. La descendance familiale a 50% de risque d'être porteuse et l'expression du gène *BRCA1/ BRCA2* est de 80%. Un sujet porteur a donc 80% de risque de développer un CS au cours de sa vie (Ford et coll., 1998). Le gène *BRCA1* est également associé à un risque accru de développer un cancer des ovaires (Antoniou et coll., 2005). Le gène *BRCA2* est moins fréquemment associé aux cancers des ovaires mais plus souvent avec celui du pancréas et de la prostate. La proportion des cancers du sein héréditaires causés par le *BRCA1* et le *BRCA2* varie de 30% à 84% (Antoniou et coll., 2005). Les autres gènes identifiés *TP53* et *PTEN* ne sont responsables que de très rares prédispositions génétiques, sont le syndrome de Li-Fraumeni et de la maladie Cowden (Edlich et coll., 2005).

Le fait de partager un ou le même environnement, le même style de vie et un patrimoine génétique commun, ajouté à l'instabilité génomique en rapport avec les mutations, pourrait expliquer en partie le risque accru de CS associé à l'agrégation familiale et aux mutations génétiques.

1.2.2 Exposition aux radiations ionisantes

Le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations (Key et coll., 2001). L'exposition aux radiations altère l'ADN et ses constituants. L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un CS dans les années ultérieures (Tokunaga et coll., 1987). Le risque est plus élevé chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans à une radiation de 1 Gy (Boice, 1996). Le risque de ce cancer est similaire pour une exposition unique ou pour des expositions multiples à intensité totale ou égale (Little et coll., 1999). Récemment une étude cas-témoins (326 cas et 413 témoins) menée en Israël, a indiqué qu'une exposition aux radiations ionisantes augmente

de façon importante le risque de CS (OR : 5,3; IC_{95%} :2,4-14,1) (Shaham et coll., 2006).

1.2.3 Facteurs socio-démographiques

1.2.3.1 Âge

Le CS est rare chez les femmes de moins de 30 ans et le risque augmente entre 50 et 75 ans (Nkondjock et Ghadirian, 2005). Il a été démontré que le dépistage mammographique chez les femmes de 50 à 69 ans réduisait le taux de mortalité par CS dans une proportion pouvant aller jusqu'à 40 % (Gaudette et coll., 1996).

1.2.3.2 Sexe

Le CS est quasi exclusif aux femmes, car chez les hommes, seulement 1 sur 100 en est atteint (Giordano et coll., 2005). L'évolution potentielle du CS masculin, indique une augmentation de 1.1% par année (American Cancer Society, 2005). En 2006, la Société américaine de cancer estimait 1 760 hommes diagnostiqués d'un CS. Les chercheurs ont analysé la base de données épidémiologiques et celles de la surveillance de l'institut national de Cancer (SCOMBRES); ils ont observé que l'incidence de CS masculin a augmenté de 26% entre 1973 et 1998 (Nahleh et coll., 2006). L'âge moyen au diagnostic est de 68 ans pour les hommes comparé à 63 ans pour des femmes (Giordano et coll., 2002). La maladie a été rapportée chez les hommes âgés entre 45 ans et 93 ans (Ewertz et coll., 1989). Chez les hommes atteints, 40% présentent l'étape III ou IV de la maladie (Samuelson, 2006; Giordano et coll., 2005). À la différence de la mortalité (en baisse) par CS chez la femme, les taux de mortalité observés chez les hommes n'ont pas diminué depuis 1975 (Nahleh, 2006).

Une étude chez les personnes âgées a suggéré que les patients classifiés dans les étapes I et II ont un moins bon pronostic lorsque comparé à celui du CS féminin (Nahleh et coll., 2007). Cette différence peut être attribuée aux variations biologiques intrinsèques de la tumeur. En outre, cette étude, révélait que le traitement par tamoxifène n'était pas aussi efficace chez les hommes. Il a été suggéré que le récepteur d'estrogènes chez l'homme n'avait pas la même fonction que chez la femme (Weber-Chappuis et coll., 1996).

Dans l'étude de Nahleh et coll. (2007), on a détecté des différences ethniques entre le CS masculin et féminin où le taux d'incidence de la maladie apparaît plus élevé chez la population noire masculine. L'observation inverse fut mise en évidence chez la population blanche.

1.2.3.3 Statut socio-économique

Le statut socio-économique (SSE) se mesure à l'aide de plusieurs indicateurs. Ces indicateurs sont fondés sur les variables de revenu, d'emploi et d'éducation (Liberatos et coll., 1988; Baquet et coll., 2000).

Une étude menée à Montréal de 1986 à 1997, a suggéré que la mortalité par CS varie en fonction du revenu et que le risque de mortalité augmente avec un revenu plus faible (Direction de santé publique de Montréal, 1999). Une étude du National Health and Nutrition Examination Survey, a détecté l'existence d'une association positive entre le niveau d'instruction et le CS chez les femmes post-ménopausées (Heck et coll., 1997). En utilisant les données du 'East Anglian Cancer Registry', Kaffashian et coll. (2003), ont trouvé un taux élevé de décès de CS chez les femmes appartenant à une classe sociale défavorisée. À l'opposé, Robert et coll. (2004), ont trouvé que le risque était plus élevé chez les femmes ayant un SSE élevé et habitant les régions urbaines.

Le SSE semble relié à la fois positivement au risque de CS (Yost et coll., 2001) et inversement au risque de mortalité des suites de cette maladie (Kaffashian et coll., 2003).

1.2.4 Facteurs cliniques

1.2.4.1 Maladies bénignes du sein

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de CS. Entre 1967 et 1991, Hartman et coll. (2005), ont suivi plus de 9 000 femmes atteintes de pathologies bénignes du sein. Ces pathologies se décrivaient environ : 67 % lésions non prolifératives (constituées de cellules qui se divisent très lentement), 30 % lésions prolifératives (constituées des cellules se divisant rapidement) et 4 % lésions atypiques (constituées de cellules anormales se divisant rapidement). Au terme des 15 années de suivi, 707 sujets ont développé un CS. En comparaison à la population générale, la présence de ces lésions augmente le risque de ce cancer. Ce risque n'est augmenté que de 27 % pour les lésions non prolifératives, mais de 88 % pour les lésions prolifératives et environ trois fois plus pour les lésions atypiques (Hartman et coll., 2005). Par contre, les lésions bénignes prolifératives, comprenant essentiellement la maladie fibrokystique et la fibroadénome, sont associées à un risque accru de CS. Ce risque peut varier de 2 à 4 fois, en comparaison aux femmes qui ne souffrent pas de maladies bénignes du sein (Key et coll., 2001).

1.2.4.2 Densité mammographique

Le risque de CS augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie. Le risque est multiplié de deux à six fois chez les femmes ayant des seins denses tels que caractérisés lors d'une mammographie (Boyd et coll., 1998). Une étude cas-témoins a suggéré que la densité mammaire était similaire chez les porteurs comme chez les non porteurs de mutations *BRCA*.

Cependant, chez les porteurs de mutations *BRCA*, une densité mammaire élevée était associée à un risque accru de CS (Mitchell et coll., 2006).

1.2.5 Facteurs hormonaux et ceux liés à la reproduction

Des facteurs associés à l'âge aux premières menstruations et à la prise de contraceptifs oraux ont été investigués et seront mis en évidence dans les sections suivantes.

1.2.5.1 Âge précoce aux premières menstruations

L'apparition des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de CS (WCRF/ AICR, 1997). L'explication biologique de cette association s'explique à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Le taux d'œstrogènes augmente après la période de menstruation chez les jeunes femmes ayant une menstruation précoce (Key et coll., 2001). Récemment, les chercheurs d'une étude cas-témoins portant sur 1 311 cas et 1 311 témoins porteuses de mutations de *BRCA1* et *BRCA2* ont observé qu'il y avait une diminution de risque de CS dans le groupe porteur de mutation *BRCA1*. Cette diminution de risque était observée chez les jeunes femmes qui avaient leurs menstruations entre 14 et 15 ans en comparaison à celles qui avaient leurs menstruations avant l'âge de 12 ans, (OR= 0,46; IC_{95%}: 0,30-0,69). Ce résultat n'a pas été observé chez les femmes qui présentaient une mutation de *BRCA2* (p= 0,49) (Kotsopoulos et coll., 2005).

1.2.5.2 Contraceptifs oraux

Le risque de CS augmente d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Ce risque augmente notamment en fonction d'une prise de contraceptif oraux à un âge avancé (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC), 1996). Par ailleurs, une méta-

analyse basée sur 34 études cas-témoins a également révélé une augmentation de risque de ce cancer chez les femmes préménopausées (OR= 1,19; CI_{95%}: 1,09-1,29) (Kahlenborn et coll., 2006).

Le risque de CS était aussi étudié en considérant la durée d'utilisation de contraceptifs oraux. En étudiant un groupe de porteuses des mutations *BRCA1* et *BRCA2*, Haile et coll. (2006), n'ont observé aucune association significative entre la prise de contraceptifs oraux pendant 12 mois. Le risque de CS chez les porteuses de mutation *BRCA1* était; OR=0,77; (CI_{95%}: 0,53-1,12) et *BRCA2* OR=1,62; (CI_{95%}: 0,90-2,92). Cependant, chez ces dernières, un risque accru significatif était observé lorsque ces porteuses avaient pris des contraceptifs oraux pendant au moins cinq ans (OR=2,06 ; CI_{95%}: 1,08-3,94). Enfin, rien ne démontre que l'utilisation des contraceptifs oraux pendant au moins une année est associée au risque de CS chez des femmes présentant une susceptibilité héréditaire due à une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* avant l'âge de 50 ans (Haile et coll., 2006).

1.2.5.3 Âge précoce à la première grossesse et multiparité

Chez les femmes dont la première grossesse a eu lieu à 35 ans, le risque de CS est de 1,5 fois supérieur par rapport à celles ayant une grossesse à 20 ans. Il est de 1,2 fois supérieur par rapport à une nulliparité. Une grossesse avant l'âge de 20 ans diminue de 50 % le risque de CS par rapport à une nullipare (Layde et coll., 1989). Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent un risque réduit d'environ 30%, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements (Hinkula et coll., 2001). Il semble que les changements induits dans les glandes mammaires par la grossesse provoquent une différenciation accélérée du tissu du sein et une prolifération rapide de l'épithélium (Russo et coll., 2005). Les changements initiés au cours de la première grossesse seraient accentués par chacune des grossesses futures.

Par ailleurs, le développement du CS serait relié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales du sein, et inversement au degré de différenciation (Russo et coll., 2005). L'étude de Jerry (2007) suggère que la parité chez la femme est effectivement un facteur protecteur de CS. De plus, le même effet protecteur a été démontré chez les femmes porteuses de mutations de BRCA (Antoniou et coll., 2006).

1.2.5.4 Allaitement

L'allaitement réduit le risque de cancer invasif du sein même chez les patientes porteuses de la mutation *BRCA1*, particulièrement s'il est prolongé. Différents mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans cette réduction de risque : diminution du nombre des cycles ovulatoires, différenciation cellulaire de l'épithélium mammaire pendant la lactation et excrétion d'agents carcinogènes par le lait (Freund et coll., 2005).

En 2004, Jernström et coll., ont mené une étude cas-témoins chez les femmes porteuses des mutations *BRCA1* et *BRCA2*. Cette étude portait sur 965 patientes dont 685 porteuses de mutation *BRCA1* et 280 porteuses de mutation *BRCA2*. Chez les patientes porteuses de mutation *BRCA1*, la durée moyenne d'allaitement était significativement plus courte chez les femmes atteintes de CS en comparaison aux femmes non atteintes (6,0 versus 8,7 mois). Toujours chez les femmes porteuses de mutation *BRCA1*, celles qui ont allaité leur(s) enfant(s) pendant plus d'un an ont une diminution de 45 % du risque de développer un CS par rapport à celles qui n'ont jamais allaité (OR = 0,55; IC₉₅ % 0,38–0,80). Parmi les patientes porteuses d'une mutation *BRCA2*, l'allaitement n'était pas associé à une réduction significative du risque de CS.

Pour chaque mois additionnel d'allaitement, le risque de CS diminue de 2 % ($p < 0,001$). Une diminution significative du risque de CS de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois (CGHFBC, 2002).

1.2.5.5 Ménopause tardive

La ménopause survient en moyenne vers 50 ans. Les femmes ménopausées à 55 ans ont deux fois plus de risque par rapport aux femmes ménopausées avant 45 ans. Cette association entre l'âge et le risque de CS est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement ou chirurgicalement (oophorectomie bilatérale) (CGHFBC, 1997). La ménopause tardive augmente le risque de CS en raison d'une production prolongée des hormones ovariennes. En 2006, une revue de la littérature a révélé une augmentation du risque de CS suite à une ménopause tardive, en se basant sur les publications provenant des 5 dernières années (Suzuki et coll., 2006).

1.2.5.6 Traitement hormonal substitutif (THS)

Le risque augmente de 30% avec l'usage du THS pendant plus de 5 ans chez les post-ménopausées (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (WGWHII), 2002). Cependant, le risque attribuable, c'est à dire l'effet réel du THS, diminue dès l'arrêt. Il semble que le THS influence le risque de CS en retardant la ménopause (CGHFBC, 1997).

1.2.6 Facteurs liés au mode de vie

1.2.6.1 Tabac

Les évidences portant sur l'association entre le tabac et le risque de CS sont contradictoires. Selon une revue de littérature menée par Nkondjock et Ghadirian (2004), certaines études rapportent un risque accru, d'autres aucun risque, alors que quelques-unes rapportent l'effet protecteur du tabac. Le tabagisme passif semble être associé à un risque accru d'environ 60%; ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause (Johnson et coll.,

2000). Brunet et coll. (1998) ont rapporté que chez les porteuses de mutations sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, il y a un risque réduit de 54% parmi celles qui fument au moins deux cigarettes par semaine, comparativement aux femmes porteuses de mutations qui n'ont jamais fumé.

Une méta-analyse des études réalisées entre 1984 et 2001, a relevé que le tabagisme est un faible facteur de risque avant la ménopause (RR : 1,21; IC_{95%} :1,08-1,36). Chez les femmes qui commencent à fumer en bas âge, le RR est de 1,14 (IC_{95%} :1,06-1,23) (Khuder et coll., 2001). Par contre, une autre étude de Ghadirian et coll. (2004), n'a rapporté aucune association entre le tabac et le CS chez les Canadiennes-françaises porteuses de mutations de *BRCA*. Récemment une étude cas-témoins menée en Angleterre (639 cas et 640 témoins) a aussi démontré une absence d'association entre le tabagisme actif, ainsi que le tabagisme passif (Rodam et coll., 2007).

Contrairement à l'étude de Rodam et coll. (2007), l'étude de Kruk, (2007) avec 858 cas et 1 085 témoins, a révélé une augmentation de risque de CS suite à une consommation de 10 cigarettes ou plus par jour chez les pré-ménopausées (OR : 2,55; IC_{95%} :1,81-3,60) et chez les post-ménopausées (OR: 1,78; IC_{95%} :1,33-2,37). Similairement, les chercheurs d'une autre récente étude cas-témoins, ont aussi observé une augmentation de risque chez les porteuses de mutations de *BRCA1* (OR : 2,30; IC_{95%}: 1,60-3,50) et *BRCA2* (OR: 2,60; IC_{95%}: 1,80-3,90) (Breast Cancer Family Registry, 2007).

La nicotine est le composant principal qui crée une dépendance au tabac. Les substances néfastes présentes dans la fumée de tabac et leurs produits de décomposition se retrouvent dans l'urine et le système sanguin tant chez les fumeurs actifs que chez les fumeurs passifs. Dans le corps, les substances cancérigènes peuvent s'associer à des protéines du sang et à l'ADN, et générer ainsi des mutations de gènes et des anomalies des chromosomes. L'effet néfaste de la fumée de cigarette pourrait s'expliquer du fait qu'elle contient des composés

chimiques qui pourraient endommager l'ADN. Fumer peut également provoquer des changements dans le métabolisme des cellules ou des tissus, ce qui entraîne des changements dans la façon dont les substances étrangères sont décomposées par le corps (Breast Cancer Family Registry, 2007). Une étude chez le rat suggère que la fumée de cigarette est cancérigène (Hecht, 2002).

1.2.6.2 Café

Le café pourrait être associé à un risque significativement réduit de 69% de CS chez les femmes présentant des mutations de BRCA, qui consomment au moins six tasses de café par jour (Nkondjock et coll., 2006). La diminution de risque du CS existe aussi chez les femmes pré-ménopausées mais pas chez celles post-ménopausées (Baker et coll., 2006). D'autre part, une récente étude de cohorte avec 85 987 sujets et 22 ans de suivi n'a trouvé aucune association entre le risque de CS et une consommation d'au moins quatre tasses de café ou de thé par jour (Ganmaa et coll., 2008).

Des diterpènes présent dans le café, soit des hydrocarbures présent notamment dans la résine, ont un effet anticancérigène. Le café est également riche en phytoestrogènes; leur structure semblable aux œstrogènes leur permet de se fixer aux récepteurs des œstrogènes et de limiter l'influence de cette hormone. L'acide chlorogénique présent dans le café est un antioxydant qui diminue la concentration de glucose dans le sang et augmente la sensibilité à l'insuline (Shearer et coll., 2003). Ce constat pourrait expliquer l'effet bénéfique puisqu'il est reconnu que la résistance à l'insuline est un facteur de risque du CS (Renehan et coll., 2008). Finalement, l'acide caféique réprimerait l'hyperméthylation de l'ADN. La méthylation de l'ADN inhibe l'expression de certains gènes, dont ceux qui encodent des protéines antitumorales, et elle est une caractéristique des cellules cancéreuses (Nkondjock et coll., 2006).

1.2.6.3 Alcool

L'alcool constitue le seul aliment établi de risque de CS. Plusieurs études épidémiologiques rapportent une élévation du risque relatif (RR) de CS chez les consommatrices d'alcool, que ce soit avant ou après la ménopause. Il semble que le risque augmente avec la consommation journalière d'alcool, peu importe le type de boisson alcoolique consommée (Ellison et coll., 2001). Selon une méta-analyse regroupant 53 études épidémiologiques, le risque augmentait significativement de 7% pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolisée par jour (CGHFBC, 2002). Une étude de cohorte avec 274 688 sujets âgées de 35-75 ans, participant à l'étude 'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC)', durant six ans, a suggéré qu'une prise de 10 g d'alcool par jour augmentait le risque de CS de 0,3% (Tjonneland et coll., 2007).

Les résultats d'une étude chez les animaux indiquent que l'alcool peut agir comme un cocarcinogène (une substance qui potentialise les effets des autres cancérigènes tels que le tabac et certains virus cancérigènes) en stimulant la conversion des métabolites inactifs en ceux qui sont actifs et qui peuvent endommager l'ADN, en inhibant la détoxification des carcinogènes, ou en affaiblissant l'élimination des carcinogènes hépatiques (Singletary et coll., 2001). L'alcool et son métabolite d'acétaldéhyde peuvent aussi inhiber la réparation d'ADN endommagé, provoqué par les carcinogènes (Castro et coll., 2006).

1.2.6.4 Obésité et prise de poids

Plus de cent études ont examiné l'association entre la prise de poids, l'obésité et l'IMC avec l'incidence du CS (Friedenreich, 2001).

Chez la femme ménopausée, l'obésité et la prise de poids sont des facteurs associés à une augmentation du risque de CS de l'ordre de 30% à 50%. Ceci pourrait être dû à l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre, car le tissu adipeux est une source importante d'œstrogènes (Key et coll., 2001). Lahman et coll. (2004), ont observé une augmentation significative du risque (30% supérieur) chez les femmes ménopausées obèses (IMC > 30). Par contre, l'obésité a été associée à une diminution du risque de CS avant la ménopause, en raison de l'augmentation des cycles anovulatoires, menant à une diminution des taux d'œstrogènes circulants (Mc Tiernan, 2003).

Il a été démontré qu'il y a 60% plus de risque de CS chez les femmes post-ménopausées qui ont pris du poids ou qui sont obèses et qui n'ont jamais suivie le THS (Huang et coll., 1997). Dans une autre étude de cohorte, les chercheurs ont observé que les femmes avec un gain de poids important ayant un antécédent familial de CS présente un risque accru de développer ce cancer comparativement à celles qui ont un gain de poids important mais sans histoire familiale de CS (Friedenreich, 2001). Récemment, une autre étude cas-témoins, avec 475 cas ayant une histoire familiale de CS et 312 témoins provenant de la population à risque, âgées de 20 à 60 ans, a révélé qu'un gain de poids entre 20 et 40 ans augmentait le risque de CS. De plus, celles ayant un tour de taille de > 0,85m, avaient une augmentation de risque de CS de 42 % (p= 0,044) (Harvie et coll., 2007).

Un gain de poids de plus de 20 kg après l'âge de 18 ans était associé de façon importante à un grand risque de CS (OR: 2,41; IC_{95%}: 1,45-4,03) indépendamment du statut de la ménopause (Wenten et coll., 2002).

1.2.6.5 Activité physique

Récemment, les chercheurs d'une méta-analyse comptant 19 études cas-témoins et 4 études de cohorte sur la relation entre l'activité physique et le CS, ont

observé une réduction du risque de l'ordre de 20% (RR :0,81; IC_{95%} :0,73-0,89) (Lagerros et coll., 2004). Il s'agissait de l'activité physique pratiquée à l'adolescence et par les jeunes adultes (12-24 ans). Lahmann et coll. (2007) ont trouvé des évidences convaincantes d'une diminution du risque du CS suite à une activité physique. Cette étude de cohorte portait sur 218 169 femmes pré-ménopausées et post-ménopausées, âgées de 20 à 80 ans et suivies durant six ans. Les résultats ont démontré que même en faisant le ménage, le risque de CS diminuait significativement de 19 % (p= 0,001) chez les femmes post-ménopausées et de 29% (p= 0,003) chez les femmes préménopausées. Par ailleurs, les activités professionnelles et récréationnelles n'ont pas été significativement reliées au risque de CS chez les femmes prémenopausées et post-menopausées.

L'activité physique pourrait exercer une influence sur le risque du CS parce qu'elle permet de diminuer la production d'œstrogènes et maintenir l'équilibre énergétique (Friedenreich et coll., 2001). Une activité physique intense augmente l'âge d'apparition des premières règles, l'anovulation et le nombre de cycles menstruels irréguliers. Par conséquent, elle diminue l'exposition générale aux œstrogènes endogènes (Verkasalo et coll., 2001). L'activité physique influence également le risque de CS en diminuant la prise de poids, en particulier après la ménopause. L'activité physique modérée (30 à 60 minutes ou au moins 4 fois par semaines) diminue le risque de CS d'environ 35%, en particulier chez les femmes ménopausées (WCRF/AICR, 1997).

1.2.7 Facteurs liés aux habitudes alimentaires

1.2.7.1 Fruits et légumes

L'association entre la consommation de fruits et légumes a fait l'objet de plusieurs travaux (Malin et coll., 2003). Une étude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC) englobant près de 520 000 femmes de dix pays

d'Europe n'a révélé aucun effet protecteur au CS de la consommation de fruits et de légumes (van Gils et coll., 2005). Une méta-analyse se basant sur huit études de cohorte représentant 351 825 femmes (dont 7 377 atteintes de CS), a révélé qu'il n'y avait aucune association entre la consommation des fruits et des légumes et le risque de CS (Smith-Warner et coll., 2001).

Par contre, une autre méta-analyse fondée sur 16 études cas-témoins et 3 études de cohorte a estimé une diminution significative du risque de 25% de cancer (RR : 0,75; IC_{95%} :0,66-0,85) avec une forte consommation versus une faible consommation de légumes et 6% de diminution de risque (RR : 0,94; IC_{95%}: 0,79-1,11) selon une forte consommation versus une faible consommation de fruits (Gandini et coll., 2002). Une autre étude cas-témoins menée dans l'état de New York a constaté que la consommation de fruits et de légumes diminuait significativement le risque de CS (OR : 0,65; IC_{95%}: 0,3-0,7) (Freudenheim et coll., 1996).

Plusieurs mécanismes biologiques pourraient expliquer l'effet protecteur des fruits et légumes. L'indole-3-carbinol (I3C) et le di-indolylméthane (DIM), des phytonutriments qui ne sont ni des vitamines, ni des minéraux, mais se trouvent naturellement dans les aliments du règne végétal et sont reconnus comme des puissants antioxydants, sont abondants dans les légumes crucifères comme le brocoli, le chou, le chou-fleur et les choux de Bruxelles. Ils auraient la propriété de modifier le métabolisme d'œstrogènes et ainsi, de réduire le risque de CS (Bradlow, 1999). En effet, selon plusieurs études prospectives de cohorte et cas-témoins, l'I3C augmente le ratio 2/16 α -hydroxyoestrone (2/16 α -OHE), deux métabolites de l'œstradiol associés à un risque réduit de CS chez les femmes (Fowke, 2003; Muti, 2000). Les protéines végétales ou les fibres sont aussi reconnues comme agents protecteurs du CS (Wallstrom et coll., 2000). Les fibres lient les acides biliaires et augmentent les excréments, ce qui est susceptible de diluer les cancérigènes (WCRF/AICR, 1997).

Toutefois, bon nombre d'études épidémiologiques sur la consommation de fruits et de légumes sur le risque de CS sont contradictoires. Ces études épidémiologiques étaient menées dans la population homogène et caractérisée par une habitude alimentaire identique. Selon Day et coll. (2001), des études différentes devraient être menées dans différentes populations avec des habitudes alimentaires variées, afin de minimiser les erreurs d'associations entre la diète et la maladie.

1.2.7.2 Produits laitiers

Les résultats d'une large étude de cohorte suggèrent une diminution du risque de CS (RR : 0,68; IC_{95%}: 0,55-0,86), chez les femmes préménopausées consommant des produits laitiers faibles en matière grasse (>1 portion/jour). Cependant, aucune association n'était observée après la ménopause (Shin et coll., 2002). En outre, lorsque combinée à une consommation d'aliments riches en calories, une consommation élevée en produits laitiers riches en matières grasses peut augmenter le risque de CS (WCRF, 1997). Selon la revue de littérature de Moorman et coll., (2004), le fait de consommer des produits laitiers venant du lait entier riche en acides gras saturés peut augmenter le risque de CS. De plus, les produits laitiers peuvent contenir des contaminants tel que les pesticides qui ont des effets carcinogènes, et le facteur de croissance insolinomimétique de type 1 (FCI1) qui est connu pour augmenter le développement des cellules cancéreuses. Pourtant aucune association significative ne fut trouvée entre les produits laitiers et le CS (Moorman et coll., 2004).

D'autre part, une consommation élevée en calcium, vitamine D, en acide linoléique, ruménique et vaccénique dans les produits laitiers peut avoir un effet protecteur sur le CS (Shin et coll., 2002). La vitamine D a un effet antiprolifératif et est nécessaire à l'absorption et au métabolisme du calcium. Le calcium peut diminuer la prolifération des cellules dans les tissus tumoraux (Shin et coll., 2002). Berubé et coll., (2005) ont démontré qu'il y avait une réduction de 8,5%

($p= 0,004$) de la densité mammaire avant la ménopause, suite à une consommation de 400 UI de vitamine D et 1 000 mg de calcium. Ce facteur est actuellement considéré comme un indicateur du risque de développer un CS: plus la densité mammaire est élevée, plus le risque de développer un CS est élevé (Bérubé et coll., 2005). Ces résultats ne sont pas observés chez les femmes après la ménopause.

Une méta-analyse portant sur les données provenant de plus de 40 études cas-témoins et de 12 études de cohorte suggère qu'une association non-significative entre la consommation de produits laitiers et le risque de CS (Parodi, 2005). D'autres recherches, qui proposent des théories entourant l'association entre la consommation de produits laitiers et le risque de CS par l'intermédiaire des matières grasses, le facteur de croissance-1 (IGF-1) d'insuline, l'hormone de croissance (GH) et les oestrogènes, ont été également examinées; aucune association n'a été établie entre ces paramètres et le CS. Bien que les oestrogènes et l'axe GH/IGF-1 jouent un rôle critique dans le développement de la glande mammaire et du CS, l'explication du mécanisme biologique demeure complexe. Néanmoins, la consommation quotidienne de ces facteurs provenant de la consommation de produits laitiers est trop faible en comparaison aux sécrétions endogènes quotidiennes pour pouvoir exercer un effet physiologique. Le calcium et la vitamine D jouent un rôle important dans le règlement de la croissance cellulaire. En outre, la vitamine D, par sa forme active 1,25-dihydroxy vitamine D3 (1,25(OH)2D3), est essentielle pour l'homéostasie et l'absorption du calcium dans les cellules (Lipkin et coll., 1999; Lowe et coll., 2003).

Des études chez des animaux suggèrent que le calcium alimentaire et la vitamine D diminuent l'hyperprolifération et l'hyperplasie des cellules épithéliales mammaires (Lipkin et coll., 1999). Il y a plusieurs mécanismes pouvant expliquer l'action antiproliférative du calcium. Par exemple, le calcium peut neutraliser les acides gras et les acides de bile mutagéniques. Ces acides peuvent rapidement passer de l'intestin au sein où ils peuvent affecter les

récepteurs d'œstrogènes (Ers) et induire la protéine d'œstrogènes qui est semblable à l'estradiol (Javitt et coll., 1994).

Une alimentation fournissant des acides gras ruméniques, vaccéniques, butyriques, le calcium et la vitamine D du lait peuvent diminuer le risque de CS (Parodi, 2005). L'acide ruménique (AR) est l'isomère naturel de l'acide linoléique conjugué et la matière grasse du lait est sa source naturelle la plus riche. L'acide vaccénique (AV), les acides gras trans mono-insaturés (trans-AGMI) étant la principale source de la matière grasse du lait, peut être converti en AR chez l'animal et l'humain (Parodi, 2004). Dans les cellules épithéliales mammaires du rat normal, le AR a été observé d'empêcher la croissance des cellules et induire l'apoptose (Ip et coll., 2003). Aux concentrations physiologiques, AR, AV, et la matière grasse du lait diminuent la croissance des cellules cancéreuses du sein (Miller et coll., 2003). L'action antitumorale du AR peut être atténuée par induction d'apoptose et l'inhibition de l'angiogenèse qui est associée au faible taux de sérum et aux niveaux glandulaires du facteur endothélial vasculaire de croissance et de son récepteur Flk-1 (Ip et coll., 2003; Masso-Welch et coll., 2004). Les acides gras à chaîne longue (AGCL) sont synthétisés par des bactéries du rumen, et l'iso- et l'antiiso-AGLC, en particulier ceux avec une longueur de chaîne de 13 à 17 atomes de carbone, se retrouvent dans la matière grasse du lait (Parodi, 2004). Yang et coll. (2000) ont démontré que l'acide 13 méthyltetradecanoïque (13-MTDA) provoque également la destruction des cellules cancéreuses du sein chez l'humain par induction rapide d'apoptose. Récemment, Wongtangtharn et coll. (2004) ont examiné l'activité antitumorale d'une série d'iso-AGLC dans deux variétés de cellules humaines de CS. Ils ont constaté que l'AGLC a légèrement empêché la synthèse d'acide gras et la carboxylase d'acétyl-CoA, en supprimant la déshydrogénase glucose-6-phosphate, le système principal de NADPH dans les cellules cancéreuses. Cette étude suggère que l'AGLC affaiblit la biosynthèse des acides gras en réduisant les précurseurs, en plus d'inhiber directement la synthèse d'acide gras.

L'acide butyrique, présent seulement dans la matière grasse du lait, est un agent anticancéreux efficace qui induit la différenciation et l'apoptose, ce qui empêche la prolifération cellulaire et l'angiogenèse. Dans la matière grasse du lait, le butyrate est estérifié comme triacylglycérol et un tiers de tous les triglycérides de la matière grasse du lait contient du butyrate. Bien que le butyrate ait une courte vie dans la circulation, sa concentration peut être augmentée lorsque présent en plus petits composés. En outre, en agissant en synergie avec d'autres agents anticancéreux alimentaires comme les vitamines A, D et le resveratrol, il réduit la concentration plasmatique de butyrate, lequel joue un rôle important pour moduler la croissance des cellules (Parodi, 2004). Deux études ont suggéré que le butyrate alimentaire diminue significativement le développement d'une tumeur mammaire induite chimiquement chez le rat (Wongtangtintharn et coll., 2004; Yanagi et coll., 1993; Belobrajdic et coll., 2000). Les résultats des études animales et *in vitro* réalisées dans les cellules humaines de CS indiquent que les protéines du lait, particulièrement celles liées au lactosérum, ont des propriétés anticarcinogènes (Parodi, 1998; Hakkak et coll., 2000).

La protéine de lactalbumine est une source riche en cystéine, laquelle est essentielle pour la synthèse du glutathion, un antioxydant efficace qui agit seul ou comme un agent de désintoxication, facilitant l'élimination des agents mutagènes, des carcinogènes, et tout autre substrat xenobiotique du corps (Parodi, 1998). En dépit des facteurs potentiellement protecteurs présents dans les produits laitiers, les études épidémiologiques ne suggèrent pas d'association significative entre la consommation des produits laitiers et le risque de CS.

Au-delà des défis communs à toute étude en épidémiologie nutritionnelle, il existe des difficultés spécifiques liées à l'évaluation des produits laitiers. L'hypothèse principale voulant que les produits laitiers réduisent le risque de CS se fonde sur leur contenu en vitamine D. Peu d'aliments contiennent des quantités naturelles significatives en vitamine D. La présence de la vitamine D dans les

produits laitiers est fréquemment due à la fortification (Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, 1999).

Bien que la fortification des produits laitiers, des céréales, et d'autres aliments soit une pratique commune, les différents produits fortifiés et la quantité de vitamine D ajoutée varient entre les pays (Nowson et coll., 2002). Ces constats suggèrent que les études menées dans des pays ayant des règlements et normes différents concernant la fortification en vitamine D ne sont pas vraiment comparables. Si la vitamine D influence le risque de CS, les comparaisons doivent tenir compte non seulement du produit laitier spécifique mais également du degré de fortification en vitamine D.

1.2.7.3 Viandes, volailles et poissons

Plusieurs études ont examiné le rapport entre la viande et le risque de CS, avec des résultats contradictoires. Dans une méta-analyse, sur 351 041 femmes, 7 379 ont été diagnostiqués avec le CS invasif, mais aucune association significative n'a été trouvée entre la consommation de la viande totale, de la viande rouge, de la viande blanche et le risque de ce cancer (Missmer et coll., 2002). En contraste à l'étude précédente, une étude de cas-témoins parmi les femmes Taiwanaises (250 cas et 219 témoins), a révélé une augmentation de risque de CS avec une prise de plus de 196 g de boeuf et de porc par semaine ; (OR: 1,9; IC_{95%} : 1,1-3,3) (Lee et coll., 2005).

De plus, une récente étude de cohorte fut menée par Taylor et coll.(2007), entre 1995 et 1998, portant sur 35 372 femmes en Angleterre, âgées entre 35 et 69 ans. Leur alimentation a été évaluée par un questionnaire de fréquence alimentaire (QFA) avec 217 aliments différents. Les effets significatifs ont été notés chez les femmes postménopausées pour la consommation de tous les types de viande, avec des associations significatives pour la viande totale, transformée et rouge. Avec une grande consommation de viande transformée, les résultats ont démontré un

risque plus élevé (OR: 1,64; IC_{95%} : 1,14-2,37), comparativement à une absence de consommation. Les femmes pré et postménopausées qui ont consommé plus de viande ont eu un risque plus élevé de CS.

La viande, y compris le foie, se compose non seulement de gras et des protéines, mais contient également des éléments nutritifs essentiels (vitamine A, vitamine B12) et des micronutriments pour lesquels elle est la source principale en raison des concentrations élevées ou d'une plus grande disponibilité biologique (folate, sélénium, zinc) (Biesalski, 2002). Des différences régionales ont été discernées non seulement sur le plan des composants de la viande mais également dans leur préparation. Dans les pays occidentaux, la viande est principalement préparée au barbecue, frite ou poêlée, tandis que dans les pays Asiatiques et les pays d'Afrique, elle est surtout bouillie ou cuite à la vapeur (el-Bayoumy, 1992). Pendant la friture, la concentration des hydrocarbures aromatiques polycycliques augmente nettement. Par conséquent, un bifteck de 200 g contient 10 µg du benzopyrène, tandis que seulement 0.006 µg de ce composé est retrouvé dans 200 g de bouillie de viande. En utilisant une série de photographies de couleur pour représenter le niveau de cuisson de la viande de 'saignant' à 'cuit à point', dans l'étude rétrospective chez les femmes de l'Iowa, le risque de développer le CS était plus élevé chez les femmes préférant leur viande bien cuite comparativement à celles favorisant la viande saignante (Zheng et coll., 1998). Les données récentes indiquent que les amines hétérocycliques des steaks bien cuits augmentent le risque de CS seulement en présence d'un polymorphisme génétique avec une haute activité du N-acétyltransférases (Krajinovic et coll., 2001) ou la suppression homozygote de gènes de S-transférases de glutathion (MI ou T1) (Zheng et coll., 2002).

Récemment, Cho et coll. (2006) ont étudié la consommation de viande rouge et le risque de CS parmi 90 659 femmes préménopausées. Pendant 12 ans de suivi, ils ont observé qu'une plus grande consommation de viande rouge a été fortement liée à un risque élevé de CS parmi celles qui étaient oestrogènes et

progestérone récepteur-positifs (ER⁺/PR⁺); toutefois ce n'était pas le cas chez celles qui étaient ER⁻ et PR⁻. Le RR pour le CS d'ER⁺/PR⁺ était 1,14 (IC_{95%}: 0,90-1,45) pour des femmes mangeant plus de 3 à 5 portions par semaine, comparées à celles mangeant 3 portions ou moins par semaine de viande rouge. Le RR était 1,42 (IC_{95%}: 1,06-1,90) pour plus de 5 portions par semaine, et 1,20 (IC_{95%} : 0,89-1,63) pour 1 à 1,5 ou moins de portion par jour. En conclusion, le RR était 1,97 (IC_{95%} : 1,35-2,88) pour plus de 1,5 portion par jour (p=0,001). Il n'y avait aucune association pour le CS d'ER⁻/PR⁻.

Plusieurs mécanismes biologiques peuvent expliquer l'association positive entre la consommation de viande rouge et le risque de CS chez les femmes ayant le récepteur d'hormone positif. Premièrement, les amines hétérocycliques sont estrogéniques et peuvent stimuler l'expression de gène ER-dépendante aussi bien que l'expression de PR in vitro (Lauber et coll., 2004; Qiu et coll., 2005). Les études chez des animaux ont démontré que les amines hétérocycliques augmentent le niveau de prolactine de sérum (Snyderwine, 1999). En second lieu, on se préoccupe du traitement hormonal exogène des bétails pour la promotion de leur croissance qui est interdit dans les pays Européens mais pas aux Etats-Unis (Andersson et coll., 1999; Stephany, 2001). Bien que les effets sur la santé à long terme des résidus d'hormone dans le boeuf n'aient pas été étudiés, théoriquement elles peuvent préférentiellement affecter des tumeurs de récepteur d'hormone positif (Andersson et coll., 1999). Troisièmement, la viande rouge qui est une source de fer hémique, une forme fortement disponible de fer et une source importante de fer stocké dans le corps (Carpenter et coll., 1992), s'est avérée augmentée la tumeur induite par l'induction d'œstrogènes (Wyllie et coll., 1998; Liehr et coll., 2001).

Les viandes, surtout celles qui sont salées, fumées et marinées, contiennent les agents cancérigènes, tels que les amines hétérocycliques, N-nitrosamines, et les hydrocarbures polycycliques qui peuvent augmenter le risque de CS (Wong et coll., 2005).

Concernant la consommation de la volaille, une méta-analyse de 5 études cas-témoins et de cohorte, n'a constaté aucune association (RR : 0,94; IC_{95%} : 0,78-1,13) entre le risque de cancer du sein et la consommation de volaille (Boyd et coll., 1993). Deux autres études de cohorte, suite à cette méta-analyse, ont confirmé ces résultats (Toniolo et coll., 1994; Tavani et Franceschi et coll., 1995). Pourtant, Delfinon et coll. (2000), qui ont mené une étude de cas-témoins (114 cas et 280 témoins), ont observé une diminution de risque de CS (OR=0,46 ; IC_{95%} : 0,24-0,90) en comparant le plus haut quartile contre le plus bas quartile de consommation de volaille (>53 versus <21 g/jour) (Delfino et coll., 2000). L'effet protecteur de la consommation de viande blanche reste inexplicé. Il se peut que la teneur en acides aminés de la viande blanche soutienne une meilleure fonction immunitaire, augmentant de ce fait la protection contre la tumeur à des niveaux plus élevés de consommation de la viande blanche. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer l'effet protecteur de la viande blanche.

Il y a un intérêt courant au sujet de la consommation de poisson et des acides gras oméga-3 en relation avec le CS. Les études in vitro chez l'animal ont démontré des effets inhibiteurs de l'acide gras oméga-3 sur le CS; par contre, les résultats provenant des études épidémiologiques, sont contradictoires en ce qui concerne l'association entre le cancer du sein et la consommation du poisson chez l'humain, (Engeset et coll., 2006). Une récente étude de 'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition' n'a pas trouvé d'association significative entre la consommation du poisson et le CS (HR : 1,01; IC_{95%}: 0,99-1,02 ; par 10g de poisson/jour) (Engeset et coll., 2006). Une étude cas-témoins a démontré un faible réduction de risque non significatif (OR : 0,88; IC_{95%} : 0,60-1,29), suite à une consommation $\geq 3,5$ portions/ semaine (Terry et coll., 2002).

Les évidences venant des études in vitro chez l'animal indiquent que les acides gras oméga-3, surtout les acides gras polyinsaturés tel que l'acide eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque présent dans les poissons gras, ainsi que dans les huiles de poisson peuvent avoir des effets anti-cancérogènes (Larsson

et coll., 2004). Les mécanismes qui expliquent ces effets anti-cancérigènes sont: les influences sur l'activité des facteurs de transcriptions, l'expression de gène, l'altération du métabolisme d'œstrogènes, l'augmentation ou la réduction des radicaux libres et le mécanisme impliqué dans la sensibilité à l'insuline et la fluidité des membranes (Larsson et coll., 2004).

1.2.7.4 Énergie totale

Des études expérimentales chez les souris ont fortement supporté l'effet protecteur de la restriction énergétique totale et la diminution de risque de CS (Albanes, 1987; Dirx et coll., 2003). Selon la revue de littérature faite par Welsh et coll. (1994), la restriction énergétique totale a constamment diminué l'occurrence des tumeurs mammaires, indépendamment de la consommation totale en matière grasse. Suite à l'ajustement de l'âge, l'IMC et l'activité physique, une récente étude cas-témoins chez les Canadiennes-françaises, les chercheurs ont observé une association positive entre le cancer du sein et la consommation de l'énergie totale (OR : 2,76; IC_{95%} : 1,10-7,02) (Nkondjock et coll., 2006). Contrairement à cette étude, Ghadirian et coll. (2004), ont révélé qu'il n'y avait pas d'association (RR : 1,14; p=0,43) entre la prise de l'énergie totale et le CS chez les Canadiennes-françaises.

Le mécanisme qui explique la diminution de risque de CS suite à une baisse de prise en énergie totale peut inclure d'autres facteurs que le retardement de la menstruation, car la diminution de risque a été démontrée dans l'incidence de plusieurs autres tumeurs (Boissonneault et coll., 1986).

1.2.7.5 Graisses totales

En 1982, le rapport de 'The National Academy of Sciences' (NAS) sur l'alimentation, nutrition et cancer concluait que le CS était associé à une alimentation en calorie élevée, l'association étant plus forte avec un régime riche

en graisses (NAS, 1982). Cette association est indirecte dans la mesure où le régime alimentaire influence le risque par son effet sur les hormones œstrogènes qui peuvent causer la prolifération mammaire (NAS, 1989).

Toutefois, la meilleure preuve que l'alimentation joue un rôle significatif dans l'étiologie du CS vient des études migratoires dans lesquelles les taux d'incidence et de mortalité sont déterminés à partir des flux migratoires des pays à faible risque vers les pays à risque élevé. Le risque de cancer du sein chez les Chinoises et les Japonaises qui ont migré vers les États Unis a augmenté de 80 % parmi celles qui ont vécu aux États Unis plus de 10 ans (Ziegler et coll., 1993). Cette observation peut s'expliquer par des changements évoluant vers des habitudes alimentaires plutôt américaines. Par ailleurs, les taux d'incidence de CS sont plus élevés dans les pays où le régime alimentaire est riche en graisses totales, comparativement aux pays moins développés où on consomme moins de matières grasses (Wynder et coll., 1994). Dans une méta-analyse de 12 études de cas-témoins, 4 ont trouvé une association positive (OR: 1,35; $p < 0,0001$) suite à une augmentation de 100g de graisse totale ingérée par jour; 6 n'ont pas trouvé d'association et 2 de ces études ont trouvé une association protectrice (Howe et coll., 1990). Par contre, une méta-analyse de 7 études de cohorte (Hunter et coll., 1996) menées sur 4 continents et une étude prospective aux États Unis, chez 88 795 femmes (Holmes et coll., 1999) n'ont pas constaté le lien entre le risque de CS et une consommation élevée en matière grasse.

Le gras total agirait par un mécanisme indirect sur le risque de CS. Par exemple, une diète riche en matières grasses peut causer une augmentation de prise de poids ou l'obésité qui peut entre autre augmenter le risque de CS après la ménopause (Caygill et coll., 1996).

1.2.7.6 Acides Gras

Les études épidémiologiques portant sur la relation entre les acides gras alimentaires et le risque de cancer, étudient souvent les acides gras saturés (AGS), monoinsaturés (AGMI), polyinsaturés (AGPI), acide linoléique et acides gras polyinsaturés n-3 à longue chaîne.

Dans l'ensemble, il est difficile de tirer une conclusion définitive entre la prise d'acide gras saturée et le risque de CS. Dans une étude prospective portant sur 26 291 sujets au Japon, Wakai et coll. (2005), n'a trouvé aucune association entre la consommation élevée d'acides gras saturés et le risque de CS. D'un autre côté, une méta-analyse de 12 études de cas-témoins a démontré un plus grand risque de CS postménopausé avec une consommation importante d'acides gras saturés, OR=1,57; ($p < 0,0001$) (Howe et coll., 1990). Plusieurs études ont examiné la relation entre les aliments riches en acides gras saturés, comme la viande et les produits laitiers et le CS (Franceschi et coll., 1995; Boyd et coll., 2003; Wu et coll., 1999; Howe et coll., 1990). Il se peut que les associations observées entre le CS et les gras saturés dans certaines études soient en fait un marqueur d'une évidente augmentation de risque avec une consommation élevée de viande. Plusieurs composés et mécanismes seraient l'action néfaste de constituants comme les graisses animales, qui augmentent la synthèse par le foie d'acides biliaires et de cholestérol, transformés en acides biliaires secondaires (cancérogènes) sous l'action des bactéries de la flore microbienne intestinale. Ces cancérogènes sont produits au cours du métabolisme, notamment des nitrates, d'agents cancérogènes N-nitrosés; ou encore lors de la cuisson à haute température (barbecue, grill, friture). Le polymorphisme génétique des enzymes de métabolisation des amines hétérocycliques explique la sensibilité différente aux composés pré-cancérogènes contenus dans la viande et les graisses brûlées.

Le risque de CS est deux ou trois fois plus important chez les femmes ayant les apports les plus élevés en AGMI par rapport aux femmes ayant les apports moins élevés (De Stefani et coll., 1998). Inversement, trois autres études suggèrent une association négative, c'est à dire un risque de CS diminué de 20 à 70% avec un

apport important en AGMI (Franceschi et coll., 1996; Landa et coll., 1994; Witte et coll., 1997). Il est à noter que les deux premières études ont été réalisées en Espagne (Landa et coll., 1994) et en Italie (Franceschi et coll., 1996) où l'huile d'olive est l'une des sources principales d'AGMI, tandis que la troisième a été réalisée conjointement aux États-Unis et au Canada où une grande partie des AGMI proviennent, des produits d'origine animale. Une étude en Grèce où la consommation d'huile d'olive est très importante, a aussi démontré qu'une consommation de plus d'une fois par jour diminuait significativement le risque de CS (OR=0.75; IC_{95%}: 0.57-0.98) (Trichopoulou et coll., 1995). Une étude française a trouvé une augmentation de risque non significative avec une consommation élevée d'huile d'olive et un excès de risque significatif de 70% pour un apport élevé en AGMI (Richardson et coll., 1991). Il est possible cependant que ces associations positives résultent d'un effet de confusion, non seulement par l'apport calorique total, mais aussi par le statut socio-économique, l'huile d'olive étant alors relativement coûteuse et donc surtout consommée par des femmes de statut socio-économique élevé qui sont plus à risque de développer le CS (Richardson et coll., 1991). Par contre, une méta-analyse (Smith-Warner et coll., 2001), portant sur 8 études de cohorte et comptant 7 329 cas de CS invasif, confirme l'absence d'association entre le CS et AGMI totaux.

En ce qui concerne les AGPI, des études ont rapporté que le risque de CS est diminué avec un apport élevé chez les femmes préménopausées (Witte et coll., 1997), postménopausées (Zaride et coll., 1991) ou sans distinction du statut ménopausique (Franceschi et coll., 1996). En ce qui concerne l'apport en acide linoléique conjugué (ALC), une étude de cas-témoins (Aro et coll., 2000) et une étude de cohorte (Voorrips et coll., 2002) basées sur les données de consommation alimentaire ont été publiées, la première trouvant un risque significativement diminué (OR: 0,3) et la seconde un risque augmenté avec une tendance significative (RR: 1,24).

Les résultats négatifs peuvent être liés à plusieurs aspects, par exemple, le taux de ALC apporté par l'alimentation actuellement est inférieur de la quantité efficace suggérée par les études expérimentales chez le rat. En effet, pour observer un effet avec ce modèle animal, il faut 6% de ALC dans les lipides du tissu adipeux, alors que chez la femme on observe en moyenne 0,3% (Burdge et coll., 2004).

1.2.7.7 Vitamines et Minéraux

Certaines études expérimentales ont démontré que les vitamines et les minéraux peuvent réduire le risque de CS. Cependant, les résultats des études épidémiologiques sont controversés (Moorman et coll., 2001).

Une étude cas-témoins a été menée en Caroline du nord aux États-Unis parmi les femmes de race noire et celles de race blanche. Il y avait peu d'évidence d'une association entre la supplémentation en vitamines et le CS parmi les femmes. Une faible association inverse était observée parmi les femmes de race blanche pour la prise de multi-vitamines (OR : 0,81; IC_{95%} : 0,59-1,12), vitamine C (OR: 0,78; IC_{95%} : 0,54-1,14) et vitamine E (OR: 0,75; IC_{95%} : 0,49-1,13). Parmi les femmes de race noires, il n'y avait aucune association entre les suppléments des vitamines et le CS (Moorman et coll., 2001). La différence des résultats entre les femmes de race blanche et celles de race noire n'était pas évidente, vu que leur consommation moyenne de fruits et légumes et de suppléments vitaminiques était similaires. Selon le 'Nurses' Health Study' (Zhang et coll., 1999), une consommation de au moins 5 portions de fruits et légumes riches en caroténoïdes (α carotène et β carotène) et en vitamines A et C, diminue modestement le risque (RR: 0,77; IC_{95%} : 0,58-1,02) de CS avant la ménopause. Celles qui ont une histoire familiale de CS représentaient une diminution de risque plus importante (RR: 0,29; IC_{95%} : 0,13-0,62) Contrairement à cette étude, le 'Nurses' Health Study II', aucune des vitamines ou des caroténoïdes n'était associée avec une diminution importante de risque de CS (Cho et coll., 2003). Une autre étude de

cas-témoins de Zhang et coll., (2003), chez les femmes qui avaient une concentration plasmatique de plus de 95,3 pmol/mL de vitamine B₆, a démontré une diminution non significative, de 30 % (p=0,09) de risque, tandis que celles qui avaient une concentration plasmatique de plus de 572,7 pg/mL de vitamine B₁₂ présentaient une diminution de risque significative (RR: 0,36; IC_{95%}: 0,15-0,86), et aucune association n'existait entre le risque de CS et l'homocystéine. La même étude a démontré qu'une forte association inverse (RR: 0,11; IC_{95%}: 0,02-0,59) existait parmi celles qui avaient une concentration plasmatique de plus de 14,0 ng/ml de folate et qui consommaient au moins 15 g d'alcool par jour (Zhang et coll., 2003).

D'autres études ont indiqué que les femmes ayant une faible consommation de folate, mais une consommation élevée d'alcool, ont un risque accru de CS que celles qui ne consomment pas l'alcool et qui consomment un niveau de folate suffisant (Sellers et coll., 2002).

L'alcool limite l'absorption, le transport, le métabolisme et le stockage des folates. Une déficience en folate est impliquée dans la carcinogenèse via la méthylation anormale d'ADN. Un taux de folate adéquat est important surtout chez celles qui ont un risque élevé de CS suite à leur grande consommation d'alcool (Zhang et coll., 2003).

Concernant la Vitamine A, C et E, leurs effets protecteurs contre le CS peuvent s'expliquer du fait qu'ils agissent comme anti-oxydants en protégeant l'ADN et les cellules membranaires des endommagements oxydatifs provenant des agents cancérigènes (Sato et coll., 2002).

1.2.7.8 Fibres alimentaires

Une diète riche en fibres alimentaires peut conférer des effets protecteurs contre le CS; en revanche, peu d'études épidémiologiques se sont intéressées à

cette association. L'étude de 'Nurses' Health study' (Willett et coll., 1992) n'a trouvé aucune association entre le cancer du sein et la consommation élevée de fibres. Par contre, une étude canadienne a rapporté une association protectrice (RR= 0,7; IC_{95%}: 0,5-1,0) entre les fibres alimentaires et le CS (Rohan et coll., 1993). Il est à noter que Rosenblatt et coll. (1999) qui ont mené une étude de cas-témoins (220 cas et 291 témoins) chez les hommes au États-Unis, n'ont trouvé aucune association entre la consommation de fibre et le CS (Rosenblatt et coll., 1999).

Récemment, une autre étude de cohorte a trouvé une baisse du risque de CS (RR= 0,58; IC_{95%}: 0,4-0,84) reliée à la consommation d'une diète riche en fibres (Mattisson et coll., 2004). Par ailleurs, les études menées en Occident ont mis en évidence une consommation faible en fibres (approximativement 5-20g/jour), comparativement à une consommation de 70-80g/ jour dans les régions rurales de la Chine (Chen et coll., 1990).

Plusieurs mécanismes biologiques reliés aux fibres alimentaires peuvent agir dans la prévention de CS. En effet, les fibres alimentaires peuvent réduire la réabsorption des œstrogènes qui sont excrétées via le système biliaire (Goldin et coll., 1982). Il a été démontré que le taux de sulfate d'œstrone dans le sérum était 36% plus faible suite à une consommation de diète riche en fibres et faible en gras, comparativement à une habitude alimentaire occidentale (Woods et coll., 1989). Les autres composantes bio-actives des aliments riches en fibres, comme les caroténoïdes et les isoflavones, peuvent également expliquer l'association épidémiologique entre les fibres alimentaires et le CS.

1.2.7.9 Les phytoestrogènes

Les phytoestrogènes peuvent agir comme des œstrogènes faibles et comme un antagoniste des œstrogènes, dépendamment du milieu hormonal de l'hôte. Un taux élevé de phytoestrogènes peut être en compétition avec les œstrogènes chez les femmes préménopausées et peut réduire le taux d'œstrogènes

dans les tissus concernés. D'un autre côté, les phytoestrogènes peuvent également augmenter l'activité des œstrogènes chez les femmes ayant un faible taux d'œstrogènes, par exemple, les femmes post-ménopausées (World Cancer Research Fund Panel, 1997). Selon les registres du 'National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results', les effets bénéfiques des phytoestrogènes sont en croissance alors que l'utilisation du traitement hormonal substitutif est en train de diminuer.

Le soja comprend des «phytoestrogènes». Ces derniers désignent un nombre très important de nutriments d'origine végétale agissant dans l'organisme de façon un peu semblable à des hormones naturelles que sont les œstrogènes (Roberts, 2001) dont l'appelant les 'phytoestrogènes'. Il existe deux grands groupes de phytoestrogènes : les isoflavones (IF) et les lignanes. Ce sont les isoflavones de soja qui sont les plus étudiées. Chaque aliment apporte une quantité d'isoflavones ou de lignanes qui lui est propre. Par ailleurs, les fèves de soja, le tofu et le miso sont des aliments qui apportent le plus d'isoflavones. L'alimentation traditionnelle des asiatiques repose, sur des produits dérivés du soja (tofu et soupe miso) (Greenstein et coll., 1996). Cependant, les Asiatiques nées en Amérique voient leur risque de cancer augmenter.

Deux études, dont une menée aux États-Unis chez des femmes non asiatiques (Horn-Ross, 2001) et l'autre à Shanghai (Dai, 2001) ont eu pour objectif principal de déterminer si la consommation de soja pouvait influencer le risque de CS. L'étude de Horn-Ross et coll., était une étude cas-témoins: 1 326 femmes avec CS (33 % d'Hispaniques, 31 % de noires américaines et 30% de caucasiennes) et 1 657 témoins avec répartition ethnique similaire. La prise de tofu au moins une fois par semaine n'a pas abouti à une réduction du risque de CS: OR=1,0; IC_{95%}: 0,8-1,3. Les résultats ne diffèrent ni par la race ni par le statut ménopausique. Dans cette étude, la quantité moyenne d'IF absorbée par jour était faible puisqu'elle est évaluée à 1,65 mg/j, soit 15 fois inférieures à celle des japonaises et à celle des chinoises de Shanghai.

La Shanghai Breast Cancer Study a réuni entre 1996 et 1998 tous les nouveaux cas de cancer des chinoises âgées de 25 à 64 ans vivant à Shanghai. Les femmes consommant au moins une fois par semaine du soja ont eu un risque de CS réduit de 22 % par rapport aux femmes prenant du soja moins souvent. Les femmes dont la consommation de soja se trouve dans le quartile le plus élevé ont un risque de CS réduit de 34% par rapport à celles dont la consommation de soja correspondant au quartile le plus faible (OR=0,66; IC_{95%}: 0,46-0,95). Le quartile le plus faible correspondant à moins de 2,6 g de protéines de soja (soit environ 12 mg d'IF) et le quartile le plus haut à au moins 19,87 g de protéines de soja (soit 79 mg d'IF/j). L'association inverse la plus forte a été retrouvée chez les femmes ayant eu une consommation régulière. Les constatations paradoxales fournies par ces deux études peuvent être dues à la très grande différence entre les quantités de protéines et d'IF de soja consommées par les américaines et par les chinoises.

Contrairement à ces études, des évidences récentes ont suggéré que certaines composantes de soya, soit le génistéine, peuvent promouvoir le développement de certaines tumeurs sensibles aux œstrogènes. Toutefois, d'autres études devraient être menées afin d'explorer si le soya aurait vraiment des effets protecteurs et néfastes (Jones et coll., 2002; Ju et coll., 2002).

1.3 Bilan des études rapportées dans la littérature

En résumé, cet état des connaissances montre que le CS est une pathologie avec une étiologie multifactorielle. La susceptibilité génétique et l'environnement jouent un rôle de premier plan interagissant dans l'étiologie du cancer du sein. Le mode de vie et l'alimentation semblent également exercer une importante influence. En effet, cette revue de la littérature suggère que les produits laitiers faibles en matières grasses, le poisson, l'AGMI, l'AGPI, la vitamine D, le calcium, les phytoestrogènes et l'activité physique peuvent diminuer le risque de CS. Cependant, l'alcool et la prise de poids semblent augmenter le risque CS.

Étant donné le manque d'études explorant la relation entre le mode de vie et les habitudes alimentaires avec le risque de CS chez les non porteuses de mutations de *BRCA*, il a paru pertinent de conduire une première étude cas-témoins chez les non-porteuses de mutations de *BRCA*.

CHAPITRE 2 OBJECTIFS ET HYPOTHÈSE

2.1 Objectifs

2.1.1 Objectif général

Cette recherche est entreprise pour examiner l'association entre le mode de vie et les habitudes alimentaires et le risque de CS, chez les Canadiennes-françaises non porteuses de mutations de *BRCA*.

2.1.2 Objectifs spécifiques

Le premier objectif spécifique est d'explorer les associations possibles entre le mode de vie et le risque de CS chez les Canadiennes-françaises, non-porteuses de mutations de *BRCA*. Les indicateurs du mode de vie seront l'obésité, la prise de poids, le tabac et l'activité physique.

Le deuxième objectif spécifique est d'examiner les associations possibles entre les habitudes alimentaires et le risque de CS chez ces sujets. Les habitudes alimentaires seront évaluées en fonction de la consommation des fruits et légumes, les produits laitiers, les viandes, l'apport en énergie totale, les graisses totales, les acides gras spécifiques, les vitamines A, C, D et E, le calcium, le café et l'alcool.

2.2 Hypothèse

À la lumière de la revue de littérature menée sur le mode de vie et l'alimentation associés au risque de CS, on note que la majorité des études ont porté sur la population générale et peu d'entre elles ont porté sur les femmes porteuses de mutations de *BRCA*. À notre connaissance, aucune étude n'a été menée sur le mode de vie et les habitudes alimentaires chez les femmes non

porteuses de mutations de *BRCA*. Par conséquent, nous émettons l'hypothèse selon laquelle :

Le mode de vie et les habitudes alimentaires jouent un rôle important dans l'étiologie de CS chez les Canadiennes-françaises non porteuses de mutations de *BRCA*.

CHAPITRE 3 MÉTHODOLOGIE

3.1 Devis de L'étude

Étant donnée que notre recherche est une étude rétrospective portant sur les facteurs de risque dans le développement de CS, pour réaliser cette étude, le devis de recherche utilisé était une étude **cas-témoins nichée dans la cohorte**.

3.2 Population et recrutement

3.2.1 Les Cas

Les Cas étaient celles pour qui un diagnostic de CS avait été posé à la biopsie et/ou chirurgie par les médecins spécialistes du Centre Hospitalier de L'université de Montréal (CHUM) et de La Chaire du Cancer de Sein de l'Université de Montréal (UdeM). Les critères d'inclusion des cas étaient : être d'origine Canadienne-française de tous âges, recrutées et interrogées par l'équipe de recherche du CHUM à Montréal entre 2004-2006, atteintes du CS primaire sans métastase et être non-porteuses de mutations de *BRCA*. La population Canadienne-française est celle née au Québec ayant un ou les deux parents de descendance française faisant partie des premiers colons établis au Canada.

Un prélèvement sanguin de 15 ml était alors effectué afin de déterminer la présence ou l'absence des 6 mutations *BRCA1* ou *BRCA2* incluse dans notre échantillon de recherche. Les cas étaient non-porteuses des six mutations de *BRCA1* ou *BRCA2*, les plus fréquemment retrouvés dans les familles des Canadiennes-françaises. Ces six mutations (*BRCA2 exon20 8765delAG*, *BRCA1 exon11 3875delGTCT*, *BRCA2 exon11 3398delAAAAG*, *BRCA1 exon11 2953delGTainsC*, *BRCA2 exon11 6085G> T*, *BRCA1 exon13 C4446T*) représentent environ 85% de toutes les mutations de gènes *BRCA* connues dans la population Canadienne-française.

Les critères d'exclusion pour les Cas étaient : être d'origine autre que Canadienne-française, incapable de répondre au questionnaire vu leur état de santé, porteuses de mutations de *BRCA* et exemptes de CS.

Nous avons approché 285 cas pour participer à l'étude. Les 285 cas ont été sélectionnés de la cohorte de 513 Canadiennes-françaises, de façon séquentielle jusqu'à ce que l'échantillon-cible a été atteint. Parmi les 285 participantes, deux femmes (0,7%) ont refusé de participer après avoir été contactées par téléphone ou après avoir reçu le questionnaire par la poste, trois femmes (1%) ont changé d'adresse et aucun contact n'a pu être établi avec elles au moment de la collecte des données. Enfin, 280 Cas ont été recrutés et ont complété les entrevues, pour un taux de réponse de 98%.

3.2.2 Les Témoins

Les témoins étaient sélectionnés en même temps que les cas. Les critères d'inclusion pour les témoins étaient: être d'origine Canadienne-française de tous âges, recrutées et interrogées par l'équipe de recherche du CHUM à Montréal entre 2004-2006, n'ayant aucun cancer, et être non-porteuses de mutations de *BRCA*. Les témoins étaient recrutés parmi les membres de la famille des cas (n=15) ou d'autres familles atteintes de CS (n=265). Les témoins étaient appariés aux cas qui ne provenaient pas de la même famille qu'elles. L'appariement a été réalisé par groupe d'âge (tranche de 10 ans). De plus, seulement 15 témoins (5,4%) étaient de la même famille que les cas, ce qui signifie qu'une corrélation entre les cas et les témoins dans les mêmes familles, influençant l'analyse des variables et l'interprétation des résultats était minime. Elles ont été invitées à fournir des échantillons sanguins afin de faire un dépistage des 6 mutations de *BRCA1* ou *BRCA2*. Les prélèvements et analyses furent effectués dans les mêmes hôpitaux que ceux des cas.

Les critères d'exclusion pour les témoins étaient : être d'origine autre que Canadienne-française, incapable de répondre au questionnaire vu leur état de santé, porteuses de mutations de *BRCA* et être déjà atteinte d'un cancer.

Quelque 300 Témoins ont été identifiés, dont 13 sujets (4%) n'ont pu être contactés, et 7 femmes (2%) ont refusé de participer après que l'étude leur avait été expliquée. Parmi ces 7 femmes, 4 avaient changé d'adresse, 2 n'étaient plus intéressées à participer à l'étude et 1 était trop malade pour participer, elle souffrait de l'arthrite. Au total, 280 Témoins ont été interrogés, ce qui a représenté 93% de taux de réponse.

3.3 Taille de l'échantillon

En se basant sur l'étude de Freudenheim et al. (1996), portant sur la consommation de fruits et des légumes et le risque de CS, un OR= 0,65 a été considéré comme significatif. Le $p_0 = 53\%$ car 53% des Québécoises consomment suffisamment de fruits et de légumes selon l'enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, menée en 2004 (Institut de la statistique du Québec, Direction Santé Québec, 2005). La taille d'échantillon est suffisamment grande pour maintenir la puissance statistique de l'étude en tenant compte du calcul de la taille d'échantillon suivant : $n = \frac{2pq (Z_\alpha + Z_\beta)^2}{(p_1 - p_0)^2}$
 $p_0 =$ proportion d'exposition; $Z_\alpha = 1,96$, $\alpha = 0,05$; $Z_\beta = 1,28$, $\beta = 0,2$; RR= risque relatif ou ratio de côte, $p_1 = p_0 \text{ RR} / [1 + p_0(\text{RR} - 1)]$; $p = p_1 + p_0 / 2$; $q = 1 - p$.

Suite à l'application de ces données dans la formule de la taille d'échantillon, le $n = 273$ par groupe.

3.4 Déroulement de l'étude

3.4.1 Questionnaire de Base

Les informations ont été colligées par un questionnaire de base complété par les sujets pendant une entrevue avec l'infirmière de recherche durant 15 à 20 minutes. Il a été développé, évalué et testé par l'Unité de recherche en épidémiologie du CHUM, Hôtel-Dieu. Il était administré de manière standardisée aux cas et aux témoins. Les informations recueillies par le questionnaire de base comprenaient : les caractéristiques socio-démographiques et corporelles (poids, taille, historique du poids), l'histoire de fécondité, la prise d'hormones pour l'infertilité et la ménopause, la date de diagnostic du cancer, l'histoire familiale de CS, l'histoire de maladies bénignes du sein et la consommation de tabac.

3.4.2 Questionnaire de fréquence alimentaire

Un questionnaire de fréquence alimentaire semi-quantitatif (QFA) développé par l'Institut National du Cancer du Canada (INCC) a été utilisé pour évaluer l'alimentation. Le QFA comprend des questions sur la fréquence de consommation de 164 aliments et 22 questions sur les vitamines, suppléments et produits naturels. Chaque aliment est composé d'un aliment simple (par exemple, pomme) ou d'un regroupement d'aliments faisant partie de la même catégorie (par exemple, des légumes verts feuillus). Les composantes des items étaient pondérées selon leur contribution à la diète de la population d'intérêt. La liste des aliments du QFA était dérivée lors des études précédentes menées à Toronto et a été adaptée au contexte alimentaire des Québécois (Jain et coll., 1982). Ce questionnaire a été testé et validé pour des macro- et micro-nutriments (Jain et coll., 1996; Shatenstein et coll., 1996), dans un échantillon de 95 hommes et 108 femmes tirées de la population générale à Toronto. Un journal alimentaire de sept jours consécutifs (JA) servait d'étalon d'or. Les corrélations moyennes (r de Pearson) entre le QFA et le JA étaient de 0,55 pour les macro-nutriments et de 0,48 pour les micro-nutriments chez les hommes et 0,48 pour les macro-nutriments et 0,54 pour les micro-nutriments chez les femmes. Ces résultats démontrent que le QFA peut estimer l'apport alimentaire avec exactitude.

Le QFA a été complété par les sujets lors d'une entrevue téléphonique d'une durée de 30 à 45 minutes menée par une nutritionniste. Afin de déterminer les quantités habituellement consommées, plusieurs questions furent posées : pour chaque aliment, les participants devaient décrire la fréquence saisonnière (nombre de mois par an) et indiquer la fréquence (quotidienne, hebdomadaire, mensuelle ou annuelle) pendant laquelle l'aliment avait été consommé durant la période d'intérêt. Les participants devaient également indiquer la quantité et le volume et la portion de chaque aliment. Pour les aliments cuits, le mode de cuisson était demandé, ainsi que l'huile et les différents ingrédients utilisés pour la cuisson. Pour les aider à compléter cette tâche, les 2 premières pages du QFA comprenaient des consignes et des photos de différentes tailles de portions des aliments. Le QFA portait sur la période avant les 2 ans précédant le premier diagnostique pour les cas (la période précédant l'an 2002) et la période avant les 2 ans précédant l'entrevue téléphonique pour les témoins.

Les questions ont été posées 2 ans précédant le diagnostique de CS pour les raisons suivantes; pour éviter que les participantes aient été influencées par leurs habitudes alimentaires ou mode de vie actuel; car après avoir été diagnostiquées d'un CS elles auraient pu changer leurs habitudes. Il serait difficile de se rappeler de ses habitudes plus loin dans le passé, ce qui engendrerait des réponses erronées. Avant le début de l'entrevue, on a demandé aux participantes si leurs habitudes avaient changé récemment. Si c'était le cas, on leur demandait de décrire leurs habitudes avant le changement. Les mêmes questionnaires étaient administrés parmi les cas et les témoins, donc l'effet du biais peut être diminué par le fait que les cas et les témoins peuvent avoir tendance à commettre les mêmes erreurs.

La deuxième section du QFA portait sur l'activité physique. Cette section était développée et utilisée à l'Unité de recherche en épidémiologie du CHUM-Hôtel-Dieu. Pour évaluer la participation à des activités sportives ou l'exercice physique 2 ans avant le diagnostic (cas) ou entretien (témoins), les questions ont

été posées par saisonnalité, la fréquence et la durée moyenne par session, où les participantes se sont engagées dans chacune des 12 types d'activité physique les plus communs au Canada. Ces activités physiques incluaient la marche, le jogging ou la course, le jardinage, le ménage, le golf, le tennis, les quilles ou le curling, la natation, le ski ou le patinage, le vélo et la danse. Ils ont indiqué leur fréquence habituelle de participation à chacune des activités mentionnées ci-dessus en choisissant une des catégories suivantes : jamais, moins d'une fois par mois, 1-3 fois par mois, 1-2 fois par semaine, 3-6 fois par semaine ou tous les jours. Le temps moyen par épisode pour chacune des 12 activités prévues était de : moins de 15 minutes, 15-30 minutes, 31-60 minutes, et plus de 60 minutes. L'intensité a été catégorisée selon modérée ou vigoureuse, et la classification se fondait sur la quantité d'énergie ou d'effort dépensé par la participante dans l'exécution de chaque activité (Ainsworth et coll., 2000). L'activité physique a été quantifiée en termes d'équivalents métaboliques (MET), ce qui représente le nombre de calories par heure par kilogramme de poids corporel dépensés dans l'activité physique (Ainsworth et coll., 2000). MET-heures par semaine pour chaque activité a été calculé en multipliant le MET score par la durée de l'activité physique. Pour une activité physique modérée, le MET score utilisé était de 4 et pour une activité physique vigoureuse, il était de 7 (Ainsworth et coll., 2000). Enfin, l'activité physique totale pour chaque participante, tel que mesurée en MET-heures par semaine, a été calculée en faisant la somme de l'intensité de toutes les activités physiques.

Les QFA étaient analysées en utilisant le fichier canadien des aliments nutritifs (Fichier canadien sur les éléments nutritifs (FCÉN), version 2007b, santé Canada; www.santecanada.gc.ca/fcen) pour estimer l'apport quotidien des différents aliments, de l'énergie, des macronutriments et de 22 vitamines et minéraux. L'apport nutritif journalier a été obtenu en multipliant la fréquence de consommation quotidienne de chaque aliment du QFA par la densité. L'apport nutritif total journalier a ensuite été obtenu en multipliant le poids calculé par la

composition de l'aliment, donnée par la table de composition, et en faisant la somme de tous les aliments.

Le questionnaire de base et le QFA étaient administrés aux cas au cours de l'année de leur diagnostic; les témoins ont été interrogés pendant la même année des cas.

3.5 Gestion des données et analyses statistiques

Deux fichiers informatiques ont été créés dans SPSS (version 14, SPSS Inc., Chicago IL) pour la saisie des données. Le premier fichier comprenait les informations contenues dans le questionnaire de base, tandis que le second a capté des informations du QFA. Une double saisie a été effectuée et les deux séries de données ont été comparées afin de corriger les erreurs de saisie. Les aliments du QFA identifiés comme étant consommés seulement une ou deux fois par année ont été exclus de l'analyse. Les deux fichiers ont ensuite été nettoyés, triés et fusionnés par le code d'identification des participants pour créer le fichier utilisé dans les analyses statistiques.

Une analyse descriptive a été effectuée pour caractériser les sujets. Afin de déterminer les différences entre les cas et les témoins, les caractéristiques démographiques et les facteurs de risque reliés au mode de vie et aux habitudes alimentaires ont été comparés par un test de t pour les variables continues et un test de chi-carré (χ^2) pour les variables catégorielles. Un modèle de régression logistique conditionnelle fut utilisé pour calculer le risque (OR et l'IC_{95%}) entre les facteurs d'intérêt et le CS. L'appariement a été réalisé par groupe d'âge (tranche de 10 ans). Les facteurs de risque considérés dans ces analyses ont été les suivants: l'âge, l'âge lors des premières menstruations, l'âge à la première grossesse à terme, la taille, le poids, l'histoire de la maladie bénigne du sein, l'usage des anovulants, l'usage des hormones de remplacement pour la ménopause, la parité, l'allaitement, l'activité physique, le statut socio-économique

(niveau d'éducation), l'état civil, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'apport en matières grasses totales et en énergie totale. Parmi ces facteurs de risque, seuls ceux présentant une différence statistiquement significative ($p < 0.05$) entre les cas et les témoins ont été considérés dans les modèles de régression. Les variables de mode de vie et des habitudes alimentaires ont été divisées en trois catégories selon la distribution des témoins, en considérant comme référence le tertile le plus faible. Les tests de tendance linéaire ont été effectués. En utilisant le Wald χ^2 calculée pour le coefficient de régression de la variable en question, l'hypothèse nulle a été testée. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux.

3.6 Considérations éthiques

Toutes les précautions visant le respect de l'anonymat et la confidentialité des informations étaient rigoureusement respectées et les données ont été rendues accessibles seulement au personnel de l'étude. Le formulaire de consentement a été signé avant l'inclusion des sujets dans l'étude. L'anonymat des sujets à l'étude était respecté et personne ne pouvait les identifier.

CHAPITRE 4**ARTICLE I****Nutrition and breast cancer among sporadic cases and gene mutation carriers: An overview**

Cancer Detection and Prevention 32 (2008) 52-64

Le but de ce manuscrit a été de fournir un résumé et une mise à jour des études de cohortes, des études de cas-témoins, des méta-analyses et des revues systématiques récemment publiées, sur la nutrition et le cancer du sein. Les articles récemment publiés de 1999 à 2007 ont été choisis vu la récente découverte des mutations de BRCA1 (Miki et coll., 1994) et BRCA2 (Wooster et coll., 1995) au début des années quatre-vingt-dix et par conséquent, la récente publication des articles qui les a identifiées comme causes de la prédisposition génétique héréditaire des cancers du sein et de l'ovaire. L'objectif principal de cet article a été de parvenir à une meilleure compréhension des facteurs alimentaires associés au risque du cancer du sein.

Nutrition and breast cancer among sporadic cases and gene mutation carriers: an overview

Vishnee Bissonauth, MSc (PhD candidate)

Bryna Shatenstein, PhD, PDt

Parviz Ghadirian, PhD

Faculty of Medicine, Department of Nutrition, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada (VB, BS, PG)

Epidemiology Research Unit, Research Center, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) Hôtel Dieu, 3850 St. Urbain, Montreal, Quebec H2W 1T7, Canada (VB, PG)

Running title: Nutrition and breast cancer

Condensed abstract:

This overview suggests that fruits and vegetables, low-fat dairy products, fish, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids, vitamin D, calcium, and phytoestrogen intake may reduce the risk of breast cancer. High consumption of meat, poultry, total energy, total fat and saturated fatty acids may play a role in the etiology of this disease.

Corresponding author and reprint requests to:

D^r Parviz Ghadirian

Epidemiology Research Unit

Research Centre

CHUM Hôtel-Dieu

3850 St. Urbain

Montreal, Quebec, Canada H2W 1T7

Tel: (514) 890-8000 (12742) Fax: (514) 412-7204

Email: Parviz.ghadirian@umontreal.ca

4.1 ABSTRACT

Background: Breast cancer is the second leading cause of cancer-related deaths among women in most industrialized countries. Most breast cancers are considered sporadic, with only 5-10% estimated to be due to inherited susceptibility. The objective of this paper is to provide an overview of the effect of nutrition on breast cancer risk among gene mutation carriers as well as those with sporadic breast cancer. *Methods:* The published literature from 1999 to 2007 was reviewed to examine the relationship between nutrition and breast cancer among sporadic cases and gene mutation carriers. *Results:* Evidence suggests that fruits and vegetables, low-fat dairy products, fish, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids, vitamin D, calcium, and phytoestrogens may reduce the risk of breast cancer. However, high intake of meat, poultry, total energy, total fat and saturated fatty acids may play a causative role in this disease. *Conclusions:* Diet in breast cancer pathogenesis is a modifiable risk factor on which to focus prevention efforts. Identification of the relationship between nutrition and breast cancer among sporadic cases and gene mutation carriers provides necessary data for breast cancer prevention.

KEY WORDS: breast cancer, nutrition, genetic, lifestyle, prevention, dietary assessment, epidemiological studies

4.2 INTRODUCTION

Breast cancer is the most common invasive cancer, and the second leading cause of cancer-related deaths among women in North America [1]. The etiology of breast cancer is complex, but several risk factors have been identified. Numerous epidemiological and laboratory studies have revealed the effects of dietary patterns, food groups as well as single nutrients and other nutritional determinants on sporadic breast cancer risk [2]. Most breast cancers are considered sporadic, with only 5-10% estimated to be due to inherited susceptibility [3]. Individuals who have sporadic breast cancer may not inherit cancer-causing mutations from their parents [4]. Instead, certain cells undergo mutations that lead to cancer. These mutations can be caused by sun [5], exposure to radiation [6], certain chemicals [7], or other as yet unknown factors. In the case of hereditary cancer, tumor cells usually contain some mutations that are not found elsewhere in the body, but also harbor a critical mutation that every cell shares [8]. People born with a cancer-related mutation are more likely to develop cancer, especially at a young age, than those without an inherited mutation. Autosomal dominant alterations in 2 genes, BRCA1 on chromosome 17 and BRCA2 on chromosome 13, are likely to account for familial cases of early-onset breast cancer [4, 9]. Other suspected genetic factors are germ-line mutations in TP53 mutations in the cell cycle-checkpoint kinase gene (CHEK2) as well as PTEN [4].

In general, the role of nutritional factors in the etiology of breast cancer remains controversial. A number of dietary factors, including the consumption of fruits and vegetables [10], dairy products [11], meat, poultry and fish [12], dietary patterns featuring high intakes of fat [13, 14], or combination of essential fatty acids and antioxidant vitamins [15], have been intensively assessed in relation to breast cancer risk. The objective of this paper is to provide an overview on the effect of consumption of certain food groups on breast cancer risk among gene

mutation carriers (women who inherited an altered form of a gene) as well as those with sporadic breast cancer. Table 1 provides an overview to some studies that are representative of the reviewed literature in this paper.

4.3 METHODS

To identify studies on the relationship between nutrition and breast cancer among sporadic cases and gene mutation carriers, a literature search was conducted in the following electronic databases: Current Contents (Institute for Scientific Information, Philadelphia, PA), and Medline (National Library for Medicine, Bethesda, MD) for the years 1999–2007. The publications considered were those reporting on the consumption of fruits and vegetables, dairy products, meat, poultry, fish, total energy, total fats, fatty acids, vitamins, minerals and phytoestrogen in relation to breast cancer risk. Also, studies were chosen according to sample size, standard methodology and published from known institutions. Other papers cited in relevant articles were also examined.

4.4 DIETARY FACTORS AND BREAST CANCER RISK

4.4.1. Fruits and vegetables

Many fruits and vegetables contain protective substances, such as fiber, antioxidants, vitamins, minerals, and other potentially anticarcinogenic compounds, including dithiolthiones, isothiocyanates, indole-3-carbinol, flavonols, and ligans, among others [14] Associations between fruit and vegetable intake and breast cancer risk have been the subject of many case-control and a limited number of cohort studies. An extensive summary by the World Cancer Research Fund [2] concluded that vegetable intake and breast cancer risk had protective associations. In a meta-analysis of 23,038 women, a 25% lower breast cancer risk (relative risk (RR) =0.75; 95%CI (95% confidence interval) 0.66-0.85) was found for high vs low consumption of vegetables, with a non-significant

decreased risk [16]. In contrast, a recent prospective study of 285,526 women over 5 years showed no evidence of a protective effect of fruits and vegetables on breast cancer risk [17]. Pooled analysis of 8 cohort studies including 351,825 women revealed only weak, non-significant associations between fruits and vegetables and breast cancer risk. No associations were established for green leafy vegetables, 8 botanical groups, and specific fruits and vegetables. These results suggest that fruit and vegetable consumption is not significantly associated with reduced breast cancer risk [18].

Moreover, pooling projects are subject to publication bias [18], a weakness often arising from heavy reliance on published studies showing only significant data, while non-significant findings are less likely to be published when interpreting the outcomes of meta-analysis. In addition, although statistical analysis is performed on the original data in a standardized way, the dietary assessment methodology applied may be different [18]. For instance, in the meta-analysis of Gandini et al. [16] all studies used a food frequency questionnaire (FFQ). The FFQ is characterized by several inaccuracies, which will be discussed later in this overview [19], but cohort studies that implement 24-hour diet recall either overestimate or underestimate dietary intake [18]. It could be argued that the absence of any association of vegetable and fruit intake with cancer risk could be due to insufficiently- accurate methods for measuring diet. However, one of the advantages of meta-analysis and cohort studies in general is the large sample size. Even so, the strength of relationships could be diluted by looking at food groups as a whole [14]. In addition, there is some evidence that the protective effects of fruits and vegetables are stronger in women with a family history of breast cancer [20] or women with estrogen receptor (ER)-positive tumors [18].

4.4.2. Dairy products

Cohort studies of dairy foods and breast cancer have yielded conflicting results [21] with inverse associations between milk and breast cancer found in several recent investigations [22]. As part of a meta-analysis on dietary fat and

breast cancer risk, Boyd et al. [23] concentrated on 2 dairy categories, milk (16 studies) and cheese (12 studies), and detected no significant associations with breast cancer. Missmer et al. [12] conducted a pooled analysis on 351,041 subjects from the Pooling Project of Prospective Studies of Diet and Cancer. No relationship was noted between dairy products and breast cancer risk.

Recently, Moorman and Terry [11] summarized the results of 10 cohort and 36 case-control studies that had evaluated the association between dairy product consumption and breast cancer risk. They concluded that the available epidemiological evidence did not support a strong association between the consumption of milk or other dairy products and the risk of breast cancer. In the Nurses' Health Study II [24], conducted among 90,655 premenopausal women, their high consumption of low-fat dairy products had a non-significant inverse association with breast cancer risk (RR=0.6; 95%CI :0.77-1.22). However, while total dairy intake was not associated with the risk of breast cancer, high-fat dairy intake was positively associated with risk (RR=1.36; 95%CI: 1.06-1.75, for 2.2 servings per day), complicating interpretation of the results.

Another recent examination of the data from more than 40 case-control studies and 12 cohort studies also does not support an association between dairy product consumption and breast cancer risk [25]. In other research that addressed theories of an association between dairy product consumption and breast cancer via fat, insulin growth factor-1 (IGF-1), growth hormone (GH) and estrogens, the weight of evidence did not support the proposed link. Although estrogens and the GH/IGF-1 axis play a critical role in mammary gland development and breast cancer, the mechanisms are complex, and cancer is probably influenced more by autocrine/paracrine secretions than by circulating hormone levels, since it is believed that the daily contribution of these factors from dairy product consumption is far too small to exert a physiological effect compared to daily endogenous secretions.

Both calcium and vitamin D are important in the regulation of cell growth. In addition, vitamin D, through its active metabolite 1,25-dihydroxy vitamin D₃, is essential for calcium homeostasis and absorption into cells [26, 27]. Animal studies suggest that hyperproliferation and hyperplasia in mammary epithelial cells can be reduced by dietary calcium and vitamin D [26]. There are a number of possible mechanisms for the antiproliferative action of calcium. For example, calcium may neutralize fatty acids and mutagenic bile acids, which can rapidly pass from the intestine to the breast where they can affect ERs and induce estrogen-regulated protein in a manner similar to estradiol [28]. It is also known that increased breast density is strongly linked with breast cancer risk [29], and recent research has revealed that augmented intake of calcium and vitamin D is associated with decreased breast density [30].

The presence of ruminic, vaccenic, butyric and branched chain fatty acids (BCFAs), cysteine-rich whey proteins, calcium, and vitamin D in milk may reduce breast cancer risk [25]. Ruminic acid (RA) is the predominant natural isomer of conjugated linoleic acid, and milk fat is its richest natural source. Vaccenic acid (VA), the major *trans*-monounsaturated fatty acid (*trans*-MUFA) in milk fat, can be converted to RA in animals and humans [31]. In normal rat mammary epithelial cells, RA has been observed to inhibit cell growth and induce apoptosis [32]. At physiological concentrations, RA, VA, and milk fat all stop cell growth in breast cancer cells [33]. The anti-tumor action of RA may be mediated by the induction of apoptosis and the inhibition of angiogenesis associated with decreased serum and glandular levels of vascular endothelial growth factor and its receptor Flk-1 [32, 34]. BCFAs are synthesized by rumen bacteria, and iso- and anti-iso-BCFAs, particularly those with a chain length of 13 to 17 carbon atoms, are found in milk fat [31]. Initially, Yang et al. [35] reported that 13-methyltetradecanoic acid also induced cell death in human breast cancer cells by the rapid induction of apoptosis. Recently, Wongtangintharn et al. [36] tested the anti-tumor activity of a series of iso-BCFAs in 2 human breast cancer cell lines.

They found that BCFAs slightly inhibited fatty acid synthetase and acetyl-CoA carboxylase, while significantly suppressing glucose-6-phosphate dehydrogenase, the main NADPH-generating system in breast cancer cells. Thus, their study suggested that BCFAs synthetically lower fatty acid biosynthesis by reducing precursors, in addition to their direct inhibitory effect on fatty acid synthetase.

Butyric acid (BA), present only in milk fat, is a potent anti-cancer agent that induces differentiation and apoptosis, and inhibits proliferation and angiogenesis. In the case of milk fat, butyrate is esterified as a triacylglycerol, and about one-third of all milk fat triglycerides contain butyrate. Thus, although butyrate has a short half-life in the circulation, it can be increased when present as smaller compounds. Also, synergy with other dietary anti-cancer agents, like vitamin A, vitamin D, and resveratrol, reduces the plasma concentration of butyrate required to modulate cell growth [31]. Two studies showed that dietary butyrate significantly inhibited chemically induced mammary tumor development in rats [37, 38].

Evidence from animal and *in vitro* studies of human breast cancer cells indicates that milk proteins, especially those associated with the whey fraction, have anti-carcinogenic properties [39, 40]. Whey protein is a rich source of cysteine, which is essential for the synthesis of glutathione, a potent cellular antioxidant that acts on its own or as a detoxifying agent via its related enzymes, facilitating the elimination of mutagens, carcinogens, and other xenobiotics from the body [39].

The leading current hypothesis that dairy products may reduce breast cancer risk is based on their vitamin D content. Few foods naturally contain significant amounts of vitamin D, and vitamin D in dairy products is mostly the result of fortification [41]. Although the fortification of dairy products, cereals, and other foodstuffs is common, the types of products fortified and the amount of vitamin D added vary between countries [42]. These differences indicate that

studies from countries with different regulations and practices regarding vitamin D fortification are not strictly comparable. If vitamin D is the component of dairy products that influences breast cancer risk, comparisons should take into account not only the specific dairy product but also the level of vitamin D fortification. Overall, the published studies reviewed here do not provide consistent evidence of an association between dairy product consumption and breast cancer risk.

4.4.3. Meat, poultry and fish

4.4.3.1. Meat

Several studies have examined the relationship between meat and breast cancer risk, with conflicting results. In a meta-analysis [12] on 351,041 women, no significant associations were found between intakes of total meat, red meat, white meat, and breast cancer risk. On the contrary, a case-control study among Taiwanese women (250 cases and 219 controls) disclosed an increased risk of breast cancer with an intake of more than 196 g of beef and pork per week; the odd ratio (OR) was 1.9 and 95%CI:1.1-3.3 [43]. Moreover, a recent study was performed by Taylor et al. [44] in a cohort of 35,372 women revealed larger effect sizes in postmenopausal women for all meat types, with significant associations for total, processed and red meat consumption. Processed meat showed the strongest hazard ratio (HR) =1.64 (95%CI:1.14-2.37) for high consumption compared with none. Both pre- and postmenopausal women who consumed the most meat (>103 g/day) had the highest risk of breast cancer; HR =1.11 (95%CI:1.04-1.18).

All meats are not only composed of fat and protein, but also contain essential nutrients (vitamin A, vitamin B12) and micronutrients for which they are the major source; this is due either to high concentrations or greater bioavailability (folate, selenium, zinc) [45]. Regional differences have been discerned not only in meat components but also in their preparation. In Western countries, meats are mainly fried, grilled, or barbecued, whereas boiled or

steamed meat preparation dominates in Asian and African countries [46]. During frying, the concentration of polycyclic aromatic hydrocarbons increases markedly. Therefore, a 200-g steak contains 10 µg of benzopyrene whereas only 0.006 µg of this compound is found in 200 g of boiled meat [46]. In the retrospective Iowa Women's Health Study, an innovative method for determining meat-preparation techniques (involving a series of color photographs that represented a range of meat cooking levels from extremely rare to very well-done), the risk of developing breast cancer was observed to be significantly greater in women preferring their meat 'well-done' compared to those favouring 'medium' cooked or 'raw' meat [47]. Recent data indicate that heterocyclic amines from 'well-done' steaks increase the breast cancer risk only in the presence of a genetic polymorphism with 'high activity' *N*-acetyltransferases [48] or homozygous deletion of glutathione S-transferase (MI or T1) genes [49].

Recently, Cho et al [50] assessed red meat intake and breast cancer risk among premenopausal women in the Nurses' Health Study II. During 12 years of follow-up of 90,659 premenopausal women, they noted that greater red meat intake was strongly related to an elevated risk of breast cancers that were estrogen and progesterone receptor-positive (ER⁺/PR⁺), but not to those that were ER⁻ and PR⁻. The RR for ER⁺/PR⁺ breast cancer was 1.14 (95%CI:0.90-1.45) for women eating more than 3 to 5 servings per week compared to those eating 3 or fewer servings per week of red meat. The RR was 1.42 (95%CI: 1.06-1.90) for more than 5 servings per week, and 1.20 (95%CI: 0.89-1.63) for 1 to 1.5 or fewer servings per day. Finally, the RR was, 1.97 (95%CI: 1.35-2.88) for more than 1.5 servings per day (test for trend, p=0.001). There were no associations for ER⁻/PR⁻ breast cancer. Several biological mechanisms may explain the positive association between red meat intake and hormone receptor-positive breast cancer risk. First, heterocyclic amines are estrogenic and can stimulate ER-dependent gene expression as well as PR expression in vitro [51, 52]. Animal studies have shown that heterocyclic amines elevate serum prolactin levels [53]. Second, exogenous hormone treatment of cattle for growth promotion, which is banned in European

countries but not in the United States, is a concern [43, 54]. Although the long-term health effects of hormone residues in beef have not been investigated [55], theoretically, they may preferentially affect hormone receptor-positive tumors. Third, red meat is a source of heme iron, a highly bioavailable form of iron and a major source of stored body iron [55], which has been found to enhance estrogen-induced tumors [56, 57]. Finally, it has been postulated that fat intake may heighten breast cancer risk by augmenting circulating estrogen levels [58].

4.4.3.2. Poultry

Two published cohort studies have concluded that there is no association between poultry consumption and breast cancer risk [59, 60]. On the other hand, a case-control study (114 cases and 280 controls) noted a decreased breast cancer risk (OR=0.46; 95%CI: 0.24-0.90) (>53 versus <21 g/day) [61]. The protective effect of white meat consumption may be that the amino acid content of white meat supports better immune function, thereby enhancing tumor surveillance at higher levels of intake. However, further studies are needed to confirm the protective effect of white meat.

4.4.3.3. Fish

In vitro and animal studies have shown inhibitory effects of marine n-3 fatty acids on breast cancer growth [62]. Several epidemiological investigations have examined the association between fish consumption and breast cancer risk in humans. In a review of 7 cohort and 19 case-control studies on fish consumption, marine n-3 fatty acids and breast cancer risk, Terry et al. [63] have reported inconsistent results. Some authors have found no association, while others have suggested a decreased risk with high consumption of fish or n-3 fatty acids, and still others have postulated an inverse association only for subgroups defined by menopausal and ER status [58, 64]. One of the studies included in the review detected a slightly elevated risk of breast cancer (RR=1.09; 95%CI: 1.03-1.16) associated with higher dietary marine n-3 fatty acids in a cohort of 88,795 women [65, 66].

Gago-Dominguez et al. [67] recorded a significantly reduced risk of breast cancer (RR=0.74; 95%CI: 0.58-0.94) with high consumption of fish and marine n-3 fatty acids. Similarly, a significant inverse association between fish intake and breast cancer risk was observed in Japanese women (2,385 breast cancer cases, 19,013 in the reference group, OR=0.75; 95% CI: 0.57-0.98) [68]. Terry et al. [69] examined the association between fatty and lean fish and breast cancer risk in a large, nation-wide, case-control study in Sweden, finding only a weak and non-significant inverse association with fish and breast cancer, and no clear differences in outcome by fish species. In a study of Norwegian women [70], there was no association between salmon consumption and breast cancer risk. Stripp et al. [71] noted a positive association with 25 g of daily total fish intake and breast cancer risk (RR=1.13; 95% CI:1.03-1.23), but no differences in association were detected by type of fish or preparation method, and it was suggested that factors in fish other than n-3 fats could be responsible for this observation. Recently, Engeset et al [72] found no evidence of an association between fish intake and breast cancer risk (RR=1.01; 95%CI: 0.99-1.02) in a study sample of 310,671 women at recruitment into the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition with follow-up. A limitation of most studies on fish consumption and breast cancer risk is that they do not distinguish between lean and fatty fish. Lean fish contains only small amounts of n-3 fatty acids, since most of the fat is stored in the liver of these fish. If there is a beneficial effect of n-3 fatty acids, it may be that an association is only apparent for fatty fish consumption. Furthermore, if indeed there is a protective effect of fish consumption on breast cancer risk, it may also be counterbalanced by the harmful impact of contaminants.

Fish may be contaminated with substances present in the environment, such as heavy metals and pesticides, which may have estrogenic effects. The influence of pesticides on breast cancer risk was evaluated in a recent review of human epidemiological studies [73]. A Limitation in this review was the differing

levels of detail available from the questionnaires used to assess fish consumption in the different research centers or countries, which made it difficult to distinguish between different types of fish and fish products [73].

The same is true for cooking methods and the way fish is consumed (i.e., with sauce, breadcrumbs, smoked, salted, etc.). Moreover, there are additional considerations in fish intake. Fish is the best dietary source of vitamin D and a good source of other vitamins (vitamins A and B), minerals (calcium, phosphorus, iron) and trace elements (selenium, iodine, zinc). Any of these components could be associated with breast cancer risk. Vitamin D, calcium, and selenium are hypothesized to play a beneficial role in reducing breast cancer risk [74]. Calcium and vitamin D have been shown to interact in promoting growth inhibition in breast cancer cells. Moreover, selenium is an antioxidant and, as such, is also effective in reducing breast cancer risk by inhibiting cancer-associated angiogenesis [74]. In view of these factors, clear evidence has not yet emerged for an association between fish consumption and breast cancer risk.

4.4.4. Total energy

A number of experimental and epidemiological investigations have assessed the relationship between energy intake and breast cancer. In a cohort study in Canada, Silvera et al. [75] observed a 45% increased risk of breast cancer in premenopausal women who had a daily total energy intake of 2,406 kcal or more. Based upon a case-control study in Shanghai, with 1,459 cases and 1,556 controls, Malin et al [76] reported an 82% increase in premenopausal breast cancer risk among women who consumed total energy intake more than 2,107 kcal per day compared to those who consumed <1,540 kcal per day. Recently, in a case-control study among French-Canadians, with 89 cases and 48 controls, a positive association was found between total energy intake and BRCA-related breast cancer risk (OR=2.76; 95%CI: 1.10-7.02) among women consuming >2,339 kcal/day compared to those who consumed <1,724 kcal/day [77]. This result was independent of age, body mass index (BMI), and physical activity. In

addition consistent evidence from experimental animal studies indicates that energy restriction leads to in a highly-reproducible, and dose-response inhibition of induced breast cancer. A 30% restriction of energy intake can reduce mammary tumors by 90% [66].

Although both studies [76, 77] mentioned above concentrated on different populations and different sample sizes, they detected a positive association between high energy intake and breast cancer risk. Several mechanisms have been proposed by which energy restriction can decrease breast cancer risk. There is evidence that the effects of dietary restriction are mediated via changes in the availability of IGF-1 that, in turn, inhibits tumor development by decreasing cell proliferation [78]. A low-energy diet has been shown to suppress estrogen secretion and therefore attenuate mammary tumor development [79]. Furthermore, it may lead to decreased free radical production in the mitochondria, and with reduced oxidative stress, inflammation is diminished [77, 80]. Energy restriction also reduced the DNA replication and enhanced the rate of apoptosis thus diminishing tissue susceptibility to carcinogens [80].

4.4.5. Total fat

Preclinical and human ecological studies have suggested an association between increased dietary fat intake and breast cancer risk [81], cohort studies revealed less consistent effects [82]. For instance, a case-control study (414 cases and 429 controls) found no association between breast cancer and dietary fat intake [83]. Similarly, observational studies on the influence of dietary fat on breast cancer recurrence have produced mixed results [84]. The variable associations may be due to differences of fat intake in the study population, difficulty in accurately measuring fat intake with diet-assessment methods, and high correlation between dietary fat and other diet and lifestyle variables [85]. Most investigators assume that any observed tumor-enhancing effect of dietary fat needs to be adjusted statistically for energy intake. However, this is not

a straightforward issue because a change in fat composition of the diet may cause alterations in energy intake. Thus, higher energy intake resulting from changes in fat intake may be considered as one of the mechanisms by which fat affects tumor development. Dietary fat may also play a role in the development of breast cancer via hormone metabolism. This may be particularly relevant for ER-positive cancers, as an elevation of endogenous estrogen levels with increased fat intake is thought to be related to breast cancer [86]. Alternatively, any role for dietary fat in breast cancer may be less direct. For example, high fat diets may lead to greater body mass or obesity, a probable risk factor for postmenopausal breast cancer. In postmenopausal women, high-fat intake may increase levels of bioavailable estrogens, thus elevating the risk of breast cancer. Furthermore, higher-fat intake in childhood or adolescence may promote faster growth and earlier onset of menarche; both established risk factors for breast cancer [86].

4.4.6. Fatty acids

4.4.6.1. Saturated fat

Giving more weight to prospective studies, Wakai et al. [87] found no relationship between saturated fat intake and breast cancer risk in 26,291 subjects from the Japan Collaborative Cohort Study. On the other hand, combined analysis of 12 case-control studies revealed an increased risk of postmenopausal breast cancer with higher saturated fat intake, giving an overall OR of 1.57 ($p < 0.0001$) for the uppermost quintile of intake; this estimate was adjusted for total fat intake, which was also associated with increased risk [88].

In view of the relationship between breast cancer and foods high in saturated fat, such as meat and dairy products [60, 82, 86, 88]. It may be that the observed associations between breast cancer and saturated fat in some studies may be due to some component in meat other than saturated fat, or to risk-augmenting food preparation methods [47]. On the other hand, the observed associations for meat consumption may reflect a true effect of saturated fat [88].

4.4.6.2. MUFAs

Olive oil is a rich source of MUFAs, and in case-control studies, it has been shown that the risk of breast cancer is decreased with the consumption of more than 1 tsp of olive oil per day (OR=0.75; 95%CI:0.57-0.98) [89]. Antioxidants present in olive oil, such as vitamin E, have been suggested to be one of the protective constituents [90]. However, a meta-analysis of 17 case-control and 8 cohort studies found no association between MUFAs and breast cancer risk [91]. The relationship between MUFAs intake and breast cancer risk appears to depend on the contributing foods

4.4.6.3. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs)

Nkondjock et al [92] conducted a case-control study of 414 cases and 429 population-based controls, and observed no overall association between PUFAs and breast cancer risk. Similarly, a combined analysis of 12 case-control studies indicated no statistically significant association between postmenopausal breast cancer risk and PUFA intake [88]. Moreover, another cohort study noted a similar absence of association [58]. Diets high in PUFAs may not be linked with breast cancer, risk independently of any contribution to total fat intake. Thus, contrary to data from animal experiments, human studies do not show an increase of breast cancer risk with PUFA intake. Estimating the risk associated with PUFA intakes remains difficult as food composition tables for these fatty acids are incomplete.

4.4.7. Vitamins and minerals

Because of their antioxidant properties, dietary carotenoids and vitamins C and E can neutralize reactive oxygen species, reducing oxidative DNA damage and genetic mutations [94], and may also enhance host immunological functions [94]. All these reactions could help to protect against breast carcinogenesis. Preformed vitamin A (retinol and retinyl esters) is involved in cell differentiation [95], and certain carotenoids (α -carotene, β -carotene, and β -cryptoxanthin) in fruits and vegetables can be metabolized to retinol [96, 97]. Case-control studies of diet and breast cancer support a weak protective effect of carotenoids rather

than preformed vitamin A [98]. In a cohort study of 83,234 women, Zhang et al. [20] demonstrated that consumption of fruits and vegetables high in specific carotenoids and vitamins A, C and E may reduce breast cancer (RR=0.77; 95%CI: 0.58-1.02). On the other hand, a cohort study by Cho et al. [99] found no evidence that higher intakes of vitamins A, C and E diminish the risk of breast cancer.

Vitamin D and calcium are emerging as promising chemopreventive and chemotherapeutic agents for breast cancer [100]. Aside from supplements, vitamin D is found in certain foods (good natural sources are fish oil, egg yolks, liver, and vitamin D-fortified foods such as milk and some margarine), and obtained by exposure to UV light after conversion of 7-dehydrocholesterol in the skin [101]. Furthermore, recent data from the Nurses' Health Study suggest that among premenopausal women, dietary vitamin D might protect against breast cancer independently of sun exposure and intake of milk and its constituents, including calcium [102].

Vitamin D also plays a major role in calcium homeostasis. Calcium is an important mineral found primarily in dairy products. Cellular proliferation and differentiation can be modulated by calcium, and these cell functions are also involved in carcinogenesis. Cohort [102, 103] and case-control studies have suggested that calcium intake may be associated with decreased breast cancer risk [104, 105]. On the other hand, Vachon et al. [106] found no associations with vitamin D and breast density, both among premenopausal and post-menopausal women. However, Bérubé et al. [30] noted that increases in vitamin D and calcium intake were associated with decreases in breast densities up to 8.5% (p=0.004), suggesting that augmented dietary vitamin D and calcium could reduce breast cancer risk through changes in breast tissue morphology. However, this remains a controversial issue.

4.4.8. Phytoestrogens

The intake of phytoestrogens is much higher among Asian women, compared with women living in the Western world. Hence, the role of genetics is probably relatively small compared to environmental and lifestyle factors, such as dietary habits. It has, therefore, been hypothesized that high phytoestrogen intake could protect against breast cancer [107].

Estrogens, and estradiol in particular, are known to have strong mitogenic properties [108]. Experimental and epidemiological studies on circulating estrogen levels and breast cancer have indicated increased risk with higher levels of both estrone and estradiol, although only in postmenopausal women [109-111]. They can, however, also compete with endogenous estrogens for ERs, and in this way inhibit binding of the more potent endogenous estrogens [112].

It has been postulated that in situations with low circulating levels of endogenous estrogens, phytoestrogens may act as weak estrogens, but have an antiestrogenic effect in environments with high circulating levels of endogenous estrogens. Hence, they could protect against premenopausal breast cancer and increase breast cancer risk after menopause [113]. Prospective studies on soy intake and breast cancer risk have found no significant protective effect of higher intake [114]. Enterolactone (mammalian lignan) and genistein (isoflavone) concentrations in plasma samples of 220 premenopausal cases and 237 age-matched controls from a population-based case-control study in Germany showed that median plasma enterolactone concentrations in cases and controls were 6.3 and 9.7 nmol/l, respectively, and median genistein concentrations were 4.5 and 3.7 nmol/l, respectively [115]. Premenopausal breast cancer risk decreased with increasing plasma enterolactone concentrations. Overall ORs were 0.42 (95%CI:0.20-0.90) and 0.38 (95%CI:0.17-0.85) (p for trend 0.007) for women with the third and fourth quartile of plasma enterolactone compared to those in the lowest quartile. There was no association between plasma genistein concentration and premenopausal breast cancer risk [116]. No direct association was

demonstrated either by den Tonkelaar et al. [116] in urinary isoflavone levels of postmenopausal women. Prospective epidemiological studies assessing circulating or urinary excretion levels of lignans also gave conflicting results, and in premenopausal women, both increased and decreased breast cancer risks were reported [117, 118].

Recently, a nested case-control study with 383 cases and 383 controls showed that, for genistein, the OR was 0.68 (95%CI:0.47-0.98), indicating around 32% decreased risk [119]. Comparable protective effects, although not statistically significant, were seen for the other isoflavones, while lignan levels did not appear to be related to breast cancer risk. The results were similar in both premenopausal and postmenopausal women. Isoflavone and lignan levels in plasma were measured and isotope-dilution, liquid chromatography/tandem mass spectrometry incorporating triple ¹³C-labeled standards was performed for all analyses [119]. No clear explanation can be advanced for the opposing effects of isoflavones (absence of association between isoflavones and breast cancer v/s 32% decreased risk of breast cancer with isoflavones) in studies by Piller et al. [115] and Verheus et al. [119]. It may be that serum levels of isoflavones, aside from their own effects, are also markers for other dietary compounds (soy protein and non-enzymatic antioxidants). In addition, variants of genes involved in the metabolism of sex steroid hormones may be important for the effects of phytoestrogens on breast cancer risk [120]. For example, decreased breast cancer risk in women with high dietary genistein intake and in women with high plasma concentrations of lignans was observed for a certain variant of *cyp17* gene, in a case-control study of 267 premenopausal breast cancer patients and 573 controls [121].

The hypothesis that phytoestrogens protect against breast cancer in situations of high circulating levels of endogenous estrogens (i.e. in premenopausal women), but increase risk in environments with relatively low levels of endogenous estrogens (i.e. after menopause) is not generally supported

by the results of prospective studies published so far. Furthermore, because endogenous estrogen levels severely decrease after menopause, the excess circulating levels of phytoestrogens over circulating estradiol levels are much larger in postmenopausal compared to premenopausal women. Hence, competition between phytoestrogens and estradiol may be more effective after menopause. Moreover, in obese, postmenopausal women, estrogen is converted into its active form in body fat; thus, there is a higher circulation of estrogen levels. However, phytoestrogens with antiestrogenic effects through competitive binding to ERs, consequently diminished the binding of stronger endogenous estrogens to ERs. Through this mechanism, dietary phytoestrogens may attenuate the adverse outcomes of obesity on the development of postmenopausal breast cancer [122]. Circulating levels of isoflavones in women living in Western countries are much lower than in Asian women [123]. However, comparing endogenous estrogen with phytoestrogen levels from Western women shows that phytoestrogen levels are 50 to 1,000 times higher than endogenous estrogen [109, 123]. Hence, an effect can be expected, even at low circulating levels of isoflavones, similar to that observed in European and American populations. Other proposed mechanisms of action of phytoestrogens, such as the scavenging of free radicals and the induction of apoptosis and tyrosine kinase activity, may also result in decreased breast cancer risk. However, some of these effects were only noted in *in vitro* experiments with much higher phytoestrogen levels than those reported in *in vivo* studies [114]. Inhibition of aromatic enzymes, however, was described with levels that can be reached on a phytoestrogen-enriched diet [124]. This effect is particularly interesting after menopause, when no estrogen is produced by the ovaries, and the aromatic conversion of androgens in fat tissue is the main pathway of estrogen synthesis.

According to the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results registries, evidence for the potential health benefits of phytoestrogens is increasing as the use of hormone replacement therapy has decreased.

4.5 DISCUSSION OF METHODOLOGICAL ISSUES

Epidemiological studies may harbor biases that could influence their outcome. Bias could result from the dietary assessment methods employed [125]. While cohort and prospective studies have typically employed 24-hour recall, diet records or FFQs, most case-control studies have administered FFQs to retrospectively assess dietary patterns or consumption frequency of foods, nutrients, or food groups believed to be related to the etiology of the disease under investigation.

When interpreting these data, several factors must be considered. Most importantly, the assessment of diet and its outcome in relation to cancer risk is subject to biases; for example, subjects may not accurately report their food consumption or a FFQ food list may be missing key dietary elements. Moreover, different dietary assessment methods may yield different results, and no standard has been developed which permits the detection of associations between the consumption of food products and breast cancer risk with certainty. Methods used in epidemiological studies, including FFQs and dietary records or food diaries, have achieved only modest validity, and some misclassification of intake is unavoidable [126, 127]. However, the results are generally taken to be indicative of dietary patterns, and FFQs, diet recall and food records remain reliable methods in epidemiological studies [127].

Another challenge when evaluating which foods or nutrients are related to disease risk is the high co-linearity among foods and nutrients in the diet, resulting from typically-observed food combinations. For instance, persons with a high consumption of butter, cheese, and other high-fat dairy products may also be more likely to consume large amounts of meat or other high-fat foods that could contribute to an increased risk of breast cancer [128]. Even when total energy intake is controlled in the analysis, it may be impossible to completely separate

the effects of dairy intake, for example, from those of other dietary factors, including the intake of various types of fat. Conversely, persons may consume low-fat milk and other dairy products as part of an overall healthier diet that is also high in fruit and vegetables and low in fat [128]. Once again, it may be difficult to separate the effects of a particular food product from those of other food groups that alter breast cancer risk. It is noteworthy that relatively few studies have adjusted for dietary factors other than alcohol consumption and total energy intake in their analyses of fruits and vegetables, dairy products, meat, poultry and fish, fatty acids, vitamins, minerals, and phytoestrogens as risk or protective factors in breast cancer etiology. This adds to the difficulties inherent in comparing studies according to the dietary variables considered in the analysis. Nonetheless, the results of studies that have adjusted their estimates for a wide range of potentially-confounding variables, including alcohol consumption, cigarette-smoking, oral contraceptive use, parity, family history of breast cancer, age at menopause, age at first birth, BMI, and parity [102, 129], did not differ systematically from those of studies that did not adjust for many or all of these factors. Adjustment for covariates within studies often does not appreciably alter the crude estimates for consumption of a particular food [60, 102, 129]. However, adjustment is necessary to confirm the significance of the results.

Variations in the levels of food consumption reported by different populations are another important consideration when evaluating epidemiological data. No standard method is currently available for categorizing intake levels of a particular food product (e.g. types of fruits and vegetables, cheese, meat, fish, oil). Average intake varies considerably between populations, such that a level of consumption that is considered "high" in one population might be "low" in another. Consequently, many researchers have very understandably made comparisons based on quintiles of intake within their specific study populations.

On the other hand, approaches taken in epidemiological investigation may affect findings linking breast cancer and nutrition. For example, as stated earlier, a

major limitation of case-control studies is the recall bias of exposure among cases who may over-report foods that they believe may have contributed to their diagnosis, and under-report healthier foods that they believe may have prevented their disease [130]. This biases RRs further from the null value than would be observed in prospective studies of the same relationship. Selection bias may result from distortions of evidence or data that arise from the way that they are collected. Such bias may be driven by the eagerness of cases to find the "cause" of their disease, and likely contributes to their higher participation rates than controls in epidemiological studies [130]. In addition, controls who participate may be more health-conscious, and perhaps consume more fruits and vegetables and less fat than those who refuse to take part in such studies. The effect of recall and selection bias is not trivial and could lead to apparent inverse associations with fruits and vegetables and positive associations with dietary fat.

Finally, differences in findings from epidemiological studies may be due to dissimilarities in study populations, follow-up duration, the choice of nutrient database, and the range of nutrient intakes captured by FFQs. Moreover, identifying the role and extent of dietary habits in the development of disease is usually easier and more efficient when comparing and contrasting culturally-heterogeneous populations (e.g. ethnic groups) with lifestyle differences [102, 126]. However, this is rarely done because of logistical or practical issues among groups with wide variations in the food they eat.

4.6 CONCLUSION

Since breast cancer may have latent initiation, genetics, environment, diet and lifestyle, therefore, should be considered as potential factors in its etiology. Numerous studies have tested theories of associations between dairy product consumption and breast cancer risk via the role played by fat from the dairy product in relation to IGF-1, GH and estrogens. Although estrogens and the GH/IGF-1 axis play a critical role in mammary gland development, the

mechanisms are complex, and cancer is probably influenced more by autocrine/paracrine secretions than by circulating levels. Nevertheless, the daily contribution of these factors from dairy product consumption is far too small to exert a physiological effect compared to daily endogenous secretions. The presence of RA, VA, BA and BCFAs, cysteine-rich whey proteins, calcium and vitamin D in milk has the potential to help prevent breast cancer. Although an omnivorous diet per se does not elevate breast cancer risk, broiled or deep-fried meats cannot be ruled out as risk factors in genetically-susceptible individuals. While the evidence does not point to an overall protective effect of high fruit and vegetable consumption, speculation remains over potentially anticarcinogenic agents present in fruits and vegetables, including numerous micronutrients, such as carotenoids, vitamins C and E, and flavonoids.

In essence, regional differences in breast cancer incidence are likely to be partially attributable to environmental risk factors, particularly life-long dietary habits. It does not appear advisable at this time to counsel women to adopt a dietary pattern from a low-risk region in the world (e.g. the Mediterranean diet) to protect themselves against breast cancer. Traditional Western diets also have their beneficial ingredients that should be regular constituents in meals. From this overview, it can be concluded that fruits and vegetables, low-fat dairy products, fish, MUFAs, PUFAs, vitamin D, calcium and phytoestrogens may protect against the risk of breast cancer. However, further research is needed to better understand dietary contributions and the underlying nutrient constituents in this disease. The ultimate goal of such research is to contribute to novel prevention strategies and to decrease the number of women at risk for developing breast cancer.

ACKNOWLEDGMENTS

Funding for this study was received from the Montreal Cancer Institute. The authors acknowledge the editorial assistance of Ovid Da Silva, Research Support Office, Research Centre, CHUM, Montreal, Quebec, Canada.

4.7 REFERENCES

- [1]. Canadian Cancer Society and National Cancer Institute of Canada Committee. Canadian Statistics for Cancer, 2007.
- [2] World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 1997.
- [3] Palmero EI, Ashton-Prolla P, da Rocha JC, Vargas FR, Kalakun L, Blom MB, et al. Clinical characterization and risk profile of individuals seeking genetic counseling for hereditary breast cancer in Brazil. *J Genet Couns* 2007;16(3):363-71.
- [4] Bartsch H, Dally H, Popanda O, Risch A, Schmezer P. Genetic risk profiles for cancer susceptibility and therapy response. *Recent Results Cancer Res* 2007;174:19-36.
- [5] van der Rhee HJ, de Vries E, Coebergh JW. Favourable and unfavourable effects of exposure to sunlight. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151(2):118-22.
- [6] Broeks A, Braaf LM, Huseinovic A, Nooijen A, Urbanus J, Hogervorst FB, et al. Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer: a case only study. *Breast Cancer Res* 2007;9(2):R26.
- [7] Krishnadasan A, Kennedy N, Zhao Y, Morgenstern H, Ritz B. Nested case-control study of occupational chemical exposures and prostate cancer in aerospace and radiation workers. *Am J Ind Med* 2007;50(5):383-90.
- [8] Goetz MP, Ingle JN, Couch FJ. Gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(7):752, author reply 752-3.
- [9] Loizidou M, Marcou Y, Anastasiadou V, Newbold R, Hadjuscavvas A, Kyriacou K. Contribution of BRCA1 and BRCA2 gerline mutations to the incidence of early-onset breast cancer in Cyprus. *Clin Genet* 2007;71(2):165-70.
- [10] Fink BN, Gaudet MM, Britton JA, Abrahamson PE, Teitelbaum SL, Jacobson J, et al. Fruits, vegetables, and micronutrient intake in relation to breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat* 2006;98(2):199-208.

- [11] Moorman PG, Terry PD. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. *Am J Clin Nutr* 2004;80(1):5-14.
- [12] Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, et al. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2002;31(1):78-85.
- [13] Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(24):1767-76.
- [14] Terry P, Suzuki R, Hu FB, Wolk A. A prospective study of major dietary patterns and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(12):1281-5.
- [15] Nkondjock A, Shatenstein B, Ghadirian P. A case-control study of breast cancer and dietary intake of individual fatty acids and antioxidants in Montreal, Canada. *Breast* 2003;12(2):128-35.
- [16] Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer* 2000;36(5):636-46.
- [17] van Gils CH, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Lahmann PH, Clavel-Chapelon F, et al. Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. *JAMA* 2005;293:183-93.
- [18] Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 2001;285(6):769-76.
- [19] Bingham SA. The dietary assessment of individuals; methods, accuracy, new technique and recommendations. *Nutrition Abstracts and Reviews (Series A)* 1987;57:705-45.
- [20] Zhang S, Hunter DJ, Forman MR, Rosner BA, Speizer FE, Colditz GA, et al. Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(6):547-56.

- [21] Gaard M, Tretli S, Loken EB. Dietary fat and the risk of breast cancer: a prospective study of 25,892 Norwegian women. *Int J Cancer* 1995;63(1):13-7.
- [22] Hjartaker A, Laake P, Lund E. Childhood and adult milk consumption and risk of premenopausal breast cancer in a cohort of 48,844 women-the Norwegian women and cancer study. *Int J Cancer* 2001;93(6):888-93.
- [23] Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 2003;89(9):1672-85.
- [24] Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(14):1079-85.
- [25] Parodi PW. Dairy product consumption and the risk of breast cancer. *J Am Coll Nutr* 2005;24(6 Suppl):556S-68S.
- [26] Lipkin M, Newmark HL. Vitamin D, calcium and prevention of breast cancer: a review. *J Am Coll Nutr* 1999;18(5 Suppl):392S-7S.
- [27] Lowe L, Hansen CM, Senaratne S, Colston KW. Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D compounds in breast cancer cells. *Recent Results Cancer Res* 2003;164:99-110.
- [28] Javitt NB, Budai K, Miller DG, Cahan AC, Raju U, Levitz M. Breast-gut connection: origin of chenodeoxycholic acid in breast cyst fluid. *Lancet*. 343(8898):633-5, 1994. Erratum in: *Lancet* 1994;343(8903):986.
- [29] Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1996;17:47-67.
- [30] Bérubé S, Diorio C, Verhoek-Oftedahl W, Brisson J. Vitamin D, calcium, and mammographic breast densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(9):1466-72.
- [31] Parodi PW. Milk fat in human nutrition. *Aust J Dairy Technol* 2004;59:3-59.
- [32] Ip MM, Masso-Welch PA, Ip C. Prevention of mammary cancer with conjugated linoleic acid: role of the stroma and the epithelium. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2003;8(1):103-18.

- [33] Miller A, McGrath E, Stanton C, Devery R. Vaccenic acid (t11-18:1) is converted to c9,t11-CLA in MCF-7 and SW480 cancer cells. *Lipids* 2003;38(6):623-32.
- [34] Masso-Welch PA, Zangani D, Ip C, Vaughan MM, Shoemaker SF, McGee SO, Ip MM. Isomers of conjugated linoleic acid differ in their effects on angiogenesis and survival of mouse mammary adipose vasculature. *J Nutr* 2004;134(2):299-307.
- [35] Yang Z, Liu S, Chen X, Chen H, Huang M, Zheng J. Induction of apoptotic cell death and in vivo growth inhibition of human cancer cells by a saturated branched-chain fatty acid, 13 methyltetradecanoic acid. *Cancer Res* 2000;60(3):505-9.
- [36] Wongtangintharn S, Oku H, Iwasaki H, Toda T. Effect of branched-chain fatty acids on fatty acid biosynthesis of human breast cancer cells. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2004;50(2):137-43.
- [37] Yanagi S, Yamashita M, Imai S. Sodium butyrate inhibits the enhancing effect of high fat diet on mammary tumorigenesis. *Oncology* 1993;50(4):201-4.
- [38] Belobrajdic DP, McIntosh GH. Dietary butyrate inhibits NMU-induced mammary cancer in rats. *Nutr Cancer* 2000;36(2):217-23.
- [39] Parodi PW. A role for milk proteins in cancer prevention. *Aust J Dairy Technol* 1998;53:37-47.
- [40] Hakkak R, Korourian S, Shelnett SR, Lensing S, Ronis MJ, Badger TM. Diets containing whey proteins or soy protein isolate protect against 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in female rats. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(1):113-7.
- [41] Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1999;250-7.
- [42] Nowson CA, Margerison C. Vitamin D intake and vitamin D status of Australians. *Med J Aust* 2002;177(3):149-52.
- [43] Stephany RW. Hormones in meat: different approaches in the EU and in the USA. *APMIS* 2001;Suppl (103):S357-64.

- [44] Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Br J Cancer* 2007;96(7):1139-46.
- [45] Biesalski HK. Meat and cancer: meat as a component of a healthy diet. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 Suppl 1:S2-S11.
- [46] el-Bayoumy K. Environmental carcinogens that may be involved in human breast cancer etiology. *Chem Res Toxicol* 1992 ;5 (5):585-90.
- [47] Zheng W, Gustafson DR, Sinha R, Cerhan JR, Moore D, Hong CP et al. Well-done meat intake and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(22):1724-9.
- [48] Krajcinovic M, Ghadirian P, Richer C, Sinnett H, Gandini S, Perret C, et al. Genetic susceptibility to breast cancer in French-Canadians: role of carcinogen-metabolizing enzymes and gene-environment interactions. *Int J Cancer* 2001;92(2):220-5.
- [49] Zheng W, Wen WQ, Gustafson DR, Gross M, Cerhan JR, Folsom AR. GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2002;74(1):9-16.
- [50] Cho E, Chen WY, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Arch Intern Med* 2006;166(20):2253-9.
- [51] Lauber SN, Ali S, Gooderham NJ. The cooked food derived carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b] pyridine is a potent oestrogen: a mechanistic basis for its tissue-specific carcinogenicity. *Carcinogenesis* 2004;25:2509-17.
- [52] Qiu C, Shan L, Yu M, Snyderwine EG. Steroid hormone receptor expression and proliferation in rat mammary gland carcinomas induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b]pyridine. *Carcinogenesis* 2005;26:763-769.
- [53] Snyderwine EG. Mammary gland carcinogenesis by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5- b]pyridine in rats: possible mechanisms. *Cancer Lett* 1999;143:211-215.

- [54] Andersson AM, Skakkebaek NE. Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. *Eur J Endocrinol* 1999;140:477-485.
- [55] Carpenter CE, Mahoney AW. Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1992;31:333-67.
- [56] Wyllie S, Liehr JG. Enhancement of estrogen-induced renal tumorigenesis in hamsters by dietary iron. *Carcinogenesis* 1998;19:1285-1290.
- [57] Liehr JG, Jones JS. Role of iron in estrogen-induced cancer. *Curr Med Chem* 2001;8:839-849.
- [58] Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1079-85.
- [59] Toniolo P, Riboli E, Shore RE, Pasternack BS. Consumption of meat, animal products, protein, and fat and risk of breast cancer: a prospective cohort study in New York. *Epidemiology* 1994;5(4):391-7.
- [60] Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, Negri E, Dal Maso L, Salvini S, et al. Influence of food groups and food diversity on breast cancer risk in Italy. *Int J Cancer* 1995;63(6):785-9.
- [61] Delfino RJ, Sinha R, Smith C, West J, White E, Lin HJ, et al. Breast cancer, heterocyclic aromatic amines from meat and N-acetyltransferase 2 genotype. *Carcinogenesis* 2000;21(4):607-15.
- [62] Rose DP, Connolly JM. Regulation of tumor angiogenesis by dietary fatty acids and eicosanoids. *Nutr Cancer* 2000;37(2):119-27. Review.
- [63] Terry PD, Rohan TE, Wolk A. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: a review of the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 2003;77(3):532-43.
- [64] Margetts B. Feedback on WHO/FAO global report on diet, nutrition and prevention of chronic diseases (NCD). *Public Health Nutr* 2003;6(5):423-4; discussion 425, 427-9.

- [65] Holmes MD, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Hunter DJ, Willett WC. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA* 1999;281(10):914-20.
- [66] Boissonneault GA, Elson CE, Pariza MW. Net energy effects of dietary fat on chemically induced mammary carcinogenesis in F344 rats. *J Natl Cancer Inst* 1986;76(2):335-8.
- [67] Gago-Dominguez M, Yuan JM, Sun CL, Lee HP, Yu MC. Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: The Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer* 2003;89(9):1686-92.
- [68] Hirose K, Takezaki T, Hamajima N, Miura S, Tajima K. Dietary factors protective against breast cancer in Japanese premenopausal and postmenopausal women. *Int J Cancer* 2003;107(2):276-82.
- [69] Terry P, Rohan TE, Wolk A, Maehle-Schmidt M, Magnusson C. Fish consumption and breast cancer risk. *Nutr Cancer* 2002;44(1):1-6.
- [70] Lund E, Engeset D, Alsaker E, Skeie G, Hjartaker A, Lundebye AK, et al. Cancer risk and salmon intake. *Science* 2004;305(5683):477-8.
- [71] Stripp C, Overvad K, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Moller S, et al. Fish intake is positively associated with breast cancer incidence rate. *J Nutr* 2003;133(11):3664-9.
- [72] Engeset D, Alsaker E, Lund E, Welch A, Khaw KT, Clavel-Chapelon F, et al. Fish consumption and breast cancer risk. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006;119(1):175-82.
- [73] Snedeker SM. Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. *Environ Health Perspect* 2001;109(suppl. 1):35-47. Review.
- [74] Coyle YM. The effect of environment on breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2004;84:273-88.
- [75] Silvera SA, Jain M, Howe GR, Miller AB, Rohan TE. Energy balance and breast cancer risk: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006;97(1):97-106.

- [76] Malin A, Matthews CE, Shu XO, Cai H, Dai Q, Jin F, et al. Energy balance and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(6):1496-501.
- [77] Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y, Narod SA, Ghadirian P. Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat* 2006;98(3):285-94.
- [78] Kari FW, Dunn SE, French JE, Barrett JC. Roles for insulin-like growth factor-1 in mediating the anti-carcinogenic effects of caloric restriction. *J Nutr Health Aging* 1999;3(2):92-101.
- [79] Sarkar NH, Fernandes G, Telang NT, Kourides IA, Good RA. Low-calorie diet prevents the development of mammary tumors in C3H mice and reduces circulating prolactin level, murine mammary tumor virus expression, and proliferation of mammary alveolar cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79(24):7758-62.
- [80] Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, Perkins SN, Barrett JC. Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annu Rev Med* 2003;54:131-52. Epub Dec 3, 2001.
- [81] Prentice RL. Future possibilities in the prevention of breast cancer: fat and fiber and breast cancer research. *Breast Cancer Res* 2000;2(4):268-76. Epub May 19, 2000.
- [82] Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 2003;89(9):1672-85.
- [83] Ghadirian P, Lacroix A, Perret C, Robidoux A, Falardeau M, Maisonneuve P, et al. Breast cancer risk and nutrient intake among French Canadians in Montreal: a case-control study. *The Breast* 1998;7:108-113.
- [84] Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Koo J, Trudeau ME, Hood N. Diet and breast cancer: evidence that extremes in diet are associated with poor survival. *J Clin Oncol* 2003;21(13):2500-7.
- [85] Freedman LS, Potischman N, Kipnis V, Midthune D, Schatzkin A, Thompson FE, et al. A comparison of two dietary instruments for evaluating the fat-breast cancer relationship. *Int J Epidemiol* 2006;35(4):1011-21.

- [86] Wu AH, Pike MC, Stram DO. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(6):529-34.
- [87] Wakai K, Tamakoshi K, Date C, Fukui M, Suzuki S, Lin Y, et al. Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: a prospective study in Japan. *Cancer Sci* 2005;96(9):590-9.
- [88] Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, Iscovich JM, Yuan JM, Katsouyanni K, et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(7):561-9.
- [89] Trichopoulos D, Katsouyanni K, Trichopoulou A, Stuver S, Garas Y, Kritselis A, et al. The association of fat and other macronutrients with breast cancer: a case-control study from Greece. *Br J Cancer* 1994;70(3):537-41.
- [90] Martin-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Fernandez-Rodriguez JC, et al. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1994;58(6):774-80.
- [91] Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited : a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 2003;89:1672-85.
- [92] Nkondjock A, Shatenstein B, Ghadirian P. A case-control study of breast cancer and dietary intake of individual fatty acids and antioxidants in Montreal, Canada. *Breast* 2003;12(2):128-35.
- [93] Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. *Am J Med* 1994;97(3A):5S-13S; discussion 22S-8S.
- [94] Kelley DS, Bendich A. Essential nutrients and immunologic functions. *Am J Clin Nutr* 1996;63(6):994S-996S.
- [95] Blomhoff R. Overview of vitamin A metabolism and function. In: Blomhoff R, editor. *Vitamin A in health and disease*. New York: Marcel Dekker 1994, 1-35.
- [96] Blomhoff R. Transport and metabolism of vitamin A. *Nutr Rev* 1994;52(2 Pt 2):S13-S23.

- [97] Wang XD, Krinsky NI, Benotti PN, Russell RM. Biosynthesis of 9-cis-retinoic acid from 9-cis-beta-carotene in human intestinal mucosa in vitro. *Arch Biochem Biophys* 1994;313(1):150-5.
- [98] Garland M, Willett WC, Manson JE, Hunter DJ. Antioxidant micronutrients and breast cancer. *J Am Coll Nutr* 1993;12(4):400-11.
- [99] Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Zhang SM, Colditz GA, et al. Premenopausal intakes of vitamins A, C, and E, folate, and carotenoids, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(8):713-20.
- [100] O'Kelly J, Koeffler HP. Vitamin D analogs and breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 164:333-48, 2003.
- [101] Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol* 1999;277(2 Pt 2):F157-75.
- [102] Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC. Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(17):1301-11.
- [103] Knekt P, Jarvinen R, Seppanen R, Pukkala E, Aromaa A. Intake of dairy products and the risk of breast cancer. *Br J Cancer* 1996;73(5):687-91.
- [104] Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 2001;91(2):260-3.
- [105] Adzersen KH, Jess P, Freivogel KW, Gerhard I, Bastert G. Raw and cooked vegetables, fruits, selected micronutrients, and breast cancer risk: a case-control study in Germany. *Nutr Cancer* 2003;46(2):131-7.
- [106] Vachon CM, Kushi LH, Cerhan JR, Kuni CC, Sellers TA. Association of diet and mammographic breast density in the Minnesota breast cancer family cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(2):151-60.
- [107] Adlercreutz H. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1990;201:3-23.
- [108] Preston-Martin S, Pike MC, Ross RK, Jones PA, Henderson BE. Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res* 1990;50:7415-21.

- [109] Kaaks R, Berrino F, Key T, Rinaldi S, Dossus L, Biessy C, et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2005;97:755-5.
- [110] Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PH, Biessy C, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: The European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:1071-82.
- [111] Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: Reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:606-16.
- [112] Adlercreutz CH, Goldin BR, Gorbach SL, Höckerstedt KA, Watanabe S, Hämäläinen EK, et al. Soybean phytoestrogen intake and cancer risk. *J Nutr* 1995;125:757S-70S.
- [113] Glazier MG, Bowman MA. A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 2001;161:1161-72.
- [114] Keinan-Boker L, Der Schouw YT, Grobbee DE, Peeters PH. Dietary phytoestrogens and breast cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2004;79:282-8.
- [115] Piller R, Chang-Claude J, Linseisen J. Plasma enterolactone and genistein and the risk of premenopausal breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 2006;15:225-32.
- [116] den Tonkelaar I, Keinan-Boker L, Veer PV, Arts CJ, Adlercreutz H, Thijssen JH, et al. Urinary phytoestrogens and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:223-8.
- [117] Zeleniuch-Jacquotte A, Adlercreutz H, Shore RE, Koenig KL, Kato I, Arslan AA, et al. Circulating enterolactone and risk of breast cancer: a prospective study in New York. *Br J Cancer* 2004;91:99-105.
- [118] Kilkkinen A, Virtamo J, Vartiainen E, Sankila R, Virtanen MJ, Adlercreutz H, et al. Serum enterolactone concentration is not associated with breast cancer risk in a nested case-control study. *Int J Cancer* 2004;108:277-80.

- [119] Verheus M, van Gils CH, Keinan-Boker L, Grace PB, Bingham SA, Peeters PH. Plasma phytoestrogens and subsequent breast cancer risk. *Clin Oncol* 2007;25(6):648-55.
- [120] Low YL, Taylor JI, Grace PB, Dowsett M, Scollen S, Dunning AM, et al. Phytoestrogen exposure correlation with plasma estradiol in postmenopausal women in the European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition-Norfolk may involve diet-gene interactions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:213-20.
- [121] Piller R, Verla-Tebit E, Wang-Gohrke S, Linseisen J, Chang-Claude J. CYP17 genotype modifies the association between lignan supply and premenopausal breast cancer risk in humans. *J Nutr* 2006;136:1596-603.
- [122] Horn-Ross PL. Phytoestrogens, body composition, and breast cancer. *Cancer Causes Control* 1995;6(6):567-73.
- [123] Grace PB, Taylor JI, Low YL, Luben RN, Mulligan AA, Botting NP, et al. Phytoestrogen concentrations in serum and spot urine as biomarkers for dietary phytoestrogen intake and their relation to breast cancer risk in the European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition-Norfolk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:698-708.
- [124] Magee PJ, Rowland IR. Phyto-oestrogens, their mechanism of action: current evidence for a role in breast and prostate cancer. *Br J Nutr* 2004;91:513-31.
- [125] Kelemen LE. GI epidemiology: nutritional epidemiology. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(4):401-7.
- [126] Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Voss S, Moseneder J, Thielecke F, Noack R, et al. Validation of a self-administered food-frequency questionnaire administered in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: comparison of energy, protein, and macronutrient intakes estimated with the doubly labeled water, urinary nitrogen, and repeated 24-h dietary recall methods. *Am J Clin Nutr* 1999;70(4):439-47.

- [127] Bingham SA, Luben R, Welch A, Wareham N, Khaw KT, Day N. Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet* 2003;362(9379):212-4.
- [128] Terry P, Suzuki R, Hu FB, Wolk A. A prospective study of major dietary patterns and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(12):1281-5.
- [129] Voorrips LE, Brants HA, Kardinaal AF, Hiddink GJ, van den Brandt PA, Goldbohm RA. Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Clin Nutr* 2002;76(4):873-82.
- [130] Morton LM, Cahill J, Hartge P. Reporting participation in epidemiologic studies: a survey of practice. *Am J Epidemiol* 2006;163: 197-203.

Table 1 Selected studies representative of the literature reviewed

Nutritional factors	Author	Type of study	Number of subjects	Outcome of breast cancer risk
Fruits and vegetables	Gandini et al. [16]	Meta-analysis (5 cohorts+21 case-controls)	23,038	RR=0.75; 95%CI(0.66-0.85)
	Smith-Warner et al. [18]	Meta-analysis (8 cohorts)	351,825	RR=0.93; 95%CI(0.86-0.1.00)
	van Gils et al. [17]	Cohort (EPIC)	285,526	RR=0.98; 95%CI(0.84-1.14)
Dairy products	Missmer et al. [12]	8 large prospective studies	351,041	RR=0.99; 95%CI(0.97-1.0)
	Boyd et al. [23]	Meta-analysis (papers published: 1966 to 2003)	25,015 cases over 580,000 controls	RR=1.12; 95%CI(0.88-1.43)
	Parodi [25]			No statistical analysis was shown in this study.
Meat	Missmer et al. [12]	8 large prospective studies	351,041	RR=1.08; 95%CI(0.98-1.19)
	Cho et al. [50]	Nurses' Health Study II	90,659	RR=1.97; 95%CI(1.35-2.88)
	Taylor et al. [44]	Cohort	35,372	HR=1.64; 95%CI(1.14-2.37)
Poultry	Toniolo et al. [59]	Prospective cohort	14,291	OR=0.70; 95%CI(0.40-1.10)
	Delfino et al. [61]	Case-control study	114 cases, 280 controls	OR=0.46; 95%CI(0.24-0.90)
Fish	Gago-Dominguez et al. [67]	Prospective study	35,298	RR=0.74; 95%CI(0.58-0.94)
	Stripp et al. [71]	Prospective study	23,693	RR=1.13; 95%CI(1.03-1.23)
Total energy	Silvera et al. [75]	Cohort study (<u>National Breast Screening Study : NBSS</u>)	49,613	HR=1.08; 95%CI(1.13-1.85)
	Nkondjock et al. [77]	Case-control study	89 cases, 48 controls	RR=2.76; 95%CI(1.10-7.02)
Total fat	Ghadirian et al. [83]	Case-control study	414 cases, 429 controls	OR=0.91; 95%CI(0.61-1.37)
	Boyd et al. [91]	Meta-analysis (papers published from 1966 to 2003)	25,015 cases over 580,000 controls	RR=1.13; 95%CI(1.03-1.25)
Saturated fats	Howe et al. [88]	Meta-analysis	12 case-control studies	OR=1.57; p<0.0001
	Wakai et al. [87]	Prospective study	26,291	RR=0.68; 95%CI(0.40-1.15)
MUFAs	Trichopoulos et al. [89]	Case-control study	820 cases,1,548 controls	OR=0.75; 95%CI(0.57-0.98)
	Boyd et al. [91]	Meta-analysis	17 case-control studies and 8 cohort studies	RR=1.11; 95%CI(0.96-1.28)

Table 1-continued

PUFAs	Nkondjock et al.	[92]	Case-control study	414 cases, 429 controls	OR=0.90; 95%CI(0.61-1.34)
	Cho et al.	[99]	Prospective study (Nurses' Health Study II)	90,655	RR=0.96; 95%CI(0.73-1.27)
Vitamins and minerals	Cho et al.	[99]	Prospective study (Nurses' Health Study II)	90,655	Vitamin A: RR=0.97; 95%CI(0.76-1.23) Vitamin C: RR=0.96; 95%CI(0.75-1.21) Vitamin E: RR=1.13; 95%CI(0.89-1.43)
	Berube et al.	[30]	Clinical study	777 premenopausal and 783 postmenopausal	Pre-menopausal women: Vitamin D and Calcium: ↓ 8.5% breast density; p=0.004
Phytoestrogens	Keinan-Boker et al.	[114]	Prospective study (EPIC)	15,555	RR=1.00; 95%CI(0.7-1.50)
	Piller et al.	[115]	Case-control study	220 cases, 237 controls	OR=0.38; 95%CI(0.17-0.85)
	Verheus et al.	[119]	Nested case-control study	383 cases, 383 controls	OR=0.68; 95%CI(0.47-0.98)

CHAPITRE 5**ARTICLE II**

**Weight history, smoking, physical activity and breast cancer risk
among French-Canadian women, non-carriers of more frequent
BRCA1/2 mutations**

Journal of Cancer Epidemiology

(Manuscript accepted for publication on: 26-02-2009)

Weight history, smoking, physical activity and breast cancer risk among French-Canadian women, non-carriers of more frequent *BRCA1/2* mutations

Vishnee Bissonauth^{1,2}, Bryna Shatenstein^{1,3}, Eve Fafard², Christine Maugard⁴, André Robidoux⁵, Steven Narod⁶, and Parviz Ghadirian^{1,2*}

¹*Department of Nutrition, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada*

²*Epidemiology Research Unit, Research Centre, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)-Hôtel-Dieu, Montreal, Quebec, Canada*

³*Research Centre, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, Quebec, Canada*

⁴*Service de médecine génique, et Département de Médecine, Centre de Recherche du CHUM, Université de Montréal, Quebec, Canada*

⁵*Department of Surgery, CHUM-Hôtel-Dieu, Montreal, Quebec, Canada*

⁶*Women's College Research Institute, Women's College Hospital, University of Toronto, Toronto Ontario, Canada*

***Correspondence to:**

D^r. Parviz Ghadirian

Epidemiology Research Unit, Research Centre, CHUM-Hôtel-Dieu

3850 St. Urbain, Montreal, Quebec, Canada H2W 1T7

Tel: (514) 890-8000 (12742)

Fax: (514) 412-7138

Email: parviz.ghadirian@umontreal.ca

Accepted: 26-02-2009

Abstract

Several lifestyle factors play a significant role in determining an individual's risk of breast cancer. Many of them could be modified to protect against the malignancy. A nested case-control study was conducted to examine the association between selected lifestyle factors and non-*BRCA* related breast cancer risk among French-Canadian women. Some 280 women with breast cancer and who were non-gene carriers of mutated *BRCA* gene were recruited as cases. Another 280 women, without any cancer and non-gene carriers of mutated *BRCA* gene served as controls. A tested lifestyle questionnaire was interviewer administered to incident cases to obtain information on weight history, smoking, physical activity and other lifestyle risk factors. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated in logistic regression models.

Comparing cases to controls, breast cancer risk was higher among subjects who reached their maximum body mass index (BMI) at an older age (>50 years) (OR=2.83; 95% CI: 2.34-2.91). A positive association was noted between breast cancer risk and weight gain of >34 lbs compared to weight gain of ≤15 lbs, since age 20 years (OR=1.68; 95% CI: 1.10-2.58). Weight gain of >24 lbs compared to weight gain of ≤9 lbs, since age 30 years also resulted in the same relationship (OR=1.96; 95% CI: 1.46-3.06). Similarly, since age 40 years, weight gain of >12 lbs compared to weight gain of ≤1 lb was associated with increased breast cancer risk (OR=1.91; 95% CI: 1.53-2.66). Women who smoked >9 pack-years of cigarettes had a 59% higher breast cancer risk (p=0.05). Subjects who engaged in >24.8 metabolic-equivalent (MET)-hours per week compared to ≤10.7 MET-hours per week of moderate physical activity, had a 52% (p=0.01) decreased risk and total physical activity between 16.2 and 33.2 MET-hours per week compared to ≤16.2 MET-hours per week, resulted in a 43% (p= 0.05) lower risk of breast cancer. In conclusion, weight history did affect breast cancer risk. Moreover, smoking appeared to raise the risk, whereas moderate physical activity had a protective effect.

Keywords: Breast cancer; case-control; French-Canadians; *BRCA1*, *BRCA2*; lifestyle

Introduction

Breast cancer was the second main cause of all causes of death among Canadian women in 2007 [1, 2, 3]. It is now known that germline mutations in the *BRCA* breast cancer susceptibility gene increase susceptibility to breast and ovarian cancers, with an average cumulative risk for breast cancers by age 70 years of 65% in *BRCA1*-mutation carriers and of 39% in *BRCA2* mutation carriers [4]. Several lifestyle factors may play a significant role in determining an individual's risk of breast cancer and could be modified to protect against development of malignancy. For example, obesity, a serious public health problem that is reaching epidemic proportions in many countries, significantly contributes to the development of certain cancers, including breast cancers [5]. Although anthropometric characteristics have been evaluated as possible determinants of breast cancer risk [6, 7], studies on the association of obesity with breast cancer risk in Western women have led to contradictory results. In addition, among commonly-studied lifestyle factors, physical activity has been the focus of numerous investigations. A 3% decrease in breast cancer risk has been observed for each 1-hour increase per week in recreational physical activity during adolescence, [8]. Indeed, a recent study has concluded that there is an increased risk for development of breast cancer in the presence of obesity and low levels of physical activity [9]. Likewise, smoking plays a highly significant role in cardiovascular and respiratory disease as well as in lung cancer and could affect breast cancer risk. However, the evidence is contradictory [5] and, a collaborative reanalysis of the evidence from 53 epidemiological studies worldwide found that smoking had little or no independent effect on the risk of women developing breast cancer [10]. Most studies to date have addressed the relationship between lifestyle factors and breast cancer risk among sporadic cases or gene mutation carriers. To our knowledge, this is the first study which has addressed the issue in a specific population such as French Canadians, a group with a shared, specific genetic background and relatively more common *BRCA* mutations. Because it is currently not known whether lifestyle influences breast cancer risk in *BRCA* non-

gene carriers we undertook the present study to examine associations between selected lifestyle factors and breast cancer risk among French-Canadian women who were non-carriers of the 6 more frequent founder mutations of *BRCA1/2*.

Materials and methods

Study population

The study subjects were identified from participants in an on-going genetic breast cancer study, which began recruitment in 2004. Newly-diagnosed breast cancer patients who attended the Breast Center of Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) Hôtel-Dieu were invited to participate during a follow-up appointment. They were French-Canadian women with early-onset breast cancer born in the province of Québec with maternal or paternal descent from the early settlers to Canada who were of French origin. Early onset breast cancer is defined as breast cancer occurring at a younger age, without metastasis; it is considered to be disease with a large inherited component that is, stemming from a mutation passed on from parent to child. In this study, cases who were ≤ 50 years old at diagnosis, with non-BRCA related invasive breast cancer were eligible for the study while those with in situ breast cancer had to have a positive family history of breast cancer or ovarian cancer to be eligible for this study. Cases >50 years old with invasive or in situ breast cancer had to have a positive family history of breast or ovarian cancer to be eligible for this study.

The diagnosis of breast cancer was confirmed by review of pathology reports and medical records by physicians and geneticists at the Chaire of Breast Cancer of the Research Center of University of Montreal (RC-CHUM) Hôtel-Dieu.

For the current study, cases and controls were tested for founder mutations. These women also provided written consent for *BRCA* gene testing, designed to detect the presence of 6 specific mutations found more frequently in families of French-Canadian descent [11]. A DNA-based test was conducted to identify any of 6 founder mutations in *BRCA1* or *BRCA2*. These 6 mutations

(*BRCA1 3875delGTCT*, *BRCA1 2953delGT*AinsC, *BRCA1 C4446T*, *BRCA2 8765delAG*, *BRCA2 3398delAAAAG*, *BRCA2 6085G>T*) account for approximately 85% of all *BRCA* mutations in the French-Canadian population. If they were not carriers of these mutations, they became eligible cases for this study.

Eligible cases were identified and interviewed, in order to construct a computerized pedigree and obtain information regarding sociodemographic characteristics and breast cancer risk factors. The inclusion criteria for cases stipulated that subjects must be French Canadian women of all ages, recruited by the research team of the Epidemiology Research Unit of RC-CHUM Hôtel-Dieu from 2004-2006, non-carriers of any of the 6 founder mutations mentioned above, and having primary breast cancer without metastasis. The exclusion criteria for cases were non French Canadian women, being too ill to answer the questionnaires and affected by cancers other than breast cancer.

Some 285 non-carriers of these mutations with breast cancer (all ages) were selected sequentially until the target sample was achieved, from the mentioned above cohort of 513 French-Canadian women diagnosed from 2004 to 2006. Of these women, 2 cases (0.7%) refused to participate after being contacted and 3 subjects (1%) changed their address and were unreachable at the time of data collection. Therefore 280 eligible cases (98%) were interviewed.

Control subjects were women from families with breast cancer (n=265), except for 15, (5.4%) who came from the same families as cases. Of these: 8 had a sister-sister relationship; 4 had an aunt-niece relationship; 2 had a mother-daughter relationship and 1 had a grandmother-granddaughter relationship.

The inclusion criteria for controls were as follows: French Canadian women of all ages, recruited at RC-CHUM Hôtel-Dieu, subjects not carrying any of the 6 founder mutations mentioned above and free from cancer. The exclusion criteria for controls were: non French Canadian women, being too ill to answer the questionnaires and affected by cancer.

They were matched for age group (by 10 year age intervals) to cases. A total of 300 eligible controls were identified, of whom 13 (4%) were unreachable, and 7 (2%) refused to participate after the study was explained to them. In all, 280 eligible control subjects (93%) were interviewed.

Assessment of lifestyle factors

To assess weight history, participants were asked about their current weight and their weight when they were 20, 30, and 40 years old. They were also asked to give their highest weight (excluding pregnancies) as well as their age at their highest weight.

To evaluate participation in sports activities or physical exercise 2 years prior to diagnosis (cases) or interview (controls), the study subjects were asked in which seasons, how often, and the average duration per session they engaged in each of the 12 most common types of leisure-time physical activities in Canada. This section of the questionnaire was developed and used over more than 10 years of studies on cancer epidemiology by the Epidemiology Research Unit, CHUM-Hôtel-Dieu. Physical activities included walking, jogging or running, gardening or yard work, housework, golf, tennis, bowling or curling, swimming or water exercise, skiing or skating, bicycling, social dancing and other strenuous exercise. They indicated their usual frequency of participation in each of the above-mentioned activities by choosing 1 of the following categories: never, less than once per month, 1-3 times per month, 1-2 times per week, 3-6 times per week or every day. The average time per episode for each of the 12 activities included less than 15, 15-30, 31-60 minutes, and more than 60 minutes. Intensity was categorized as moderate or vigorous, and classification was based on the amount of energy or effort a participant expended in performing the activity [12]. Overall, physical activity exposure was quantified in terms of metabolic equivalents (MET), representing the number of kilocalories per hour each kilogram of body weight expended in activities [12]. MET-hours per week for each activity were computed by multiplying the MET score by activity duration. Moderate physical activity was defined as MET score of 4, and for vigorous physical activity, it was

defined as 7 [12]. Finally, total physical activity for each participant, as measured by weekly MET-hours, was quantified by summing overall intensity activities.

To assess smoking habits, the subjects were asked if they ever smoked, and if they were currently smoking, their age at smoking initiation, age at smoking cessation and average cigarettes consumption per day. A pack-year index was computed by multiplying the total number of years smoked by average consumption (in packs per day) over the smoking period.

Menopausal status was classified as either pre-menopause, natural post-menopause, surgical post menopause, or unknown, based on self-report of menstrual history. Age at menopause was the age at last natural menstrual cycle followed by one year of amenorrhea. For stratified analyses, categories of pre-menopausal and post-menopausal that included both natural and surgical menopausal groups were used. Women with unknown menopausal status were excluded from the stratified analyses.

For other lifestyle factors, the study subjects completed a face-to-face interviewer-administered core questionnaire that included information regarding age, place of residence, education, height, weight and history of weight change, reproductive history, parity, breastfeeding, age at menarche, oral contraception, hormone replacement therapy, marital status, tamoxifen use and alcohol consumption. They also completed an interviewer-administered 164-item semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ) over the telephone, on the possible role of diet in breast cancer risk, which permitted the quantification of alcohol consumption in the etiology of breast cancer. The FFQ was developed by the National Cancer Institute of Canada.

Statistical analysis

Descriptive statistics were compiled to characterize the study population and to examine case-control differences. Demographic features and potential risk factors between cases and controls were compared by *t*-test for continuous variables and by the chi-square (χ^2) test for categorical variables.

Conditional logistic regression analysis was used to compute the odds ratios (ORs) and associated 95% confidence intervals (95% CIs) of breast cancer for the variables of interest. Because of the limited sample size, only those variables that were confounders in this dataset and for which there was a strong biological rationale were considered. Two sets of analyses were performed. In the first model, univariate modeling was applied to identify potential confounding variables. A *p*-value less than 0.05 was considered to be statistically significant [13]. In the second model, multivariate analysis was applied to control for confounding factors, and these results are presented below. Variables considered as confounders were age, education, physical activity, smoking, alcohol consumption and total energy intake. Lifestyle variables were classified according to tertile distribution, with the lowest tertile being the reference category. The control group was used to create tertile cut points. Tests for linear trend were undertaken, and dose-response trends in risk calculation were evaluated for all analyses by fitting the continuous variable into the model with Wald values [14]. Tests for linear trend were performed by replacing the indicator lifestyle variable in each multivariate model with a single variable representing the median value of the indicator variable for a given category and by using the Wald X^2 value calculated for the regression coefficient of this variable to test the null hypothesis of no linear trend component in non-BRCA related breast cancer risk across tertiles. All tests were 2-sided.

Models were run separately for both pre- and postmenopausal women and were adjusted for age. Women were considered as postmenopausal if they reported having no menstrual periods at least 1 year before data collection.

Results

Characteristics of study subjects

Selected characteristics of cases and controls are summarized in Table I. Mean (\pm SD) age of the cases was 51.9 ± 8.2 years, and 50.0 ± 9.8 years for the controls ($p=0.01$). Differences in age distribution were noticeable between cases and controls with a slight excess of younger control subjects. Cases had

significantly higher education levels than the controls ($p=0.01$). The nulliparous rate of the cases was significantly higher than that of the controls ($p=0.01$) and cases also had fewer children than the controls ($p=0.01$). There were more postmenopausal women among the cases than the controls ($p=0.01$), perhaps due to the above mentioned different age distribution among cases and controls. The cases were significantly more likely to have smoked at any time in their lives than the controls ($p=0.03$). The controls were more likely to have reached their maximum lifetime weight at an earlier age (39 years) than the cases (47 years) ($p=0.01$), while history of weight change indicated that the cases had significantly higher maximum lifetime weight than the controls (155.8 v/s 149.9) ($p=0.04$). Higher weight gain since adolescence and adulthood was observed among cases than the controls ($p=0.01$). Controls practiced more moderate physical activity than the cases ($p=0.01$). The cases were more likely to have greater total energy intake ($p=0.01$) and alcohol (ethanol) intake ($p=0.03$) than the controls, whereas no difference was apparent between study groups in the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy, age at menarche and at menopause, current weight, weight at age 20, 30 and 40 years, vigorous and total physical activity.

Weight history

The risk of breast cancer in relation to weight history is presented in Table II, and Table IV reports the results stratified by menopausal status. After adjusting for age, education, physical activity, smoking, alcohol consumption and total energy intake, breast cancer risk was increased when subjects reached their maximum body mass index (BMI) at an older age (>50 years) (OR=2.83; 95% CI: 2.34-2.91). In addition, a positive association was noted between maximum weight gain of more than 34 lbs compared to weight gain of ≤ 15 lbs, since age 20 (OR=1.68; 95% CI: 1.10-2.58). Weight gain of more than 24 lbs compared to weight gain of ≤ 9 lbs since age 30 also showed similar results (OR=1.96; 95% CI: 1.46-3.06). Likewise, a positive association with breast cancer risk (OR=1.91; 95% CI: 1.53-2.66) was observed for a weight gain after age 40 of more than 12 lbs compared to a weight gain of ≤ 1 lb. Weight gain of more than 25 lbs from age

30 to age 40, presented an increased risk of breast cancer in both pre- (OR=1.62; 95% CI: 1.42-1.97) and postmenopausal women (OR=1.98; 95% CI: 1.11-2.03). Weight gain of more than 25 lbs from age 40 to age 50, presented an increased risk of breast cancer in postmenopausal women (OR=2.01; 95% CI: 1.45-2.91) as well as weight gain of more than 25 lbs from age 50 to age 60, showed an increased risk of breast cancer in postmenopausal women (OR=1.79; 95% CI: 1.21-2.33). No association was apparent between breast cancer risk and current BMI, and BMI at age 20, 30, 40 years, under 49 and over 50 years. Furthermore, maximum lifetime BMI did not show any significant association with breast cancer risk (data not reported).

Lifestyle factors

Smoking

The ORs and 95% CIs for breast cancer risk by smoking status for all age groups are enumerated in Table III; these results also appear in Table IV, where they are stratified by menopausal status. After adjusting for age, education, physical activity, alcohol consumption and total energy intake, women who smoked more than 9 pack-years had a 59% greater risk of breast cancer (OR=1.59; 95% CI: 1.57-2.87) (Table III). A 63% higher risk of breast cancer was also noted among premenopausal women (OR=1.63; 95% CI: 1.23-2.47), with a 49% increased risk among postmenopausal women (OR=1.49; 95% CI: 1.33-2.31) (Table IV).

Physical activity

Women who practiced >24.8 MET-hours compared to \leq 10.7 MET-hours of moderate physical activity weekly, had a 52% lower risk of breast cancer (OR=0.48; 95% CI: 0.31-0.74) (Table III). Moreover, total physical activity between 16.2 and 33.2 MET-hours per week compared to \leq 16.2 MET-hours per week, also showed a 43% decreased risk of breast cancer (OR=0.57; 95% CI: 0.37-0.87), and for >33.2 MET-hours per week, there was a non-significantly reduced risk (OR=0.66; 95% CI: 0.43-1.01). A protective effect of moderate physical activity of more than 24.8 MET-hours per week was observed among

both premenopausal (OR=0.36; 95% CI: 0.22-0.67) and postmenopausal women (OR=0.42; 95% CI: 0.12-0.59). A similar outcome was noted for total physical activity of more than 33.2 MET-hrs per week for both premenopausal (OR=0.63; 95% CI: 0.41-0.97) and postmenopausal women (OR=0.88; 95% CI: 0.35-0.91) (Table IV). However, no statistically significant association was apparent between vigorous physical activity (>7.2 MET-hours/week) and breast cancer risk, regardless of menopausal status.

Discussion

The present case-control study provides results on lifestyle factors and breast cancer risk among French-Canadian women who are non-carriers of the 6 most frequent *BRCA1/2* mutations in this population. To our knowledge, this is the first epidemiological investigation to assess the possible role of common lifestyle variables in the etiology of breast cancer in such a sample. Previous research on lifestyle and breast cancer risk has been mostly undertaken on either sporadic subjects or among *BRCA* mutation carriers.

Our findings concur with previous work reporting that weight gain since youth is related to increased sporadic breast cancer risk [15-19]. Our results also demonstrates that weight gain has a stronger positive association among postmenopausal than premenopausal women. A recent case-control study of changes in body weight and the risk of breast cancer in *BRCA* mutation carriers reported that among *BRCA1* mutation carriers, a weight gain of more than 10 lbs between age 18 and 30 years was associated with a 44% greater risk of breast cancer diagnosed between age 30 and 40 years [20]. Moreover, these results bolster those of our research group's recent case-control study of a group of French-Canadian *BRCA* carriers, indicating that weight gain from age 18 and 30 years was positively associated with breast cancer risk [21]. On the other hand, recent prospective data from the Black Women's Health Study suggested that weight gain in this population was not linked with postmenopausal breast cancer risk providing evidence for differential results in other ethnic populations. The findings also indicated that BMI ≥ 25 at age 18 years of relative to < 20 was

associated with 32% and 47% reduced risks of breast cancer among premenopausal and postmenopausal African-American women, respectively [22]. A likely contributor to the discrepancy in findings between Black and White women with regard to current BMI, weight gain, and postmenopausal breast cancer risk is the difference in distributions of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) status. African-American women have a considerably lower proportion of breast carcinomas that are ER⁺, PR⁺, or both, than White women [22].

As women age, particularly after menopause, obese women have a high level of serum estrogen as a consequence of androstenedione conversion to estrone in adipose tissue, and also due to decreasing concentrations of sex hormone-binding globulin that elevates serum free estrogen [23, 24]. High estrogen production may promote tumor growth. Our study also found that age at attainment of maximum BMI might be an important facet of body size when assessing breast cancer risk. Understanding the importance of age as a predictor of breast cancer risk involves consideration of the influence of adipose tissue on estrogen production and circulation, particularly postmenopause. From the onset of menopause, adipose tissue becomes the primary estrogen producer, and triacylglycerol and insulin levels rise simultaneously. The combination of these events is believed to lengthen a woman's exposure to more active estrogen [25, 26]. It has also been hypothesized that the effects of obesity may be stronger among older, postmenopausal women, due to the longer period of time they are subjected to the proliferative actions of elevated circulating estrogens from adipose tissue. Indeed, a higher breast cancer risk among older postmenopausal women compared to younger women has been suggested by a pooled analysis of 7 prospective studies [27]. Therefore, one may expect that women who reach their maximum BMI later in life will be at greater risk for breast cancer.

Our study showed that more than 9 pack-years of smoking had a significant positive association with breast cancer risk among both pre- and postmenopausal women; however, this result does not support our previous report of a reduced risk of breast cancer in carriers of *BRCA* gene mutations who had

smoked more than 4 pack-years [28]. The weaker breast cancer risk in these subjects may have been associated with lower levels of circulating estrogens [29]. In contrast, a recent case-control study among Polish women indicated an increased risk of invasive breast cancer with the consumption of ≥ 10 cigarettes/day among both pre-menopausal (OR=2.55; 95% CI: 1.81-3.60) and postmenopausal (OR=1.78; 95% CI: 1.33-2.37) women [30]. Likewise, another recent study [31] suggested that *BRCA* mutation carriers who smoked had 2.3-fold (95% CI: 1.6-3.5) and 2.6-fold (95% CI: 1.8-3.9), respectively, greater risk of breast cancer. Cigarette smoke contains compounds that damage DNA, and the repair of such damage may be impaired in women with germline mutations. Some genotoxic carcinogens in tobacco smoke are mammary carcinogens in rodents [32]. The enzymatic machinery required for their metabolic activation is present in human mammary epithelial cells [33], and there is evidence of carcinogen-DNA adducts in human mammary tissue [34, 35], some of which may be smoking-related.

Finally, our study found that moderate physical activity was related to a decreased risk of breast cancer regardless of menopause status. Physical activity has received much attention for its salutary effect on breast cancer risk, as it is one of the few modifiable risk factors for breast cancer. Numerous epidemiological investigations have reported a reduced risk of breast cancer with increasing levels of physical activity [36-37]. In 2002, the International Agency for Research on Cancer (IARC) concluded that "convincing" evidence exists for an inverse association between breast cancer risk and physical activity [38]. Our finding is also consistent with most recent work in this field. For instance in a case-control study by Kamarudin et al. [39], inactive women had a 3.5-fold significantly higher breast cancer risk compared to those who exercised regularly. Data from the California Teachers Study [40] (110,599 women, 2,649 invasive and 593 *in situ* cases) also demonstrated a 20% reduction of invasive, and 31% decrease of *in situ*, breast cancer risk among women who exercised regularly >5 hours/week per year. The authors reported a linear diminution of risk with escalating amounts of

exercise. Recently, a population-based case-control study in Massachusetts established that neither lifetime recreational nor strenuous occupational physical activity appeared to be associated with breast carcinoma risk *in situ*. In contrast, recreational physical activity was associated with a reduced risk of invasive breast cancer in this investigation. After adjustment for potentially confounding factors, women averaging >6 hours per week of strenuous recreational activity over their lifetime had a 23% decrease in the risk of invasive breast cancer when compared to women reporting no recreational activity (95% CI: 0.65-0.92; $p=0.05$ for trend) [41].

Several biological mechanisms have been proposed to explain the lower risk of breast cancer associated with physical activity. In adolescents and young women who are very active, vigorous exercise is accompanied by delayed menarche, irregular and anovulatory menstrual cycles, and a shortened luteal phase [42-45]. Furthermore, postmenopausal women who are physically active have lower levels of estrone and estradiol [46-48] as well as elevated sex hormone-binding globulin [49]. Higher estrogen and lower levels of sex hormone-binding globulin are associated with heightened breast cancer risk in postmenopausal women [50]. Other potential mechanisms include the prevention of weight gain, regulation of insulin sensitivity, and alterations in immune function [51-54].

Like all other case-control investigations, the present study has certain limitations. While retrospective measures may result in recall bias, such a problem is likely to be minimized since the same method served to collect information from cases and controls. Moreover, the likelihood of obtaining false information on maximum lifespan weight and age when this weight occurred can be discounted, as weight gain for a majority of women is a constant concern, and they can recall their highest weight and its timing with relatively good precision [21]. As with most case-control studies, selection and recall bias may have influenced our results.

The present work has a number of strengths. A major strength is its population-based design, which included only incident cases who had undergone

genetic testing for 6 specific *BRCA* gene mutations more frequently found in French-Canadian families and who provided full information about known breast cancer risk factors. In addition, the response rate for both cases and controls was high (over 90%), suggesting that the potential for selection bias was low.

The main protective effects exerted by certain lifestyle factors identified in this paper are consistent with current recommendations by the American Cancer Society for breast cancer prevention [55, 56]. Because of the multifactorial process in breast cancer development, and the tendency for lifestyle variables to cluster, inconsistent and inconclusive data have emerged on breast cancer risk even from well-designed epidemiological research. Consequently, it is essential to continuously update knowledge on the risk factors and their impact on breast cancer. This could help women make beneficial changes in their behavior by addressing diet and physical activity patterns that could reduce their breast cancer risk. In such a context, it is interesting that recent evidence suggests that more than 50% of cancer incidence could be prevented if knowledge of risk factors were applied to changes in behavior [57]. The ultimate goal of such research is to contribute to novel prevention strategies and to decrease the number of women at risk for developing breast cancer.

In summary, we found that weight history did affect breast cancer risk. Moreover, smoking appeared to raise the risk, whereas moderate physical activity had a protective effect. Further research is warranted to confirm these associations in other study populations and hopefully in larger sample sizes.

Acknowledgements

Funding for this study was provided by the Montreal Cancer Institute (MCI) and Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ). We thank our collaborators at the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) for their support, and Ovid Da Silva for his editorial assistance. We also want to thank Yongling Xiao, for her statistical help.

Appendix

MATCHED CASES AND CONTROLS BY RELATIONSHIP: 15 SUBJECTS

AGE OF DIAGNOSIS OF BREAST CANCER CASES (INDEX CASES)	AGE OF CONTROLS (RELATIVES) AT INTERVIEW
<i>RELATIONSHIP</i>	
<i>SISTER-SISTER: 54</i>	
54	74
54	58
42	45
60	50
39	48
39	49
39	51
35	41
<u>SUB TOTAL OF SUBJECTS: 8</u>	
<i>AUNT-NIECE</i>	
50	67
39	31
50	29
42	30
<u>SUB TOTAL OF SUBJECTS: 4</u>	
<i>MOTHER-DAUGHTER</i>	
35	50
62	44
<u>SUB TOTAL OF SUBJECTS: 2</u>	
<i>GRANDMOTHER- GRANDDAUGHTER</i>	
62	23
<u>SUB TOTAL OF SUBJECTS: 1</u>	
GRAND TOTAL OF SUBJECTS: 15	

References

1. Vandelloo MJ, Bruckers LM, Janssens JP. Effects of lifestyle on the onset of puberty as determinant for breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16:17-25.
2. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 38:99-166.
3. Canadian Cancer Statistics. Web site: <http://www.cancer.ca> (accessed January 28, 2008).
4. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjäkoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Erratum in: *Am J Hum Genet.* 2003 ;73:709.
5. Rieck G, Fiander A. The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20:227-51. Review.
6. Tornberg, SA; Carstensen, JM. Relationship between Quetelet's index and cancer of breast and female genital tract in 47000 women followed for 25 years. *Br J Cancer.* 1994;69:358–61.

7. Franceschi, S; Favero, A; La Vecchia, C; Baron, AE; Negri, E; Dal Maso, L; Giacosa, A; Montella, M; Conti, E; Amadori, D. Body size indices and breast cancer risk before and after menopause. *Int J Cancer*. 1996;67:181–6.
8. Lagerros YT, Hsieh SF, Hsieh CC. Physical activity in adolescence and young adulthood and breast cancer risk: a quantitative review. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13:5-12.
9. Begum P, Richardson CE, Carmichael AR. Obesity in post menopausal women with a family history of breast cancer: prevalence and risk awareness. *Int Semin Surg Oncol*. 2009; 6:1. [Epub ahead of print]
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87:1234–45.
11. Tonin PN, Perret C, Lambert JA, Paradis AJ, Kantemiroff T, Benoît MH, Martin G, Foulkes WD, Ghadirian P. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in early-onset French Canadian breast cancer cases unselected for family history. *Int J Cancer* 2001; 95:189-93.
12. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR Jr, Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR Jr, Leon AS. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:S498-504.
13. Rothman KJ and Greenland S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1998:254-260.

14. Harrell FE, Jr. (2001) Regression modelling strategies. Springer-Verlag, Sections 9.2, 10.5, pp. 183-4.
15. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Baron J, Greenberg ER, Willett WC. Body size and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1997; 145:1011-9.
16. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997; 278:1407-11.
17. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, Lopez AM, Manson J, Margolis KL, Muti PC, Stefanick ML, McTiernan A. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13:741-51.
18. London SJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE. Prospective study of relative weight, height, and risk of breast cancer. *JAMA* 1989; 262:2853-8.
19. Ziegler RG, Hoover RN, Nomura AM, West DW, Wu AH, Pike MC, Lake AJ, Horn-Ross PL, Kolonel LN, Siiteri PK, Fraumeni JF Jr. Relative weight, weight change, height, and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:650-60.
20. Olopado OI, Ghadirian P, Lubinski J, Lynch HT, Isaacs C, Weber B, Kim-Sing C, Ainsworth P, Foulkes WD, Eisen A, Sun P. Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2005; 7:R833-43.

21. Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y, Narod SA, Ghadirian P. Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 98:285-94.
22. Palmer JR, Adams-Campbell LL, Boggs DA, Wise LA, Rosenberg L. A prospective study of body size and breast cancer in black women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1795-802.
23. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JG. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1120-31.
24. Hulka BS, Liu ET, Lininger RA. Steroid hormones and risk of breast cancer. *Cancer* 1994; 74:1111-24. Review.
25. Stoll BA, Secreto G. New hormone-related markers of high risk to breast cancer. *Ann Oncol* 1992; 3:435-8. Review.
26. Ballard-Barbash R. Anthropometry and breast cancer. Body size - a moving target. *Cancer* 1994; 74:1090-100. Review.
27. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L, Marshall JR, Miller AB, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152:514-27.
28. Brunet JS, Ghadirian P, Rebbeck TR, Lerman C, Garber JE, Tonin PN, Abrahamson J, Foulkes WD, Daly M, Wagner-Costalas J, Godwin A, Olopade OI. Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 or BRCA2 genes. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:761-66.

29. Kruk J. Association of lifestyle and other risk factors with breast cancer according to menopausal status: a case-control study in the region of Western Pomerania (Poland). *Asian Pac J Cancer Prev* 2007; 8:513-24.
30. Breast Cancer Family Registry; Kathleen Cuningham Consortium for Research into Familial Breast Cancer (Australasia); Ontario Cancer Genetics Network (Canada). Smoking and risk of breast cancer in carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2 aged less than 50 years. *Breast Cancer Res Treat* 2007 Oct 31; [Epub ahead of print].
31. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and breast cancer. *Environ Mol Mutagen* 2002; 39:119-26.
32. Williams JA, Phillips DH. Mammary expression of xenobiotic metabolizing enzymes and their potential role in breast cancer. *Cancer Res* 2000; 60:4667-77.
33. Perera FP, Estabrook A, Hewer A, Channing K, Rundle A, Mooney LA, Whyatt R, Phillips DH. Carcinogen-DNA adducts in human breast tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4:233-8.
34. Li D, Wang M, Dhingra K, Hittelman WN. Aromatic DNA adducts in adjacent tissues of breast cancer patients: clues to breast cancer etiology. *Cancer Res* 1996; 56:287-93.
35. Gammon MD, John EM, Britton JA. Recreational and occupational physical activities and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:100-17.
36. McTiernan A, Ulrich C, Slate S, Potter J. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes Control* 1998; 9:487-509.

37. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132:3456S-64S.
38. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Handbooks on Cancer Prevention, vol. 6. Weight Control and Physical Activity. Lyon (France): IARC Press; 2002.
39. Kamarudin R, Shah SA, Hidayah N. Lifestyle factors and breast cancer: a case-control study in Kuala Lumpur, Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; 7:51-4.
40. Dallal CM, Sullivan-Halley J, Ross RK, Wang Y, Deapen D, Horn-Ross PL, Reynolds P, Stram DO, Clarke CA, Anton-Culver H, Ziogas A, Peel D. Long-term recreational physical activity and risk of invasive and in situ breast cancer: the California teachers study. *Arch Intern Med* 2007; 167:408-15.
41. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Hampton JM, Egan KM. Lifetime recreational and occupational physical activity and risk of in situ and invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:236-43.
42. Bonen A, Ling WY, MacIntyre KP, Neil R, McGrail JC, Belcastro AN. Effects of exercise on the serum concentrations of FSH, LH, progesterone, and estradiol. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1979; 42:15-23.
43. Bonen A, Belcastro AN, Ling WY, Simpson AA. Profiles of selected hormones during menstrual cycles of teenage athletes. *J Appl Physiol* 1981; 50:545-51.
44. Ellison PT, Lager C. Moderate recreational running is associated with lowered salivary progesterone profiles in women. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:1000-3.

45. Frisch RE, Gotz-Welbergen AV, McArthur JW, Albright T, Witschi J, Bullen B, Birnholz J, Reed RB, Hermann H. Delayed menarche and amenorrhea of college athletes in relation to age of onset of training. *JAMA* 1981; 246:1559-63.
46. Nelson ME, Meredith CN, Dawson-Hughes B, Evans WJ. Hormone and bone mineral status in endurance-trained and sedentary postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:927-33.
47. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JG. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1120-31.
48. McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM, Yasui Y, Irwin ML, Rajan KB, Sorensen B, Rudolph RE, Bowen D, Stanczyk FZ, Potter JD, Schwartz RS. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Res* 2004; 64:2923-8.
49. Tymchuk CN, Tessler SB, Barnard RJ. Changes in sex hormone-binding globulin, insulin, and serum lipids in postmenopausal women on a low-fat, high-fiber diet combined with exercise. *Nutr Cancer* 2000; 38:158-262.
50. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:606-16.
51. Gammon MD, John EM, Britton JA. Recreational and occupational physical activities and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:100-17.
52. McTiernan A, Ulrich C, Slate S, Potter J. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes Control* 1998; 9:487-509.

53. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132:3456-64S.
54. Chlebowski RT, Pettinger M, Stefanick ML, Howard BV, Mossavar-Rahmani Y, McTiernan A. Insulin, physical activity, and caloric intake in postmenopausal women: breast cancer implications. *J Clin Oncol* 2004; 22:4507-13.
55. Kushi HL, Byers T, Doyle C, Bandera EV, McCullough M, McTiernan A, Gansler T, Andrews KS, Thun MJ. American Cancer Society 2006 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer with Healthy Food Choices and Physical Activity. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:254-81.
56. Choices for Good Health: American Cancer Society Guidelines for Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention. *CA Cancer J Clin* 2007; 56: 310-2.
57. Colditz GA, DeJong W, Hunter DJ. Harvard Report on Cancer Prevention. *Cancer Causes Control* 1996; 7:S1-55.

TABLE 2- SELECTED CHARACTERISTICS OF THE STUDY POPULATION

Variables	Cases (n=280) (%)	Controls (n=280) (%)	p value ¹
Age (years, mean \pm SD)	51.9 \pm 8.2	50.0 \pm 9.8	0.01
< 30	3	4	
31-40	17	27	
41-50	45	41	
51-60	29	23	
61 +	6	5	
Education attainment (years, mean \pm SD)	13.4 \pm 3.0	12.8 \pm 3.1	0.01
Marital status			
Single	12.5	11.1	
Married/Common-law	70.4	66.4	
Separated/divorced	13.9	14.6	
Widowed	3.2	7.9	0.15
Parity			
Nulliparous	27.1	15.4	
≥ 1	72.9	84.6	0.01
Menopausal status			
Yes	203	145	
No	77	135	0.01

TABLE 2- CONTINUED

Variables	Cases (n= 280)	Controls (n=280)	p value ¹
Oral contraceptive use (%)			
Ever	87.9	85.0	
Never	12.1	15.0	0.40
Hormone replacement therapy (%)			
Yes	26.8	33.6	
No	73.2	66.4	0.10
Smoking (%)			
Ever	63.6	53.6	
Never	36.4	46.4	0.02
Smoking (pack-years, mean \pm SD)	10.3 \pm 13.4	7.8 \pm 12.8	0.03
Age at menarche (years, mean \pm SD)	12.5 \pm 1.5	12.7 \pm 1.6	0.12
Age at menopause (years)	45.4 \pm 6.9	45.3 \pm 7.9	0.20
Age at maximum weight (years)	46.6 \pm 11.9	39.4 \pm 12.5	0.01

TABLE 2- CONTINUED

Variables	Cases (n= 280) (mean \pm SD)	Controls (n=280) (mean \pm SD)	p value ¹
Current weight (lbs)	146.6 \pm 25.3	143.1 \pm 25.1	0.10
Weight at age 20 years (lbs)	116.7 \pm 16.0	119.9 \pm 19.7	0.06
Weight at age 30 years (lbs)	129.9 \pm 21.0	127.4 \pm 14.8	0.18
Weight at age 40 years (lbs)	141.8 \pm 28.1	137.4 \pm 29.8	0.20
Maximum lifetime weight (lbs)	155.8 \pm 26.4	149.9 \pm 28.5	0.04
Weight gain since age 20 years (lbs)	30.0 \pm 22.6	23.2 \pm 21.8	0.01
Weight gain since age 30 years (lbs)	21.3 \pm 20.4	15.0 \pm 18.7	0.01
Weight gain since age 40 years (lbs)	12.4 \pm 14.9	6.9 \pm 15.2	0.01

TABLE 2- CONTINUED

Variables	Cases (n= 280) (mean \pm SD)	Controls (n=280) (mean \pm SD)	p value ¹
Physical activity (MET-hours/week)			
Moderate (4)	18.8 \pm 13.5	21.8 \pm 14.8	0.01
Vigorous (7)	8.1 \pm 12.0	7.1 \pm 11.0	0.29
Total	26.9 \pm 20.0	28.9 \pm 18.8	0.22
Total energy intake (Kcal)	2025.6 \pm 674.2	1782.1 \pm 626.3	0.01

¹ All p values are univariate and derived by student's *t*-test for continuous variables with the χ^2 test for categorical variables.
MET: metabolic equivalent.

TABLE 3- ODD RATIOS AND 95% CONFIDENCE INTERVALS FOR BREAST CANCER RISK ASSOCIATED WITH WEIGHT HISTORY

Variables	Q1	Q2	Q3	p for trend
Current BMI*				
Range (kg/m ²)	≤ 21.1	> 21.1 and ≤ 25.0	>25.0	
Cases/Controls	91/92	98/94	91/94	
Univariate OR (95% CI)	1.00	1.34 (0.35-1.41)	1.76 (0.91-1.78)	0.08
Multivariate OR ^a (95% CI)		1.25 (0.76-1.85)	1.55 (0.77-1.89)	0.09
Age at maximum BMI				
Range (years)	≤ 39	> 39 and ≤ 50	>50	
Cases/Controls	58/126	108/94	114/60	
Univariate OR (95% CI)	1.00	2.50 (1.65-3.78)	2.65 (2.60-3.41)	0.01
Multivariate OR ^a (95% CI)		2.77 (1.76-4.85)	2.83 (2.34-2.91)	0.01
Weight gain since age 20				
Range (lbs)	≤ 15	> 15 and ≤ 34	>34	
Cases/Controls	80/115	93/78	107/87	
Univariate OR (95% CI)	1.00	1.71 (1.13-2.60)	1.67 (1.18-2.64)	0.01
Multivariate OR ^a (95% CI)		1.76 (1.13-2.72)	1.68 (1.10-2.58)	0.01
Weight gain since age 30				
Range (lbs)	≤ 9	> 9 and ≤ 24	>24	
Cases/Controls	68/117	106/84	106/79	
Univariate OR (95% CI)	1.00	2.31 (1.52-3.50)	2.17 (1.44-3.28)	0.01
Multivariate OR ^a (95% CI)		2.25 (1.75-3.49)	1.96 (1.46-3.06)	0.01

TABLE 3- CONTINUED

Variables	Q1	Q2	Q3	p for trend
Weight gain since age 40				
Range (lbs)	≤ 1	> 1 and ≤ 12	>12	
Cases/Controls	55/120	80/63	103/60	
Univariate OR (95% CI)	1.00	1.95 (1.16-2.74)	1.99 (1.47-2.49)	0.01
Multivariate OR ^a (95% CI)		1.82 (1.36-3.10)	1.91 (1.53-2.66)	0.01

* BMI at interview.

^a Adjusted for age, education, physical activity, smoking, alcohol consumption and total energy intake.

TABLE 4- ODD RATIOS AND 95% CONFIDENCE INTERVALS FOR BREAST CANCER RISK ASSOCIATED WITH LIFESTYLE FACTORS, INCLUDING SMOKING AND PHYSICAL ACTIVITY.

Variables	Q1	Q2	Q3	p for trend
Smoking				
Range (pack-years)	≤0	>0 and ≤ 9.0	>9.0	
Cases/Controls	106/134	67/66	107/80	
Univariate OR (95% CI)	1.00	1.28 (0.84-1.96)	1.69 (1.15-2.49)	0.03
Multivariate OR ^a (95% CI)		1.35 (0.86-2.09)	1.59 (1.57-2.87)	0.05
Moderate physical activity				
Range (MET-hours/week)	≤10.7	>10.7 and ≤ 24.8	>24.8	
Cases/Controls	80/108	91/95	109/77	
Univariate OR (95% CI)	1.00	0.68 (0.45-1.02)	0.52 (0.35-0.79)	0.01
Multivariate OR ^b (95% CI)		0.67 (0.44-1.03)	0.48 (0.31-0.74)	0.01
Vigorous physical activity				
Range (MET-hours/week)	≤ 0.11	> 0.11 and ≤ 7.2	>7.2	
Cases/Controls	91/94	91/92	98/94	
Univariate OR (95% CI)	1.00	1.02 (0.68-1.54)	1.08 (0.72-1.61)	0.93
Multivariate OR ^b (95% CI)		1.01 (0.66-1.56)	1.05 (0.66-1.52)	0.94
Total physical activity				
Range (MET-hours/week)	≤ 16.2	> 16.2 and ≤ 33.2	>33.2	
Cases/Controls	87/100	89/98	104/82	
Univariate OR (95% CI)	1.00	0.69 (0.46-1.03)	0.72 (0.48-1.08)	0.14
Multivariate OR ^b (95% CI)		0.57 (0.37-0.87)	0.66 (0.43-1.01)	0.05

^a Adjusted for age, education, physical activity, alcohol consumption and total energy intake.

^b Adjusted for age, education, alcohol consumption, smoking and total energy intake.

TABLE 5- MULTIVARIABLE ADJUSTED ODD RATIOS AND 95% CONFIDENCE INTERVALS FOR BREAST CANCER RISK IN RELATION TO BMI, WEIGHT GAIN, SMOKING AND PHYSICAL ACTIVITY, BY MENOPAUSAL STATUS

Variable	Premenopausal		Postmenopausal	
	Cases/Controls	OR (95% CI)	Cases/controls	OR (95% CI)
Current BMI (kg/m²)*				
≤ 22.5	20/45	1.0 ^a	64/56	1.0 ^a
> 22.5 and ≤ 26.0	30/47	1.37 (0.96-2.60)	68/50	1.65 (0.96-2.70)
>26.0	27/43	1.02 (0.52-2.07)	71/39	1.19 (0.92-2.01)
p for trend		0.56		0.35
Weight gain (lbs)				
<i>From age 30 to age 40</i>				
≤ 13	27/49	1.0 ^a	65/49	1.0 ^a
> 13 and ≤ 25	25/40	1.55 (0.81-1.86)	70/51	1.95 (0.88-2.17)
>25	25/46	1.62 (1.42-1.97)	68/45	1.98 (1.11-2.03)
p for trend		0.05		0.03
Weight gain (lbs)				
<i>From age 40 to age 50</i>				
≤ 13			66/52	1.0 ^a
> 13 and ≤ 25			67/55	2.01 (0.74-2.80)
>25			70/38	2.01 (1.45-2.91)
p for trend				0.04

TABLE 5- CONTINUED

Variable	Premenopausal		Postmenopausal	
	Cases/Controls	OR (95% CI)	Cases/controls	OR (95% CI)
Weight gain (lbs)				
<i>From age 50 to age 60</i>				
≤ 13			69/50	1.0 ^a
> 13 and ≤ 25			71/47	1.86 (0.62-1.97)
>25			63/48	1.79 (1.21-2.33)
p for trend				0.03
Smoking (pack-years)				
≤ 0	17/41	1.0 ^b	62/55	1.0 ^b
> 0 and ≤ 9	31/45	1.30 (0.76-1.86)	70/47	1.62 (0.90-1.93)
>9	29/49	1.63 (1.23-2.47)	71/43	1.49 (1.33-2.31)
p for trend		0.05		0.04
Moderate physical activity (MET-hours/week)				
≤ 10.7	25/40	1.0 ^c	69/45	1.0 ^c
> 10.7 and ≤ 24.8	32/47	0.57 (0.26-1.60)	60/53	0.65 (0.96-1.71)
>24.8	20/48	0.36 (0.22-0.67)	74/47	0.42 (0.12-0.59)
p for trend		0.02		0.03

TABLE 5- CONTINUED

Variable	Premenopausal		Postmenopausal	
	Cases/Controls	OR (95% CI)	Cases/controls	OR (95% CI)
Vigorous physical activity (MET-hours/week)				
≤ 0.11	27/43	1.0 ^c	68/50	1.0 ^c
> 0.11 and ≤ 7.2	26/45	0.97 (0.56-1.64)	62/47	1.05 (0.46-1.73)
>7.2	24/47	1.02 (0.71-1.57)	73/48	0.99 (0.72-1.91)
p for trend		0.76		0.95
Total physical activity (MET-hours/week)				
≤ 16.2	26/44	1.0 ^c	67/49	1.0 ^c
> 16.2 and ≤ 33.2	25/46	0.70 (0.46-1.24)	70/52	0.65 (0.46-1.83)
>33.2	26/45	0.63 (0.41-0.97)	66/44	0.89 (0.35-0.91)
p for trend		0.05		0.05

BMI at interview.

^a Adjusted for age, education, physical activity, smoking, alcohol consumption and total energy intake.

^b Adjusted for age, education, physical activity, alcohol consumption and total energy intake.

^c Adjusted for age, education, alcohol consumption, smoking and total energy intake.

CHAPITRE 6

ARTICLE III

Risk of breast cancer among French-Canadian women, non-carriers of more frequent *BRCA1/2* mutations and consumption of total energy, coffee and alcohol

The Breast Journal

(Manuscript accepted for publication on: 25-11-2008)

Risk of breast cancer among French-Canadian women, non-carriers of more frequent *BRCA1/2* mutations and consumption of total energy, coffee and alcohol

Vishnee Bissonauth^{1,2}, Bryna Shatenstein^{1,3}, Eve Fafard², Christine Maugard⁴, André Robidoux⁵, Steven Narod⁶, and Parviz Ghadirian^{1,2*}

¹*Faculty of Medicine, Department of Nutrition, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada*

²*Epidemiology Research Unit, Research Centre, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, CHUM-Hôtel Dieu, Montreal, Quebec, Canada*

³*Research Centre, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, Quebec, Canada*

⁴*Service de Médecine Génique, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, CHUM-Hôtel Dieu, Montreal, Quebec, Canada*

⁵*Department of Surgery, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, CHUM-Hôtel Dieu, Montreal, Quebec, Canada*

⁶*Women's College Research Institute, Women's College Hospital, University of Toronto, Ontario, Canada*

***Corresponding author and reprint requests to:**

D^r. Parviz Ghadirian

Epidemiology Research Unit, Research Centre, CHUM Hôtel-Dieu

3850 St. Urbain, Montreal, Quebec, Canada H2W 1T7

Tel: (514) 890-8000 (12742)

Fax: (514) 412-7204

Email: parviz.ghadirian@umontreal.ca

Accepted:25-11-2008

6.1 ABSTRACT

Although the connection between diet, lifestyle and hormones suggests that nutritional and lifestyle factors may exert an influence in the etiology of breast cancer, it is not clear whether these factors operate in the same way in women without *BRCA* gene mutations. A nested case-control study was conducted in a cohort of French-Canadian women, with 560 members involving 280 non-gene carriers of mutated *BRCA* gene affected by breast cancer and 280 non-affected and non-gene carriers of mutated *BRCA* gene. A validated semi-quantitative food frequency questionnaire was used to ascertain dietary intake, and a core questionnaire, to gather information on lifestyle risk factors. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated in logistic regression models. It was found that energy intake $>2,057$ Kcal per day was significantly and positively related to breast cancer risk (OR=2.54; 95%CI: 1.67-3.84; $p=0.01$). Women who drank more than 8 cups of coffee per day had an increased risk of breast cancer: OR=1.40 (95%CI: 1.09-2.24; $p=0.03$). Subjects who drank more than 9 g of alcohol (ethanol) per day had an increased risk of breast cancer: OR=1.55 (95%CI: 1.02-2.37; $p=0.04$). In addition, a positive and significant association was noted between the consumption of beer, wine and spirits and breast cancer risk. The ORs were 1.34 (95%CI: 1.28-2.11; $p=0.04$) for >2 bottles of beer per week, OR=1.16 (95%CI: 1.08-2.58; $p=0.05$) for >10 oz of wine per week and OR=1.09 (95%CI: 1.02-2.08; $p=0.05$) for >6 oz of spirit per week, respectively. Intakes of other nutrients and dietary components were not significantly associated with non-gene carrier breast cancer risk. This study provides evidence that total energy intake, coffee and alcohol consumption may play a role in breast cancer risk.

Key words: Breast cancer, case-control, non-gene carrier, French-Canadian, total energy, coffee, alcohol.

6.2 INTRODUCTION

Nutrition may contribute to the development of common cancers in Western countries, as indicated by large differences in breast cancer rates between countries, striking changes in these rates among migrating populations, and rapid modifications over time within countries. Women with a family history of breast cancer may be at higher genetic risk for breast cancer because of known deleterious mutations or as yet unidentified low-penetrance alleles. Such women are likely to be especially motivated to modify their lifestyle to reduce their risk for breast cancer. Few previous studies evaluating diet and breast cancer have focused on women at high genetic risk (1,2), and to our knowledge, none has addressed the topic of diet and non-gene carrier breast cancer risk.

Over the last 2 decades, several nutrition parameters, including coffee and alcohol consumption, have been investigated with regard to their potential role in breast cancer etiology. To date, alcohol is the only nutrient that has been consistently associated with breast cancer (3), with research showing approximately 7% increase in breast cancer risk for women who consume an average of 1 alcoholic beverage per day (4). A number of animal studies have reported that caffeine may both stimulate and suppress breast tumors, depending on the species and the phase of administration (5). Coffee consumption (or caffeine intake) has been directly linked to plasma estradiol, estrone and sex hormone-binding globulin levels, and is inversely correlated with testosterone (6,7). This evidence suggests that coffee consumption may influence breast cancer risk, but epidemiological evidence supporting the association between coffee consumption and breast cancer risk is scant. The objective of the present study was to evaluate associations between selected nutrition parameters, including alcohol and coffee, and breast cancer risk.

6.3 MATERIALS AND METHODS

6.3.1 Study population

The study subjects were identified from participants in an on-going genetic breast cancer study, which began recruitment in 2004. Breast cancer patients who attended the breast center of CHUM-Hotel-Dieu were invited to participate during a follow-up appointment. They were French-Canadian women with early-onset breast cancer. The diagnosis of breast cancer was confirmed by review of pathology reports and medical records by physicians and geneticists.

For the current study, cases and controls were tested for founder mutations. These women also provided written consent for *BRCA* gene testing, designed to detect the presence of 6 specific mutations found more frequently in families of French-Canadian descent (8). A DNA-based test was conducted to identify any of 6 founder mutations in *BRCA1* or *BRCA2*. These 6 mutations (*BRCA1* 3875delGTCT, *BRCA1* 2953delGT^AinsC, *BRCA1* C4446T, *BRCA2* 8765delAG, *BRCA2* 3398delAAAAG, *BRCA2* 6085G>T) account for approximately 85% of all *BRCA* mutations in the French-Canadian population. If they were not carriers of these mutations, they became eligible cases for this study.

Eligible cases were identified and interviewed, in order to construct a computerized pedigree and obtain information regarding sociodemographic characteristics and breast cancer risk factors.

Some 285 non-carriers of these mutations with breast cancer (all ages) were selected sequentially until the target sample was achieved, from the mentioned above cohort of 513 French-Canadian women diagnosed from 2004 to 2006. Of these women, 2 cases (0.7%) refused to participate after being contacted, and 3 subjects (1%) changed their address and were unreachable at the time of data collection. Therefore 280 eligible cases (98%) were interviewed.

Control subjects were women from the same families as cases or other families with breast cancer. They were considered eligible as they were free from cancer, and were not carriers of any of the 6 founder mutations mentioned above. They were matched for age group (by 10 year age intervals) to cases. A total of 300 eligible controls were identified, of whom 13 (4%) were unreachable, and 7 (2%) refused to participate after the study was explained to them. In all, 280 eligible control subjects (93%) were interviewed.

6.3.2 Data collection

The study subjects completed an interviewer-administered food frequency questionnaire (FFQ) that included questions on dietary habits and alcohol consumption. The FFQ was developed by the National Cancer Institute of Canada. This instrument has been tested for validity and reproducibility (9,10) and has been employed in several studies of diet and breast cancer (11) as well as chronic diseases (12). The FFQ covered the period 2 years prior to the diagnosis for cases and a corresponding period for the controls. Data on diet and alcohol were gathered for 164 items consumed over a 12-month period to estimate usual individual intakes. Participants were asked to report types of foods and beverages, including beer, wine, whiskey and other spirits, as well as their frequency of consumption (day, week and month), seasonal variation of food intake and the amounts consumed. The FFQ required about 30-45 minutes of participant's time.

Daily nutrient intake from each type of food and beverage item was calculated, and total nutrient intake for each participant was then computed by summing the overall amount of nutrient intake per day. In addition, alcohol-related beverages consumed were summed to obtain the total amount drunk per week.

Subjects were asked about their participation in physical activity 2 years before the diagnosis (cases) or interview (controls). Overall physical activity

exposure was quantified in terms of metabolic equivalents (MET), representing the number of kilocalories per hour each kilogram of body weight expended in activities (13).

Respondents also completed an interviewer-administered core questionnaire that included information on age, place of residence, education, height, weight and history of weight change, age at menarche, oral contraceptive use, marital status, parity, reproductive history, breastfeeding, menopausal status, hormone replacement therapy, tamoxifen use and smoking. To assess smoking, a pack-year index was computed by the total number of years smoked times the average consumption (in packs per day) over the smoking period.

6.3.3 Statistical analysis

Descriptive statistics were analyzed to characterize the study population and to examine case-control differences. Demographic characteristics and potential risk factors between cases and controls were compared by *t*-test for continuous variables and by the chi-square (χ^2) test for categorical variables.

Conditional logistic regression analysis was used to compute the odds ratios (ORs) and associated 95% confidence intervals (95% CIs) of *BRCA*-non-related breast cancer for the variables of interest. Because of the moderate sample size, only those variables that were confounders in this dataset and for which there was a strong biological rationale were considered. Two sets of analyses were performed. In the first set, univariate modeling was applied to identify potential confounding variables; a *p*-value <0.05 was considered to be statistically significant. In the second set, multivariate analysis was applied to control for confounding factors. Results from multivariate analysis are presented below. Dietary variables were divided into tertiles, with the lowest tertile being the reference category. Tests for linear trend were performed, and dose-response trends in the risk calculation were evaluated for all analyses by fitting the

continuous variable into the model with the Wald value (14). All tests were 2-sided.

Models were run separately for both pre-and post-menopausal women. Women were considered as postmenopausal if they reported having no menstrual periods at least one year before data collection.

6.4 RESULTS

6.4.1 Characteristics of study subjects

The characteristics of the study population are summarized in Table 6. Mean (\pm SD) age of the subjects was 51.9 ± 8.2 years for cases and 50.0 ± 9.8 years for the controls ($p=0.01$). There were noticeable differences between cases and controls for age distribution with a slight excess of younger control subjects ($p=0.015$). Cases had significantly higher education attainment than the controls ($p=0.01$). The nulliparous rate among the cases was significantly higher than that of the controls ($p<0.005$). There were more postmenopausal women among cases than controls ($p=0.01$). Cases were significantly more likely to have smoked at any time in their lives than the controls ($p=0.03$). History of weight change indicated that cases had a significantly higher maximum lifetime weight than the controls (155.8 vs 149.9 lbs) ($p=0.04$). The controls practiced more moderate physical activity than the cases ($p=0.01$). Cases were more likely to have greater total energy and alcohol intake than the controls ($p<0.05$), whereas oral contraceptive use and hormone replacement therapy, age at menarche, age at menopause, vigorous and total physical activity, fat, protein and carbohydrate intake were not significantly different between the study groups.

6.4.2 Total energy

The risk of breast cancer in relation to total energy intake is reported in Table 7. A significant positive association was found between breast cancer risk and total energy (OR=2.54; 95%CI: 1.67-3.84; $p=0.01$), when comparing the highest ($>2,057$ Kcal/d) with the lowest ($<1,554$ Kcal/d) tertile of intake. A non-

significant increased risk was found for women who derived >32.6% of calories from fat (OR=1.50; 95%CI: 0.55-1.64; p=0.06). A similarly non-significant increased risk was found for women who derived >56.7% of calories from carbohydrates (OR=1.24; 95%CI: 0.67-1.69; p=0.06). However, no association was found between breast cancer risk and percentage calories from protein.

6.4.3 Coffee consumption

Result in relation to coffee consumption and breast cancer is presented in Table 8. A positive association was noted between coffee consumption and breast cancer risk. The OR was 1.40 (95%CI: 1.09-2.24; p=0.03) for consumption of more than 8 cups of coffee per day.

6.4.4 Alcohol consumption

Table 8. shows the risk of breast cancer in relation to alcohol consumption. An increased risk of 55% in breast cancer as alcohol consumption increased (OR=1.55; 95%CI: 1.02-2.37; p=0.04) greater than 9 g of ethanol per day was noted. A similar association was also apparent between beer, wine and spirit consumption and breast cancer risk, with ORs of 1.34 (95%CI: 1.28-2.11; p=0.04) for >2 bottles of beer per week, OR=1.16 (95%CI: 1.08-2.58; p=0.05) for >10 oz of wine per week, and OR=1.09 (95%CI: 1.02-2.08; p=0.05) for >6 oz of spirit per week, respectively.

Total energy intake, coffee and alcohol consumption showed no associations with breast cancer risk in neither pre-nor post-menopausal women; results are shown in Table 9.

6.5 DISCUSSION

In the last two decades a wealth of new data on diet and cancer has provided support for the hypothesis that nutrition influences both the etiology and prevention of cancer. To our knowledge, the present case-control study provides

one of the few assessments of dietary intake among French-Canadian non-gene carriers of *BRCA* gene mutations.

This study examined the independent contribution of differences in energy intake to the prevention of breast cancer. Studies indicate that energy restriction protects against the development of mammary tumors in mice, irrespective of the type of restricted nutrient or other study characteristics (15,16). In humans, there is also substantial evidence for increased breast cancer risk with high-energy intake. A cohort study in Canada observed a 1.45-fold greater risk in premenopausal women who had a daily total energy intake of 2,406 Kcal and more (17). This result was also confirmed by a case-control study in Shanghai, which reported a 1.82-fold rise in premenopausal breast cancer risk among women who consumed more than 2,107 Kcal per day and who were in the lowest tertile of occupational activity. A 2.71-fold increase in breast cancer risk was also observed among postmenopausal women who had a similar daily energy intake but did not participate in exercise or sports (18).

A number of earlier investigations have supported a beneficial effect of lower energy intake on breast cancer. A cohort study in Sweden followed women treated for anorexia before age 40 years and reported a 50% reduction in breast cancer risk (19). Similarly, two other cohort trials in Norway and the Netherlands, focusing on the effects of war-time starvation, showed a decrease in breast cancer risk with energy restriction (20,21). However, these studies did not gather information on individual energy intake and did not account for body size and physical activity.

Several mechanisms have been proposed to explain how increased energy intake promotes breast cancer growth. Since, hormones and other growth factors are reduced by caloric restriction, it is logical to assume that in caloric abundance, tumorigenesis may be hormone- or growth factor-driven. Disturbances in energy balance influence breast cancer risk through alterations in the production of

ovarian steroid hormones (22,23), particularly estradiol, which has been shown to be positively related to breast cancer risk (24). Dietary restriction mediates changes in the availability of insulin growth factor-1 that, in turn, inhibits tumor development by decreasing cell proliferation (25,26). A low-energy diet has been shown to suppress estrogen secretion under conditions that inhibit mammary tumor development (27,28). It has also been reported that caloric restriction is associated with decreased free radical production in mitochondria and with reduced oxidative stress, possibly via lower oxidant production, enhanced antioxidant capacity, and diminished inflammation (29,30). Energy restriction lowers the DNA replication rate and enhances the rate of apoptosis, thus reducing tissue susceptibility to damaging carcinogens (30). Indeed, an energy-restricted diet may decrease reproductive hormones, leading to lower lifetime exposure to estrogens.

Our study also suggested that consumption of >8 cups of coffee per day is associated with an increase risk of breast cancer. The present work does not concur with the results of our previous investigation which showed that a similar group of women who consumed at least 6 cups of coffee per day, appeared to have a statistically significant reduction in breast cancer risk (31). The controversy over the effect of caffeine on cancer risk goes back to 1979, when interest in caffeine intake as a risk factor for breast cancer was generated when it was reported that elimination of caffeine from the diet led to relief from symptoms of benign breast disease (BBD) (32). This resulted in the examination of coffee, the major contributor of caffeine in the diet, as a potential risk factor for breast cancer. Although caffeine was originally proposed as an important risk factor for BBD (33,34), subsequent research indicated a less clear role for it in both BBD and breast cancer development. A review of clinical trials conducted among women with BBD who excluded caffeine from their diet found inconsistent data on the association between caffeine and BBD progression (35). Although both black tea and decaffeinated coffee have been the subject of fewer investigations than regular coffee, previous studies have consistently failed to

detect a significant association between these 2 beverages and breast cancer risk (36-39).

A recent 22-year follow-up cohort trial observed no substantial association between caffeinated and decaffeinated coffee and tea consumption and breast cancer risk in members of the cohort who consumed ≥ 4 cups of coffee or tea per day (40). Given the complex relationship between caffeine and breast cancer development, the hypothesis that coffee consumption would be a risk factor for breast cancer may be intuitive, but it is potentially misleading. Because coffee is a complex mixture of biochemically-active substances, including caffeine and phytochemicals, it is difficult to understand the net effect of this complex array of substances on breast cancer risk. Caffeine is the component of coffee that has been most investigated for its potential role in the etiology of breast cancer. Experimental studies have shown both stimulation and suppression of breast tumors with caffeine, depending upon the animal species and the tumorigenic phase (initiation/promotion) of administration (32). However, more work is needed to be done to confirm either the detrimental or beneficial effect of coffee and to establish the mechanism for its effect.

Finally, the present study also found that >9 g of ethanol per day increased breast cancer risk. Many epidemiologic investigations have identified chronic alcohol consumption as a risk factor for breast cancer. Previous meta-analyses have demonstrated positive associations between alcohol intake and breast cancer (41-49). However, most were conducted among Western populations. Recently, a review of Japanese studies discerned a weak link between alcohol and breast cancer risk (50). While female Japanese drinkers may consume less alcohol than female drinkers in other countries, there remains a weak, increased risk of breast cancer. Ethanol itself is not a carcinogen, but it is metabolized to potential carcinogenic compounds such as acetaldehyde. Alcohol induces oxidative stress in the liver so that other carcinogenic substances may be synthesized through enzyme induction. Alcohol increases cell membrane permeability thus facilitating

the traffic of carcinogens into cells (51). Experiments in animals have revealed that ethanol intake can cause mammary tumorigenesis (52). It also induces the proliferation of mammary epithelia in animal models and results in higher serum concentrations of estradiol in premenopausal women. Based on international epidemiological studies and assuming biological plausibility, it can be concluded that alcohol consumption increases breast cancer risk.

This investigation found no significant association between breast cancer risk and intakes of micronutrients and other dietary components, including fat, protein, carbohydrate, fatty acids, calcium, vitamins A, C, D and E, fibre, folate, α -carotene, β -carotene, lycopene, fruits and vegetables, dairy products, fish, meat and poultry. To date, no consistent, strong, and statistically significant associations have been found between diet and breast cancer, except for regular alcohol consumption, being overweight, and weight gain (53). There are several possible explanations for this apparent lack of association between diet and breast cancer incidence.

For example, most studies on diet and breast cancer have been conducted in industrialized countries, primarily North America, Europe, and Japan. Although there is substantial variation in diet across Northern and Southern European countries, the international variation in dietary patterns across industrialized and developing countries is even greater (53). The role of diet for breast cancer risk in developing countries has been less explored. Because the variation in diet studied needs to exceed the measurement error, diet studies may need to take advantage of the international variation in diet when exploring the association with cancer. In addition, almost all studies on diet and breast cancer have focused on diet during adult life. It is possible that diet during adult life may not be an important predictor of risk of breast cancer. The human breast may be most susceptible to dietary influences during early life, in particular before puberty (53). Currently available data do not permit inferences to be made on the role of diet before or during puberty on the risk of breast cancer. Further, the time

period addressed in most investigations may be too short to capture dietary parameters as an initiator or initial preventive factor of breast cancer. However, because most people do not change their dietary preferences much over time, inferences may be possible to the more distant past (54). It is possible that diet may also promote or prevent further growth of a cancer that is already initiated or that subgroups of women characterized by estrogen- or progesterone-receptor status or genetic, epigenetic, or hormonal status may be specifically susceptible to the influence of diet (55). These potential avenues have not been sufficiently explored. Finally, it is possible that a protective effect of some foods such as fruits and vegetables on breast cancer risk is countered by a harmful effect of food residues such as pesticides (56).

A limitation of our investigation was the fact that retrospective measures were used, which may have resulted in recall bias. Consequently, women with breast cancer might be more likely to overestimate consumption of certain foods they believe to be related to their disease. It is also possible that infrequent drinkers or ex-drinkers of alcohol may have reported that they were non-drinkers. However, this would have led to spurious associations between nutritional parameters and breast cancer risk. On the contrary, the expected associations observed between breast cancer risk and established risk factors argue against any strong selection or recall bias in the data. Indeed, to avoid such a bias, the study subjects were asked about their eating habits 2 years prior to diagnosis for cases and a corresponding period for the controls, to encourage more precise recording of their usual eating habits (57).

The major strength of our study is that it is a population based-design included only incident cases who had undergone genetic testing for the 6 most common *BRCA* gene mutations among French-Canadians, and who had provided full information on traditional breast cancer risk factors. In addition, the response rate for both cases and controls was high, over 90%, indicating that the potential of selection bias was low.

In conclusion, our findings indicate that relatively high total energy intake and high coffee and alcohol consumption may increase the risk of breast cancer. These findings provide further understanding of the aspects of diet that deserve greater attention. This evidence could contribute to dietary prevention strategies to reduce breast cancer incidence.

Acknowledgements

Funding for this study was obtained from the Montreal Cancer Institute and 'Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ).' We thank our collaborators in the CHUM for their support, and Ovid Da Silva for his editorial assistance.

6.6 REFERENCES

1. Nkondjock A, Ghadirian P. Diet quality and BRCA-associated breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2006; **103**:361-9.
2. Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y, Narod SA, Ghadirian P. Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat* 2006; **98**:285-94.
3. Key TJ, Schantzkin A, Willet WC, et al. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr* 2004; **7**:187-200. Review.
4. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; **18**:1195-6.

5. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. American Institute for Cancer Research, Washington, DC, 1997.
6. Ferrini RL, Barrett-Connor E. Caffeine intake and endogenous sex steroid levels in postmenopausal women. The Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol* 1996; **144**:642-4.
7. Naga C, Kabuto M, Shimizu H. Association of coffee, green tea, and caffeine intakes with serum concentrations of estradiol and sex hormone-binding globulin in premenopausal Japanese women. *Nutr Cancer* 1998; **30**: 21-4.
8. Tonin PN, Perret C, Lambert JA, et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in early-onset French Canadian breast cancer cases unselected for family history. *Int J Cancer* 2001; **95**:189-93.
9. Jain M, Howe GR, Rohan T. Dietary assessment in epidemiology: comparison on food frequency and a diet history questionnaire with a 7-day food record. *Am J Epidemiol* 1996; **143**:953-60.
10. Shatenstein B, Ghadirian P. Validity of a self-administered and an interviewer-administered food frequency questionnaire compared with 7-day estimated food records. *J Epidemiol Biost* 1996; **1**:89-98.
11. Jain M, Miller AB, To T. Premorbid diet and the prognosis of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; **86**:1390-7.
12. Ghadirian P, Jain M, Ducic S, Shatenstein B, Morisset R. Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. *Int J Epidemiol* 1998; **27**:845-52.

13. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; **32**:S498-S504.
14. Harrell FE, Jr. (2001) Regression modelling strategies. Springer-Verlag, Sections 9.2, 10.5, pp. 183-4.
15. Kritchevsky D. Caloric restriction and experimental mammary carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1997; **46**:161-7.
16. Dirx MJ, Zeegers MP, Dagnelie PC, Van den Bogaard T, Van den Brandt PA. Energy restriction and the risk of spontaneous mammary tumors in mice: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2003; **106**:766-70.
17. Silvera SA, Jain M, Howe GR, Miller AB, Rohan TE. Energy balance and breast cancer risk: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006; **97**:97-106. Epub 2005 Dec 1.
18. Malin A, Matthews CE, Shu XO, et al. Energy balance and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; **14**:1496-1501.
19. Michels KB, Ekblom A. Caloric restriction and incidence of breast cancer. *JAMA* 2004; **291**:1226-30.
20. Nilsen TI, Vatten LJ. Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. *Br J Cancer* 2001; **84**:417-22.
21. Røksahm TE, Tretli S. Breast cancer incidence in food- vs non-food-producing areas in Norway: possible beneficial effects of World War II. *Br J Cancer* 2002; **86**:362-6.

22. Willett W, Stampfer MJ. Implications of total energy intake for epidemiologic analyses. In: Willett WC (Ed.) *Nutritional Epidemiology*. Oxford University Press, New York, 1998; pp. 273-301.
23. Ellison PT. Understanding natural variation in human ovarian function. In: Dunbar RIM (Ed.) *Human Reproductive Decisions: Biological and Social Perspectives*. St Martin's Press, New York, 1995; 22-51.
24. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; **2**:133-40. Review.
25. Kari FW, Dunn SE, French JE, Barrett JC. Roles for insulin-like growth factor-1 in mediating the anti-carcinogenic effects of caloric restriction. *J Nutr Health Aging* 1999; **3**:92-101. Review.
26. Hursting SD, Kari FW. The anti-carcinogenic effects of dietary restriction: mechanisms and future directions. *Mutat Res* 1999; **443**:235-49. Review.
27. Sarkar NH, Fernandes G, Telang NT, Kourides IA, Good RA. Low-calorie diet prevents the development of mammary tumors in C3H mice and reduces circulating prolactin level, murine mammary tumor virus expression, and proliferation of mammary alveolar cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; **79**:7758-62.
28. Sylvester PW, Aylsworth CF, Meites J. Relationship of hormones to inhibition of mammary tumor development by underfeeding during the "critical period" after carcinogen administration. *Cancer Res* 1981; **41**:1384-8.
29. Harman D. Free radical theory of aging. *Mutat Res* 1992; **275**:257-66.

30. Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, et al. Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annu Rev Med* 2003; **54**:131-52. Review
31. Nkondjock A, Ghadirian P, Kotsopoulos J, et al. Coffee consumption and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2006; **118**:103-7.
32. Minton JP, Abou-Issa H, Foecking MK, et al. Caffeine and unsaturated fat diet significantly promotes DMBA-induced breast cancer in rats. *Cancer* 1983; **51**:1249-53.
33. Minton JP, Abou-Issa H, Elliot JB, et al. Biochemical subgrouping of benign breast disease to define premalignant potential. *Surgery* 1981; **90**:652-6.
34. Minton J, Foecking M, Webster D, Matthews R. Caffeine, cyclic nucleotides, and breast disease. *Surgery* 1979; **86**:105-9.
35. Horner NK, Lampe JW. Potential mechanisms of diet therapy for fibrocystic breast conditions show inadequate evidence of effectiveness. *J Am Diet Assoc* 2000; **100**:1368-80.
36. Rosenberg L, Miller DR, Helmrich SP, Siram MG. Breast cancer and the consumption of coffee. *Am J Epidemiol* 1985; **122**:391-9.
37. Lubin F, Ron E, Wax Y, Modan B. Coffee and methylxanthines and breast cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1985; **74**:569-73.
38. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Hankin J, Pike MC. Green tea and risk of breast cancer in Asian Americans. *Int J Cancer* 2003; **106**:574-9.

39. Goldbohm RA, Hertog MG, Brants HA, van Poppel G, van den Brandt PA. Consumption of black tea and cancer risk: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1996; **88**:93-100.
40. Ganmaa D, Willett WC, Li TY, et al. Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up. *Int J Cancer* 2008; (Epub ahead of print).
41. Longnecker M, Verlin J, Orza M, Chalmers T. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1988; **260**:652-6.
42. Howe G, Rohan T, DeCarli A, Iscovich J, Kaldor J, Katsouyanni K. The association between alcohol and breast cancer risk: evidence from the combined analyses of six dietary case-control studies. *Int J Cancer* 1991; **47**:707-10.
43. Longnecker M. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Cause Control* 1994; **5**:73-82.
44. Roth HD, Levy PS, Shi L, Post E. Alcoholic beverages and breast cancer: some observations on published case-control studies. *J Clin Epidemiol* 1994; **47**:740-7.
45. D'Arcy C, Holman C, English D, Milne E, Winter E. Meta-analysis of alcohol and all-cause mortality: a validation of NHMRC recommendations. *Med J Aust* 1996; **164**:141-5.
46. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Arico S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction* 1999; **94**:1551-73.

47. Elison RC, Zhang Y, McLennan CE, Rothman KJ. Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2001; **154**:740-7.
48. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Alcohol, tobacco and breast cancer — collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58, 515 women with breast cancer and 95, 067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; **87**:1234-45.
49. Key J, Hodgson S, Omar RZ, et al. Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control* 2006; **17**:759-70.
50. Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, et al. Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan: Alcohol drinking and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2007; **37**:568-74.
Review
51. Gerber B, Müller H, Reimer T, Krause A, Friese K. Nutrition and lifestyle factors on the risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; **79**:265-76. Review.
52. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 44: Alcohol Drinking Lyon, France. IARC, 1988.
53. Michels KB, Mohllajee AP, Roset-Bahmanyar E, Beehler GP, Maysich KB. Diet and breast cancer: a review of the prospective observational studies. *Cancer* 2007; **109**:2712-49. Review.

54. Wu AH, Wan P, Hankin J, et al. Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Carcinogenesis* 2002; **23**: 1491-6.
55. Rebbeck TR, Martinez ME, Sellers TA, et al. Genetic variation and cancer: improving the environment for publication of association studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; **13**: 1985-6.
56. Schafer KS, Kegley SE. Persistent toxic chemicals in the US food supply. *J Epidemiol Community Health* 2002; **56**: 813-7.
57. Bingham SA, Luben R, Welch A, et al. Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet* 2003; **362**: 212-4.

Table 6. Selected characteristics of the study population

Variables	Cases (n= 280) (%)	Controls (n=280) (%)	p-value ¹
Age (years, mean \pm SD)	51.9 \pm 8.2	50.0 \pm 9.8	0.01
< 35	3.9	4.3	
35-44	15.0	26.4	
44-54	46.4	40.7	
55-64	29.6	23.2	
65 +	5.0	5.4	
Education attainment (years, mean \pm SD)	13.4 \pm 3.0	12.8 \pm 3.1	0.01
Menopausal Status			
Yes	203	145	
No	77	135	0.01
Age at menopause (years, mean \pm SD)	45.4 \pm 6.9	45.3 \pm 7.9	0.20
Smoking			
Ever	63.6	53.6	
Never	36.4	46.4	0.02

Table 6- continued

Variables	Cases (n= 280) (mean \pm SD)	Controls(n=280) (mean \pm SD)	p value ¹
Maximum lifetime weight (lbs)	155.8 \pm 26.4	149.9 \pm 28.5	0.04
Physical activity (MET-hours/week)			
Moderate	18.8 \pm 13.5	21.8 \pm 14.8	0.01
Vigorous	8.1 \pm 12.0	7.1 \pm 11.0	0.29
Total	26.9 \pm 20.0	28.9 \pm 18.8	0.22
Total energy intake (kcal)	2,025.6 \pm 674.2	1,782.1 \pm 626.3	0.01
Fat intake (%)	32.2 \pm 2.9	31.9 \pm 3.6	0.06
Protein intake (%)	15.5 \pm 7.2	16.4 \pm 5.9	0.06
Carbohydrate (%)	55.4 \pm 9.1	54.7 \pm 8.5	0.06
Alcohol (ethanol) (g)	9.8 \pm 12.5	6.3 \pm 10.8	0.03

¹ All p values are univariate and derived by student's *t*-test for continuous variables and by the χ^2 test for categorical variables. MET: metabolic equivalent.

Table 7. OR and 95%CI for breast cancer associated with Energy intake

Nutrients	Q1	Q2	Q3	<i>p</i> trend
Total energy				
Intake range (Kcal/d)	≤ 1,554	> 1,554 and ≤ 2,057	>2,057	
Cases/Controls	61/95	104/113	115/72	
Univariate OR (95% CI)	1.00	1.64 (1.08-2.47)	2.59 (1.70-3.93)	0.01
Multivariate OR^a (95% CI)		1.67 (1.10-2.53)	2.54 (1.67-3.84)	0.01
% Calories from fat				
Intake range	≤ 27.9	> 27.9 and ≤ 32.6	>32.6	
Cases/Controls	91/95	93/94	96/91	
Univariate OR (95% CI)	1.00	1.04 (0.78-1.65)	1.19 (0.70-3.93)	0.07
Multivariate OR^a (95% CI)		1.17 (0.40-1.73)	1.50 (0.55-1.64)	0.06
% Calories from carbohydrates				
Intake range	≤ 51.1	> 51.1 and ≤ 56.7	>56.7	
Cases/Controls	82/104	96/91	102/85	
Univariate OR (95% CI)	1.00	1.24 (0.68-1.97)	1.19 (0.70-1.96)	0.06
Multivariate OR^a (95% CI)		1.37 (0.80-1.83)	1.24 (0.67-1.69)	0.06
% Calories from protein				
Intake range	≤ 14.3	> 14.3 and ≤ 16.4	>16.4	
Cases/Controls	70/116	99/88	111/76	
Univariate OR (95% CI)	1.00	0.91 (0.83-1.87)	0.99 (0.80-1.93)	0.07
Multivariate OR^a (95% CI)		0.97 (0.89-1.74)	0.95 (0.92-1.99)	0.06

^a Adjusted for age, education, physical activity, smoking, alcohol consumption and maximum lifetime BMI.
 BMI: body mass index.

Table 8. OR and 95%CI for breast cancer associated with different beverages

Nutrients	Q1	Q2	Q3	<i>p</i> trend
Coffee				
Intake range (cups/d)	≤ 2	> 2 and ≤ 8	>8	
Cases/Controls	102/134	90/80	88/66	
Univariate OR (95% CI)	1.00	1.75 (1.16-2.64)	1.48 (1.09-2.20)	0.02
Multivariate OR^b (95% CI)		1.79 (1.17-2.57)	1.40 (1.09-2.24)	0.03
Alcohol (ethanol)				
Intake range (g/d)	≤ 1.9	> 1.9 and ≤ 9.0	>9.0	
Cases/Controls	81/106	93/92	106/82	
Univariate OR (95% CI)	1.00	1.32 (0.88-1.99)	1.69 (1.13-2.55)	0.04
Multivariate OR^c (95% CI)		1.30 (0.86-2.08)	1.55 (1.02-2.37)	0.04
Beer				
Intake range (bottle/wk)	0	> 0 and ≤ 2	>2	
Cases/Controls	77/102	97/96	106/82	
Univariate OR (95% CI)	1.00	1.12 (0.38-2.39)	1.29 (1.23-2.15)	0.05
Multivariate OR^c (95% CI)		1.20 (0.32-2.32)	1.34 (1.28-2.11)	0.04
Wine				
Intake range (oz/wk)	≤ 5	>5 and ≤ 10	>10	
Cases/Controls	78/103	96/95	106/82	
Univariate OR (95% CI)	1.00	1.02 (0.38-1.89)	1.19 (1.13-2.58)	0.04
Multivariate OR^c (95% CI)		1.06 (0.32-1.97)	1.16 (1.08-2.58)	0.05

Table 8-Continued

Nutrients	Q1	Q2	Q3	<i>p</i> trend
Spirit				
Intake Range (oz/wk)	≤3	>3 and ≤ 6	>6	
Cases/Controls	114/116	90/93	76/71	
Univariate OR (95% CI)	1.00	1.22 (0.58-2.09)	1.03 (1.02-1.95)	0.05
Multivariate OR^c (95% CI)		1.33 (0.52-1.99)	1.09 (1.02-2.08)	0.05

^b Adjusted for age, education, physical activity, smoking, alcohol consumption and total energy.

^c Adjusted for age, education, physical activity, smoking, coffee consumption and total energy.

Table 9- Multivariable adjusted odd ratios and 95% confidence intervals for breast cancer in relation to total energy intake, coffee and alcohol consumption, by menopausal status

Variable	Premenopausal		Postmenopausal	
	Cases/Controls	OR(95%CI)	Cases/controls	OR(95%CI)
Total energy intake (Kcal/d)				
≤ 1,554	25/47	1.0 ^a	65/46	1.0 ^a
> 1,554 and ≤ 2,057	29/48	1.70 (0.96-1.89)	71/51	1.93 (0.90-2.83)
>2,057	23/40	1.99 (0.75-2.47)	67/48	2.09 (0.86-2.95)
p for trend		0.07		0.06
Coffee (cups/d)				
≤ 2	24/44	1.0 ^b	66/50	1.0 ^b
> 2 and ≤ 8	30/45	1.12 (0.63-1.56)	69/49	1.23 (0.70-1.82)
> 8	23/46	1.09 (0.45-1.99)	68/46	1.30 (0.66-1.88)
p for trend		0.10		0.13
Alcohol (ethanol) (g/d)				
≤ 1.9	28/45	1.0 ^c	70/53	1.0 ^c
> 1.9 and ≤ 9.0	24/48	1.19 (0.29-1.79)	65/45	1.34 (0.44-1.89)
>9.0	25/42	1.21 (0.65-1.67)	68/47	1.35 (0.77-1.98)
p for trend		0.09		0.08

^a Adjusted for age, education, physical activity, smoking, alcohol consumption and maximum lifetime BMI.

^b Adjusted for age, education, physical activity, smoking, alcohol consumption and total energy.

^c Adjusted for age, education, physical activity, smoking, coffee consumption and total energy.

CHAPITRE 7 DISCUSSION GÉNÉRALE

7.1 Associations entre le mode de vie et le CS

Les études épidémiologiques ayant examiné l'association entre le mode de vie et le risque de CS rapportent des résultats controversés. Notre étude a contribué à l'explication de plusieurs aspects du débat. Les résultats ont permis de constater que l'âge auquel le sujet atteint son IMC maximal et le gain de poids au cours de leur vie dès l'âge de 20 ans, étaient des prédicateurs importants de risque de CS chez les non-porteuses de mutations de BRCA. De plus, les résultats de cette étude confirment ceux des études précédentes qui ont signalé que le gain de poids dès un jeune âge était lié à une augmentation de risque de CS (Trentham-Dietz et coll., 1997; Huang et coll., 1997; Morimoto et coll., 2002; Londres et coll., 1989; Ziegler et coll., 1996). Dans la même optique, une étude cas-témoins avait constaté que la prise de poids de 18 à 30 ans était positivement associée au risque de CS dans un autre échantillon de Canadiennes-françaises porteuses de mutations de BRCA (Nkondjock et coll., 2006). Nous avons aussi trouvé que la prise de poids dès l'âge de 30 ans et dès l'âge de 40 ans joue un rôle important dans l'étiologie du CS, en augmentant de 1,96 fois et de 2,5 fois le risque de ce cancer respectivement. Cependant, une récente étude prospective chez 59 000 femmes afro-américaines âgées entre 21 et 69 ans, réalisée dans le cadre de la 'Black Women's Health Study', a indiqué que le gain de poids n'était pas associé au risque de CS chez les post-ménopausées. Les résultats de cette recherche ont également indiqué que l'excès de poids à l'âge de 18 ans fut associé à un risque réduit chez les femmes afro-Américaines pré- et post-ménopausées (Palmer et coll., 2007). De plus, un risque plus élevé de ce cancer chez les femmes post-ménopausées âgées par rapport aux femmes plus jeunes a été mis en évidence suite à une méta-analyse de 7 études prospectives (van den Brandt et coll., 2000). Il demeure important de mentionner que les femmes qui atteignent leur IMC maximum à un âge plus avancé pourraient donc être plus à risque pour le CS.

Plusieurs explications pour un risque élevé de CS à un âge avancé ont été avancées dont une qui soutient qu'après la ménopause, les femmes obèses maintiennent un niveau élevé d'œstrogènes dû à la conversion de l'estrone à l'androstenedione dans les tissus adipeux, ainsi qu'à la baisse des concentrations du 'sex hormone-binding globulin' qui augmente la concentration d'œstrogènes (Cauley et coll., 1989; Hulka et coll., 1994). Par ailleurs, la forte production d'œstrogènes peut favoriser la croissance des tumeurs. Nos résultats ont confirmé ces observations précédentes en indiquant que l'âge auquel la femme atteint son IMC maximum pourrait être un aspect important de la masse corporelle à considérer lors de l'évaluation du risque de CS. Au début de la ménopause, le tissu adipeux est le principal producteur d'œstrogènes, et les niveaux d'insuline et de triglycérides augmentent simultanément. Par conséquent, une exposition importante aux œstrogènes augmente le risque de CS (Stoll et coll., 1992; Ballard-Barbash et coll., 1994). Les conséquences de l'obésité pourraient être plus graves chez les femmes post-ménopausées et celles qui sont plus âgées, à cause de la longue durée d'exposition aux effets prolifératifs des œstrogènes circulants provenant du tissu adipeux.

Nous avons trouvé, pour ce qui a trait au tabagisme, que les participantes qui fumaient plus de 9 paquets-années présentaient un risque accru de 59% pour le CS. Toutefois, la même association n'a pas été établie dans un autre rapport soulignant une réduction de risque pour ce cancer chez les sujets qui présentaient des mutations *BRCA* et qui fumaient plus de 4 paquets-années (Brunet et coll., 1998). Notons que deux récentes études n'ont détecté aucune association entre le tabagisme et le cancer du sein chez les femmes porteuses de mutations de *BRCA* (Ghadirian et coll., 2004 et Nkondjock et coll., 2006). D'autre part, il fut suggéré que les femmes mutées qui fument régulièrement avaient un risque deux fois plus élevé que celles qui ne fumaient pas. La fumée de cigarette contient des composés qui peuvent endommager l'ADN, et la réparation des dommages peut être altérée chez les femmes avec des mutations. (Breast Cancer Registry Family, 2007). De

plus, certaines des substances cancérigènes génotoxiques dans la fumée de tabac sont cancérigènes chez les rongeurs (Hecht, 2002), et les enzymes nécessaires à leur activation métabolique sont présents dans les cellules épithéliales mammaires des humains (Williams et coll., 2000). D'autres études ont aussi indiqué la présence des cancérigènes-adjuvant à l'ADN, provenant du tabac, dans des tissus mammaires des humains (Perera et coll., 1995; Li et coll., 1996).

L'activité physique est l'un des quelques facteurs de risque modifiables reconnus comme ayant un rôle dans le développement du CS. De nombreuses études épidémiologiques ont observé une diminution de risque du CS avec l'augmentation des niveaux d'activité physique (Gammon et coll., 1998; McTiernan et coll., 1998; Friedenreich et coll., 2002). En 2002, un rapport produit par le 'Centre international de recherche sur le cancer' (CIRC) a conclu qu'il existe des éléments convaincants pour soutenir une association inverse entre le risque de CS et l'activité physique (IARC, 2002). Les résultats de la présente étude suggèrent également que l'activité physique modérée (>24.8 MET-hrs/sem) est liée à une diminution de 52% du risque de ce cancer. L'activité physique totale fournissant entre 16,2 MET-hrs/sem et 33,2 MET-hrs/sem a également démontré une diminution de risque de 43%. Récemment, une étude cas-témoins dans l'état de Massachusetts aux États-Unis a confirmé ces résultats. Les chercheurs de cette étude ont constaté que les femmes qui pratiquaient en moyenne 6 heures par semaine d'activité récréative au cours de leur vie, ont bénéficié d'une diminution de risque de CS, chiffré à 23%, en comparaison avec celles qui étaient sédentaires (Sprague et coll., 2007).

Les connaissances dont nous disposons sur la relation entre l'activité physique et le CS justifient nos résultats. L'activité physique intense à la puberté est associée à la ménarche retardée, et chez les femmes adultes, à l'irrégularité des cycles menstruels et des cycles anovulatoires, et à un raccourcissement de la phase lutéale (Bonen et coll., 1979; Bonen et coll., 1981; Ellison et coll., 1986; Frisch et coll., 1981). En outre, il a été suggéré que les femmes ménopausées qui

étaient physiquement actives avaient un niveau inférieur d'estrone et d'estradiol (Nelson et coll., 1988; Cauley et coll., 1989; McTiernan et coll., 2004) ainsi qu'une augmentation des niveaux d'hormones de reproduction (Tymchuk et coll., 2000). De plus, des niveaux plus élevés d'estrogènes et une réduction des niveaux de l'hormone de reproduction seraient associés à une augmentation de risque de CS chez les femmes ménopausées (Key et coll., 2002). D'autres mécanismes potentiels pour la diminution du risque du CS incluent la prévention du gain de poids et la régulation de la sensibilité à l'insuline (Gammon et coll., 1998; McTiernan et coll., 1998; Friedenreich et coll., 2002; Chlebowski et coll., 2004).

Pour résumer, cette série d'analyses confirme en partie notre hypothèse, selon laquelle le mode de vie joue un rôle important dans le risque de CS chez les non-porteuses de mutations de BRCA.

7.2 Association entre les habitudes alimentaires et le CS

Concernant le rôle possible de l'apport énergétique dans l'étiologie du CS, nous avons trouvé que les participantes consommant > 2 057 Kcal par jour ont une augmentation de risque de CS de 2,5 fois, comparativement aux sujets qui ont consommé <1 554 Kcal par jour. Ce constat est indépendant de l'âge, l'éducation, la consommation d'alcool, le tabagisme, l'activité physique et l'IMC. Les études chez les animaux démontrent une nette réduction de l'incidence de tumeurs suite à une limitation de l'apport en énergie (Kritchevsky, 1997). Chez l'humain, l'augmentation du risque du CS associée à un apport énergétique élevé a également été observée. Une étude de cohorte menée au Canada chez 49 163 sujets pendant 16,4 ans, a révélé une augmentation de risque chez les femmes non ménopausées qui avait un apport énergétique total quotidien (colligé par un QFA auto-administré) de 2 406 Kcal et plus (Silvera et coll., 2006). Récemment, une étude cas-témoins a constaté que les Canadiennes-françaises mutées, dont les apports énergétiques étaient >2 339 Kcal/jour, avaient un risque élevé de CS comparativement aux femmes qui ont consommé <1 724 Kcal/jour. Ce résultat est

indépendant de l'âge, de l'IMC et de l'activité physique (Nkondjock et coll., 2006) et concordent avec nos résultats.

Il est intéressant de souligner que les apports plus faibles en énergie sont associés à une production diminuée des hormones stéroïdes ovariennes (Willett et coll., 1998; Ellison, 1995). En particulier, l'estradiol est positivement liée au risque de CS (Key et coll., 2001). En outre, des restrictions en énergie engendreraient une baisse de facteur de croissance de l'insuline qui, à son tour, inhibe le développement tumoral en diminuant la prolifération cellulaire. Cependant, ce sont des études menées chez l'animal, mais qui pourraient avoir une application chez l'humain (Kari et coll., 2001; Hursting et coll., 1999). Les chercheurs expliquent qu'un régime alimentaire faible en gras diminue la sécrétion des œstrogènes qui empêchent le développement de tumeurs mammaires (Sarkar et coll., 1982; Sylvester et coll., 1981). Il a également été signalé que la restriction calorique est associée à une réduction dans la production de radicaux libres dans les mitochondries et à une réduction du stress oxydatif (Harman, 1992; Hursting et coll., 2003). En outre, la restriction calorique réduit le taux de réplication de l'ADN et augmente le taux d'apoptose, ce qui réduit la sensibilité aux dommages tissulaires cancérogènes (Hursting et coll., 2003). La restriction calorique pourrait réduire les hormones de reproduction qui conduiraient éventuellement à une faible exposition aux œstrogènes.

Nous avons constaté à l'occasion du présent travail, qu'une consommation de plus de 8 tasses de café par jour est associée à une augmentation de 40% de risque de CS. Les avis n'ont pas été unanimes. En 1983, il a été démontré que l'élimination de la caféine provenant de l'alimentation conduisait à un apaisement des symptômes chez les femmes atteintes de CS, amenant les chercheurs à suggérer que cette substance était un facteur de risque pour le CS (Minton et coll., 1983). Bien que la caféine ait été initialement considérée comme facteur de risque important de la maladie bénigne du sein (MBS) (Minton et coll., 1981; Minton et coll., 1979), des recherches ultérieures ont suggéré un rôle moins clair de la

caféine dans la MBS et dans le développement du CS. Dans la littérature, une méta-analyse des études cliniques dans lesquelles des femmes avec MBS avaient exclus la caféine de leur régime alimentaire, a mené à des résultats contradictoires quant à l'association entre la caféine et la progression de la MBS (Horner et coll., 2000).

Selon une étude cohorte avec un suivi de 22 ans, aucun lien entre la caféine, le café décaféiné, la consommation de thé et le risque de CS avec une consommation de ≥ 4 tasses de café ou de thé par jour n'a été rapporté (Ganmaa et coll., 2008). Compte tenu de l'association imprécise entre la caféine et le CS, l'hypothèse selon laquelle la consommation de café serait un facteur de risque pour le CS est peut-être intuitive et potentiellement trompeuse. Comme le café est un mélange de substances biochimiques actives, y compris la caféine et les phytochimiques, il est difficile de connaître l'effet réel de ce complexe sur le risque de CS. La caféine est la composante de café dont le rôle potentiel dans l'étiologie du CS a le plus été étudié. Des études expérimentales ont démontré que les tumeurs du sein peuvent être à la fois stimulés ou réprimés, selon l'espèce animale et la phase des tumorigènes (initiation/promotion) (Minton et coll., 1983). Cependant, d'autres études doivent être menées pour confirmer l'effet nuisible ou bénéfique du café et pour expliquer le mécanisme responsable.

Les résultats de la présente étude auraient mené au constat que plus de 9 g d'éthanol par jour joue un rôle néfaste dans l'étiologie du CS, en augmentant le risque de 55%. De nombreuses études épidémiologiques ont identifié la consommation régulière d'alcool comme facteur de risque de CS. L'alcool est un composé organique comme les protéines et les lipides. Il génère 7 kcal/g de calories (car obtenu par la fermentation de fruits, de légumes ou de céréales). Il fait partie des substances ingérées par la voie orale ce qui pourrait lui conférer le caractère d'un aliment. Bien que l'alcool ne soit pas un aliment, il contribue aux apports énergétiques et est souvent mesuré (comme dans la présente étude) dans le cadre d'une évaluation des apports alimentaires par le biais du Questionnaire de

fréquence alimentaire. De plus dans notre étude, on a aussi évalué la consommation d'alcool par le Questionnaire de Base.

Les chercheurs des méta-analyses ont observé une association positive entre la consommation d'alcool et le CS (Longnecker et coll., 1988; Howe et coll., 1991; Longnecker, 1994; Roth, et coll., 1994; D'Arcy et coll., 1996; Corrao et coll., 1999; Elison et coll., 2001; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer, 2002; Key et coll., 2006). La plupart des études se sont penchées sur les populations occidentales. Toutefois, récemment, une méta-analyse des études menées chez les Japonaises a noté une faible association positive entre la consommation d'alcool et le risque de CS (Nagata et coll., 2007). Bien que les Japonaises consomment moins d'alcool que les femmes vivant dans des pays occidentaux, il y a une augmentation de risque de CS relié à la consommation d'alcool.

En se basant sur la littérature existante, l'éthanol n'est pas identifié comme cancérigène, mais il est métabolisé en composés potentiellement cancérigènes, comme par exemple, l'acétaldéhyde. Quant à l'alcool, il provoque un stress oxydatif au niveau du foie, de sorte que d'autres substances cancérigènes peuvent être synthétisées par l'induction enzymatique, mais ne peuvent être métabolisées. L'alcool augmente également la perméabilité des membranes cellulaires facilitant ainsi la circulation des substances cancérigènes dans les cellules (Gerber et coll., 2003). Les résultats d'études expérimentales chez l'animal ont indiqué que l'ingestion d'éthanol peut provoquer la tumeur mammaire (International Research on Cancer, 1988). L'éthanol peut également induire la prolifération des épithéliums mammaires dans des modèles animaux et peut augmenter la concentration de l'estradiol sérique chez les femmes pré-ménopausées. Basé sur des études épidémiologiques et en présumant une plausibilité biologique, nous pouvons conclure que la consommation d'alcool augmente le risque de CS.

D'autre part, nous n'avons constaté aucune association entre le CS et la consommation de graisses totales, acides gras spécifiques, vitamines (A, C, D et E), et le calcium, la consommation de fruits et légumes, produits laitiers, viandes, volailles et poissons (tableau 10 et tableau 11). Jusqu'à ce jour, aucune association cohérente, forte et statistiquement significative ne fut trouvée entre l'alimentation et le cancer du sein, à l'exception de la consommation régulière d'alcool, étant un complément à l'alimentation (Michels et coll., 2007). Il existe plusieurs explications possibles de cette absence d'association entre l'alimentation, tel qu'étudiée dans cette étude, et ce cancer.

La plupart des études sur l'alimentation et le cancer du sein ont été menées dans les pays industrialisés, principalement en Amérique du Nord, en Europe et au Japon. Bien qu'il existe une variabilité dans les schémas alimentaires en Europe entre les pays situés dans le nord et le sud, les différences dans les habitudes alimentaires entre les pays industrialisés et les pays en voie de développement sont encore plus importantes (Michels et coll., 2007). Le rôle de l'alimentation dans le risque de cancer du sein dans les pays en voie de développement a été moins étudié. Bien que la variation des habitudes alimentaires étudiées à travers les pays différents doive dépasser l'erreur de mesure, ces études sur l'alimentation peuvent, par ailleurs, nécessiter la prise en considération de ce facteur lors de l'examen de l'association avec le cancer. D'autre part, la majorité de ces études portant sur l'alimentation et le CS se sont concentrées sur l'alimentation pendant la vie adulte. Les seins peuvent être l'organe le plus sensible aux effets des habitudes alimentaires au début de la vie, en particulier avant la puberté (Wu et coll., 2002). Les données actuelles ne permettent pas de tirer des conclusions sur le rôle de l'alimentation avant ou pendant la puberté et le risque de CS. La période pourrait être trop courte pour considérer les paramètres alimentaires comme initiateur ou premier facteur de prévention du cancer du sein. Toutefois, des inférences pourraient être faites dans le passé étant donné que la plupart des gens ne changent leurs préférences alimentaires qu'après une longue période de temps, (Wu et coll., 2002).

L'alimentation peut également prévenir ou empêcher la croissance d'un cancer qui est déjà amorcé. Les sous-groupes de femmes qui se caractérisent par le récepteur d'estrogènes, la progestérone ou le statut génétique, épigénétique et hormonal peuvent être particulièrement sensibles à l'influence de la diète (Rebbeck et coll., 2004). Cependant, cette hypothèse n'a pas été suffisamment explorée. Il est possible que l'effet protecteur de certains aliments tels que les fruits et légumes sur le risque de CS soit contré par l'effet nocif de certains aliments tels que les résidus des pesticides (Schafer et coll., 2002).

À la lumière de ces observations, nous pouvons confirmer la deuxième partie de notre hypothèse car nous avons noté une association positive entre l'apport en énergie totale, la consommation de café et d'alcool et le risque de CS dans notre échantillon.

7.3 Justification des approches méthodologiques

Jusqu'à récemment, les Canadiennes-françaises constituaient une population relativement homogène, compte tenu de leur origine, leur mode de vie, et surtout de leurs habitudes alimentaires (Shatenstein et Ghadirian, 1996). Pour cette raison, elles étaient considérées un groupe particulièrement approprié pour tester nos hypothèses spécifiques. Les témoins ont été recrutés à partir des membres de la famille des cas et d'autres familles atteintes de CS. Ce type de sélection a été choisi, contrairement aux témoins provenant de la population générale, du fait de la récente découverte des mutations de BRCA1 (Miki et coll., 1994) et BRCA2 (Wooster et coll., 1995). Donc il était impossible de recruter un groupe de sujets sans de telles mutations car un échantillon avec de telles caractéristiques ne pouvait pas être détectée avant la découverte de ces mutations. De plus, il n'aurait pas été éthique de choisir des participants provenant de la population générale pour cette étude car il était important de contrôler les mutations des gènes chez les cas et les témoins en procédant à un dépistage de mutation de BRCA1 et BRCA2 payant. D'autre part, ces témoins étaient motivés à participer à l'étude afin de découvrir les causes de la maladie de leurs proches et de se protéger elles-mêmes d'une telle maladie.

L'instrument utilisé pour la collecte de l'information générale à partir des sujets est le questionnaire de base. Il nous a permis de colliger des renseignements sur l'histoire pondérale entre les âges de 20 ans et 40 ans, l'histoire chirurgicale et de maladies, les différents médicaments pris au cours de la vie des sujets ainsi que la présence de cancer dans la famille. Il est possible que de telles données, qui font davantage appel à la mémoire soient entachées d'erreurs et puissent induire un mauvais classement de la population à l'étude. Pourtant comme le même questionnaire a été utilisé pour les cas et les témoins, les erreurs seraient de même intensité chez tous les sujets, ce qui pourrait atténuer l'effet de biais produit par l'instrument. De plus, les femmes sont généralement très préoccupées par leur poids et leur santé, rendant les informations du questionnaire de base très fiables

(Nkondjock et coll., 2006). D'ailleurs, il est pratique courante d'utiliser un tel questionnaire de base dans la collecte de l'information de cette nature, dans les études épidémiologiques, puisqu'il n'en existe pas d'autres plus efficaces (Ambrosini et coll., 2003).

Compte tenu de la longue période de latence dans l'étiologie du cancer, le QFA joue un rôle important dans la collecte des données alimentaires dans le cadre des études épidémiologiques (Willett, 1990). Il est présumé que l'effet de la diète se manifeste plusieurs années avant le diagnostic, donc la capacité de se rappeler de cette diète dans le passé est d'un intérêt considérable. Alors, les questions concernant les habitudes alimentaires portaient sur la période précédant 2 ans avant le premier diagnostique pour les cas et la période précédant 2 ans avant l'entrevue téléphonique pour les témoins car dans certains cas, les sujets auraient pu changer leurs habitudes alimentaires après le diagnostic de CS ou suite au traitement de la maladie.

Le QFA peut fournir des informations sur une exposition alimentaire, ainsi que des apports alimentaires sur une période de temps étendue, plutôt que sur quelques journées spécifiques. Par conséquent, il est préférable de mettre de côté les mesures précises obtenues sur une journée spécifique ou quelques journées spécifiques pour une méthode permettant une collecte de données sur l'alimentation habituelle afin d'obtenir des informations plus générales sur une période de temps étendue. D'ailleurs, il est plus facile de décrire les fréquences alimentaires habituelles que de décrire les aliments spécifiques qui ont été consommés dans le passé (Willett, 1990).

Vu son administration pratique et économique, le QFA était considéré le meilleur outil pour évaluer l'apport alimentaire dans une étude cas-témoins comme celle qui fait l'objet de cette thèse. Le QFA était administré aux sujets lors d'une entrevue téléphonique menée par une nutritionniste. Les 164 aliments du QFA permettaient d'acquérir des renseignements utiles sur les habitudes

alimentaires globales des sujets. Il a souvent été démontré qu'il n'existe pas de méthode parfaite pour mesurer l'apport alimentaire et l'ampleur des erreurs diffère d'une mesure à une autre (Willett, 1990).

Par exemple, le RR pour l'association entre le CS et les matières grasses dans l'étude de validité de Freedman et coll. (2006) était; 2,09 (IC_{95%}: 1.31-3.61) en utilisant le journal alimentaire et 1,71 (IC_{95%}: 0,70-4,18) en utilisant le QFA. L'intervalle de confiance pour le QFA était très large parce que les 42% de la population ayant les plus faibles consommations de matières grasses évalués par le QFA ont été exclu pendant le déroulement de l'étude, ce qui réduit grandement la puissance statistique; de plus, les RR n'étaient pas vraiment très différents. Bien que les auteurs affirment que les conclusions étaient compatibles avec ceux de Bingham et coll. (2003), dans cette étude, l'association avec le CS semble être due aux acides gras saturés et dans l'étude de Freedman et coll. (2006) c'était reliée aux acides gras insaturés. Ceux-ci auraient représenté de très différents modes d'alimentation. En particulier, les études sur le CS menées chez les animaux conçues pour distinguer entre les effets de l'apport énergétique et des graisses alimentaires n'ont pas soutenu l'association entre les graisses alimentaires et le CS (Beth et coll., 1987). De plus, aucun mécanisme n'a été démontré pour confirmer l'effet des acides gras alimentaires sur le risque de CS. Dans une récente recherche (Tasevska et coll., 2006), l'apport de saccharose estimé par le QFA a été plus fortement corrélé avec un nouveau biomarqueur de saccharose que l'apport estimé par le journal alimentaire. Se basant sur des critères de validité adoptée par Kristal et coll. (2006), il paraît que le QFA est efficace et comparable à un journal alimentaire de 4-7 jours pour la plupart des apports alimentaires ajustés pour l'énergie, ce qui est considéré l'approche analytique la plus pertinente pour des études épidémiologiques (Willett et coll., 1997).

Parmi les options d'évaluation de l'alimentation, il faut noter que la capacité d'évaluer les apports alimentaires ainsi que des éléments nutritifs est hautement souhaitable dans le but de déterminer la cause de la maladie. Surtout

dans le cas de CS, le QFA, étant une méthode rétrospective, serait plus applicable pour cerner l'alimentation dans le passé. Le journal alimentaire est relativement moins efficace en raison d'une plus grande variabilité de consommation alimentaire de jour en jour (Hunter et coll., 1988). Le journal alimentaire est utilisé dans des recherches prospectives, quant au QFA, il est utilisé dans les recherches rétrospectives et le QFA est très efficace dans les études de cas-témoins et de CS. Cette méthode permet de mesurer la consommation habituelle et permet aussi d'évaluer l'association entre l'apport alimentaire et le risque de CS dans une étude cas-témoins (Willett et coll., 1997). En outre, la capacité de recueillir des mesures répétées dans le temps est importante parce que l'approvisionnement alimentaire et les régimes alimentaires des individus sont en constante évolution, dans ce cas, le QFA a de grands avantages en raison de la faible charge aux participants et les coûts liés à cette méthode.

Le QFA comporte deux composantes obligatoires; une liste des aliments et une section sur la fréquence de consommation (quotidienne, hebdomadaire, mensuelle ou annuelle), pour que les sujets puissent reporter combien de fois ils ont consommé un aliment. En plus, à l'aide des illustrations de différentes portions des aliments dans le QFA, les participants peuvent indiquer la quantité et la grosseur des portions de chaque aliment qu'ils ont consommé. Pour les aliments cuits, le mode de cuisson est souvent demandé, ainsi que l'huile et les différents ingrédients utilisés pour la cuisson. Les données colligées du QFA pourraient être facilement informatisées, car chaque aliment pourrait être identifié par un code.

Comme indiqué précédemment, le QFA a été complété par les sujets lors d'une entrevue téléphonique menée par une nutritionniste. Cela offre plusieurs avantages. Premièrement, on peut introduire plus d'aliments dans la liste. En effet, la présence de la nutritionniste pourra aider à maintenir l'intérêt du sujet pendant la période d'entrevue qui dure au moins 30-45 minutes. De même, la nutritionniste peut aider à éclaircir toute confusion ressentie par les répondantes.

En d'autres termes, cette méthode de collecte de données minimise le fardeau des participantes à compléter le QFA, qui par conséquent rapporte des informations plus précises de leurs habitudes alimentaires. Ces avantages sont particulièrement importants car ils permettent d'augmenter la participation des sujets dans l'étude (Willett et coll., 2001).

La majorité des épidémiologistes qui ont enquêté sur les relations entre l'alimentation et les maladies chroniques au cours des 20 dernières années ont utilisé des QFA afin d'évaluer le régime alimentaire. Ils continueront, par ailleurs, de publier des résultats fondés sur des données dérivés du QFA (Kristal et coll., 2006).

7.4 Limites de l'étude

Lors de l'utilisation du QFA, un biais de rappel peut s'imposer étant donné que le QFA évalue l'alimentation habituelle deux ans avant le diagnostic de cancer pour les cas et un intervalle de temps correspondant pour les témoins. Puisque le rappel alimentaire de 24 heures repose sur la mémoire, les participants risquent de ne pas se rappeler avec exactitude de leur consommation. Cependant, l'utilisation d'un QFA dans une étude cas-témoins est appropriée vu que le patient aurait pu changer ses habitudes alimentaires après le diagnostic du CS et qu'un rappel de 24 heures ou un journal alimentaire ne serait pas faisable. De plus, l'objectif de l'étude était de déterminer les facteurs qui ont contribué à la maladie, en ciblant les habitudes alimentaires de la participante dans le passé, avant le diagnostic du CS. Il y a lieu de noter que, même si le rappel de 24 heures est une méthode rétrospective, ce n'est pas représentatif de l'alimentation habituelle de la personne (Willett, 1990).

Par ailleurs, une méthode comme les journaux alimentaires qui exige l'enregistrement détaillé des apports alimentaires, peut influencer les sujets à changer leurs habitudes alimentaires pendant la période de l'enregistrement et choisir les aliments qui sont plus facile à peser et à mesurer ou les aliments qui sont plus acceptable dans la société (Rebro et coll., 1998; Goris et coll., 2000; Vuckovic et coll., 2000). Ils peuvent aussi oublier d'enregistrer les aliments qu'ils ont consommés en dehors de la maison. Le journal alimentaire et le rappel de 24 heures sont des méthodes coûteuses qui font appel à des professionnels formés pour aider les participants à fournir leurs apports alimentaires les plus précis possibles et lors de l'évaluation des données. Compte tenu de ces exigences, le journal alimentaire ou le rappel de 24 heures présente un fardeau pour les sujets et se limite aux personnes motivés.

Il faut noter que lors de l'utilisation d'un QFA, les participants ont tendance à sous-estimer leur consommation (Kipnis et coll., 2000 et Serdula et coll., 2004). Toutefois, on attend à ce que cette erreur soit de la même magnitude chez les cas et les témoins, permettant de diminuer l'effet de ce biais. De plus, plusieurs études (Ishihara et coll., 2003; Fraser et coll., 1997; Ambrosini et coll., 2003) ont démontré que la validité ainsi que la reproductibilité du QFA est d'un niveau raisonnablement acceptable.

L'on ne peut pas exclure la possibilité que des femmes plus actives physiquement et plus consciencieuses de leur santé aient été plus susceptibles de participer à notre étude. La menace d'un tel biais de sélection a été minimisée par un excellent taux de participation des cas (98%) et des témoins (93%). Néanmoins, il est possible que l'atténuation des faibles associations inverses observées dans cette étude résulte d'une plus grande participation de cas physiquement plus actifs ou en santé ou, au cas contraire, les associations inverses exagérées en raison de l'inscription d'un plus grand nombre de témoins actifs (Wu et coll., 2002).

Cette étude a permis la collecte de données auto-rapportées, tel que l'histoire pondérale dès l'âge de 20 ans, 30 ans et 40 ans ainsi que le poids actuel. Il est possible que de telles données, qui font davantage appel à la mémoire soient entachées d'erreurs et puissent induire un mauvais classement de la population à l'étude. Toutefois, ces erreurs de classement sont susceptibles d'être aléatoires. Par conséquent, elles seraient de même intensité chez les cas et les témoins, et auraient entraîné comme conséquence une atténuation de l'estimé du risque de CS. En outre, la probabilité d'une mauvaise classification de l'information sur la prise de poids ou l'histoire pondérale du sujet peut être écartée. Le gain de poids chez un grand nombre de femmes reste une préoccupation constante et elles

peuvent se rappeler de leur poids le plus élevé, le gain ou la perte de poids avec une relativement bonne précision.

Finalement, comme les participants de cette étude font partie de la population Canadienne-française, il nous est difficile de généraliser les résultats à d'autres populations, surtout que le mode de vie et les habitudes alimentaires des Canadiens-français diffèrent de ceux des autres populations d'Amérique du Nord (Shatenstein et Ghadirian, 1996).

7.5 CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

En résumé, les résultats de cette recherche supportent l'hypothèse selon laquelle le mode de vie et les habitudes alimentaires jouent un rôle important dans l'étiologie de CS chez les Canadiennes-françaises non porteuses de mutations de BRCA. Les résultats nous permettent de constater que le gain de poids et le tabagisme sont liés à des risques élevés de CS, tandis que l'activité physique modérée aide à réduire ce risque. De plus, nos résultats suggèrent qu'un apport énergétique total relativement élevé et une consommation élevée de café et d'alcool puissent accroître le risque de ce cancer.

Bien que les résultats aient pu valider l'hypothèse de cette étude, des résultats provenant d'autres études concernant la relation entre le gain de poids, le tabagisme, l'activité physique, l'apport énergétique total, le café, et le CS sont controversées. Il est donc très important de mener d'autres recherches, notamment en utilisant une approche prospective avec un nombre suffisant de participants, afin de mieux explorer la relation entre ces variables et le CS. D'autre part, il serait aussi souhaitable que les participants d'une telle recherche soient caractérisés génétiquement au recrutement et que des données sur l'alimentation et les mesures biologiques soient recueillies à des intervalles réguliers. Cela permettrait d'arriver à une meilleure évaluation de l'information sur le début et la progression du cancer en tenant compte de la relation temporelle aux facteurs de risque et de la susceptibilité génétique. Les différents mécanismes biologiques par lesquels certains facteurs liés au mode de vie et certains aliments influencent indépendamment et conjointement le risque de CS pourraient aussi être mieux connus.

À notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée jusqu'à maintenant sur le mode de vie et les habitudes alimentaires en relation avec le CS chez les Canadiennes-françaises non-porteuses de mutations de BRCA. Les résultats innovateurs qu'a rapportés notre étude peuvent être le point de départ pour

d'autres recherches ayant pour objectif la prévention du CS et la réduction du risque de CS non héréditaire et du cancer en général.

CHAPITRE 8 BIBLIOGRAPHIE

Albanes D. Total calories, body weight, and tumor incidence in mice. *Cancer Res* 1987; 47:1987-1992.

Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR Jr, Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR Jr, Leon AS. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:S498-504.

Ambrosini GL, van Roosbroeck SAH, Mackerras D, Fritschi L, Kleerk NH. The reliability of ten-year dietary recall: Implication for cancer research. *Nutr Epidemiol* 2003; 133:2663-2667.

American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2005*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2005.

Andersson AM, Skakkebaek NE. Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. *Eur J Endocrinol* 1999; 140:477-485.

Antoniou AC, Durocher F, Smith P, Simard J, Easton DF. INHERIT BRCA program members. BRCA1 and BRCA2 mutation predictions using the BOADICEA and BRCAPRO models and penetrance estimation in high-risk French-Canadian families. *Breast Cancer Res* 2005; 8:R3.

Antoniou AC, Shenton A, Maher ER. Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2006; 8:R72.

Aro A, Mannisto S, Salminen I, Ovaskainen ML, Kataja V, Uusitupa M. Inverse association between dietary and serum conjugated linoleic acid and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Nutr Cancer* 2000; 38: 151-157.

Ballard-Barbash R. Anthropometry and breast cancer. Body size -- a moving target. *Cancer* 1994; 74:1090-1100. Review.

Baker JA, Beehler GP, Sawant AC, Jayaprakash V, McCann SE, Moysich KB. Consumption of coffee, but not black tea, is associated with decreased risk of premenopausal breast cancer. *J Nutr* 2006; 136:166-171.

Bartsch H, Dally H, Popanda O, Risch A, Schmezer P. Genetic risk profiles for cancer susceptibility and therapy response. *Recent Results Cancer Res* 2007; 174:19-36.

Baquet CR, Commiskey P. Socioeconomic factors and breast carcinoma in multicultural women. *Cancer* 2000; 88:1256-1264. Review.

Belobrajdic DP, McIntosh GH. Dietary butyrate inhibits NMU-induced mammary cancer in rats. *Nutr Cancer* 2000; 36:217-223.

Berube S, Diorio C, Masse B. VitaminD and calcium intakes from food or supplements and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1653-1659.

Beth M, Berger MR, Aksoy M, Schmahl D. Comparison between the effects of dietary fat level and of calorie intake on methylnitrosourea-induced mammary carcinogenesis in female SD rats. *Int J Cancer* 1987;39:737-744.

Biesalski HK. Meat and cancer: meat as a component of a healthy diet. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 Suppl 1:S2-S11.

Bingham S, Luben R, Welch A, Wareham N, Khaw K-T, Day N. Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet* 2003;362:212-214.

Boice JD. Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol* 1996; 1 (suppl): 29-34.

Boissoneault GA, Elson CE, Pariza MW. Net energy effects of dietary fat on chemically induced mammary carcinogenesis in F344 rats. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 335-338.

Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev* 1984; 7:1133-1144.

Boyd NF, Martin LJ, Noffel M. A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. *British Journal of Cancer* 1993; 68:627-636.

Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 2003; 89:1672-1685.

Bonen A, Ling WY, MacIntyre KP, Neil R, McGrail JC, Belcastro AN. Effects of exercise on the serum concentrations of FSH, LH, progesterone, and estradiol. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1979; 42:15-23.

Bonen A, Belcastro AN, Ling WY, Simpson AA. Profiles of selected hormones during menstrual cycles of teenage athletes. *J Appl Physiol* 1981; 50:545-551.

Bradlow HL. Phytochemicals as modulators of cancer risk. *Adv Exp Med Biol* 1999; 472: 207-221.

Breast Cancer Family Registry, Kathleen Cuninghams Consortium for Research into Familial Breast Cancer (Australasia); Ontario Cancer Genetics Network (Canada). Smoking and risk of breast cancer in carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2 aged less than 50 years. *Breast Cancer Res Treat* 2007; [Epub ahead of print]

Brunet JS, Ghadirian P, Rebbeck TR. Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 or BRCA 2 genes. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 761-766.

Burdge GC, Lupoli B, Russel JJ. Incorporation of cis-9,trans-11 or trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid into plasma and cellular lipids in healthy men. *J Lipid Res* 2004; 45:736-741.

Canadian Cancer Society. Canadian cancer statistics, 2007.

Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Arico S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction* 1999; 94:1551-1573.

Carpenter CE, Mahoney AW. Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1992; 31:333-367.

Castro GD, de Castro CR, Maciel ME, Fanelli SL, de Ferreyra EC, Gomez MI, Castro JA. Ethanol-induced oxidative stress and acetaldehyde formation in rat mammary tissue: potential factors involved in alcohol drinking promotion of breast cancer. *Toxicology* 2006; 219: 208-219.

Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JG. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1120-1231.

Caygill CP, Charlett A, Hill MJ. Fat, fish, fish oil and cancer. *Br J Cancer* 1996; 74:159-164.

Caygill CP, Hill MJ. Fish, n-3 fatty acids and human colorectal and breast cancer mortality. *Eur J Cancer Prev* 1995; 4: 329-332.

Centre international de recherche sur le cancer, Globocan, <http://wwwdep.iarc.fr/globocan.html> (accessed august 11, 2005).

Chen J, Campbell TC, Li J, Peto R. Diet, life-style and mortality in China. A study of characteristics of 65 Chinese countries Oxford, UK, Ithaca, NY, PRC : *Oxford University Press; Cornell University Press; People's Medical Publishing House* 1990.

Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ. Premenopausal intakes of vitamins A, C and E, Folate and Carotenoids, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2003; 12:713-720.

Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Arch Intern Med* 2006; 166:2253-2259.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal replacement contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on studies of 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347:1713-1727.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal replacement therapy : collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-1059.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87:1234-1245.

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and breastfeeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360:187-195.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Decline in breast cancer incidence--United States, 1999-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56:549-553.

Chlebowski RT, Pettinger M, Stefanick ML, Howard BV, Mossavar-Rahmani Y, McTiernan A. Insulin, physical activity, and caloric intake in postmenopausal women: breast cancer implications. *J Clin Oncol* 2004; 22:4507-4513.

Cortez D, Wang Y, Qin J, Elledge SJ. Requirement of ATM-dependent phosphorylation of BRCA1 in the DNA damage response to double-strand breaks. *Science* 1999; 286:1162-1166.

Dai Q., Shu X.O., Jin F., Potter J.D., Kushi L.H., Teas J., Goa Y.T., Zheng W. Population-based case-control study of soyfood intake and breast cancer risk in Shanghai. *Br. J. of cancer* 2001; 85:372-378.

D'Arcy C, Holman C, English D, Milne E, Winter E. Meta-analysis of alcohol and all-cause mortality: a validation of NHMRC recommendations. *Med J Aust* 1996; 164:141-145.

Day N, McKeown N, Wong M, Welch A, Bingham S. Epidemiological assessment of diet: a comparison of a 7-day diary with food frequency questionnaire using urinary markers of nitrogen, potassium and sodium. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 309-317.

Delfino RJ, Sinha R, Smith C. Breast cancer, heterocyclic aromatic amines from meat and N-acetyltransferase 2 genotype. *Carcinogenesis* 2001; 21:607-615.

De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Ronco A. Essential fatty acids and breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Int J Cancer* 1998; 76: 491-494.

Direction de santé publique de Montréal. Rapport annuel 1999 sur la santé de la population. Prévenir, guérir, soigner - Les défis d'une société vieillissante. Décembre 1999. ISBN 2-89494-205-2.

Dirx MJ, Zeegers MP, Dagnelie PC, van den Bogaard T, van den Brandt PA. Energy restriction and the risk of spontaneous mammary tumors in mice: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2003;106:766-70.

Edlich RF, Winters KL, Lin KY. Cancer and ovarian cancer genetics. *J Long Term Eff Med Implants* 2005; 15:533-545. Review

el-Bayoumy K. Environmental carcinogens that may be involved in human breast cancer etiology. *Chem Res Toxicol* 1992; 5:585-90. Review.

Ellison RC, Zhang Y, McLennan CE. Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2001; 154:740-747.

Ellison PT, Lager C. Moderate recreational running is associated with lowered salivary progesterone profiles in women. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:1000-1003.

Ellison PT: Understanding natural variation in human ovarian function. In: Dunbar RIM (eds) *Human Reproductive Decisions: Biological and Social Perspectives*. *St Martin's Press, New York* 1995; 22-51.

Engeset D, Alsaker E, Lund E. Fish consumption and breast cancer risk. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006; [Epub ahead of print].

Ewertz M, Holmberg L, Karjalainen S, Tretli S, Adami HO (1989). Incidence of male breast cancer in Scandanavia 1943-1982. *Int J Cancer*. **43**: 27-31.

Ferrini RL, Barrett-Connor E. Caffeine intake and endogenous sex steroid levels in postmenopausal women. The Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol* 1996; 144:642-644.

Ford D, Easton DF, Stratton M. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *AM J Hum Genet* 1998; 62: 676-689.

Franceschi S, Favero A, Decarli A. Intake of macronutrients and risk of breast cancer. *Lancet* 1996; 347: 1351-1356.

Franceschi S, Favero A, La Vecchia C. Influence of food groups and food diversity on breast cancer risk in Italy. *Int J Cancer* 1995; 63:785-789.

Fraser GE, Lindsted KD, Knutsen SF, Beeson WL, Bennett H, Shavlik DJ. Validity of dietary recall over 20 years among California Seventh-day Adventists. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 810-818.

Freedman LS, Potischman N, Kipnis V, et al. A comparison of two dietary instruments for evaluating the fat-breast cancer relationship. *Int J Epidemiol* 2006;35:1011–1021.

Freund C, Mirabel L, Annane K, Mathelin C. Breastfeeding and breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33:739-744. Review.

Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE. Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 340-348.

Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE. Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer. *Epidemiology* 2001; 12:604-612.

Friedenreich CM. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10:15-32.

Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132:3456-3464S.

Frisch RE, Gotz-Welbergen AV, McArthur JW, Albright T, Witschi J, Bullen B, Birnholz J, Reed RB, Hermann H. Delayed menarche and amenorrhea of college athletes in relation to age of onset of training. *JAMA* 1981; 246:1559-1563.

Fowke, JH. Urinary oestrogen metabolites and breast cancer: differential pattern of risk found with pre- versus post-treatment collection. *Steroids* 2003; 68: 65-72.

Gaudette LA, Silberberger C, AH Mayer CA, Gao RN. Tendences sur l'incidence du cancer du sein et de la mortalité par le cancer. *Rapport sur la santé* 1996; 8: 29-37.

Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet : the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer* 2002; 36: 636-646.

Gammon MD, John EM, Britton JA. Recreational and occupational physical activities and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:100-117.

Ganmaa D, Willett WC, Li TY, Feskanich D, van Dam RM, Lopez-Garcia E, Hunter DJ, Holmes MD. Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: A 22-year follow-up. *Int J Cancer* 2008; (Epub ahead of print).

Gerber B, Müller H, Reimer T, Krause A, Friese K. Nutrition and lifestyle factors on the risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79:265-276. Review.

Ghadirian P, Lubinski J, Lynch H, Neuhausen L. Smoking and the risk of breast cancer among carriers of BRCA mutations. *Int. J Cancer* 2004; 110: 413-416.

Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005; 10: 471-479.

Giordano S, Buzdar A, Hortobagyi G. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002; 137: 678-687.

Goldin BR, Aldercreutz H, Gorbach SI. Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. *N Engl J Med* 1982; 307:1542-1547.

Goris AH, Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR. Undereating and underrecording of habitual food intake in obese men: Selective underreporting of fat intake. *Am J Clin Nutr* 2000;**71**:130–34.

Greenstein J., Kusni L., Zheng W. Risk of breast cancer associated with intake of specific foods and food groups. *Am J. Epidemiol* 1996; 143: 536-540.

Greenwald P. Cancer prevention clinical trials. *J Clin Oncol* 2002; 20 (suppl 18): 14S-22S.

Haile RW, Thomas DC, McGuire V. Investigators; Ontario Cancer Genetics Network Investigators, Whittemore AS. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1863-1870. Epub [ahead of print].

Hakkak R, Korourian S, Shelnutt SR, Lensing S, Ronis MJ, Badger TM. Diets containing whey proteins or soy protein isolate protect against 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in female rats. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:113-117.

Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, Coates RJ, Liff JM, Talamini R, Chantarakul N, Koetsawang S, Rachawat D, Morabia A, Schuman L, Stewart W, Szklo M, Bain C, Schofield F, Siskind V, Band P, Coldman AJ, Gallagher RP, Hislop TG, Yang P, Kolonel LM, Nomura AM, Hu J, Johnson KC, Mao Y, De Sanjosé S, Lee N, Marchbanks P, Ory HW, Peterson HB, Wilson HG, Wingo PA, Ebeling K, Kunde D, Nishan P, Hopper JL, Colditz G, Gajalanski V, Martin N, Pardthaisong T, Silpisornkosol S, Theetranont C, Boosiri B, Chutivongse S, Jimakorn P, Virutamasen P, Wongsrichanalai C, Ewertz M, Adami HO, Bergkvist L, Magnusson C, Persson I, Chang-Claude J, Paul C, Skegg DC, Spears GF, Boyle P, Evstifeeva T, Daling JR, Hutchinson

WB, Malone K, Noonan EA, Stanford JL, Thomas DB, Weiss NS, White E, Andrieu N, Brêmond A, Clavel F, Gairard B, Lansac J, Piana L, Renaud R, Izquierdo A, Viladiu P, Cuevas HR, Ontiveros P, Palet A, Salazar SB, Aristizabel N, Cuadros A, Tryggvadottir L, Tulinius H, Bachelot A, Lê MG, Peto J, Franceschi S, Lubin F, Modan B, Ron E, Wax Y, Friedman GD, Hiatt RA, Levi F, Bishop T, Kosmelj K, Primic-Zakelj M, Ravnihar B, Stare J, Beeson WL, Fraser G, Bullbrook RD, Cuzick J, Duffy SW, Fentiman IS, Hayward JL, Wang DY, McMichael AJ, McPherson K, Hanson RL, Leske MC, Mahoney MC, Nasca PC, Varma AO, Weinstein AL, Moller TR, Olsson H, Ranstam J, Goldbohm RA, van den Brandt PA, Apelo RA, Baens J, de la Cruz JR, Javier B, Lacaya LB, Ngelangel CA, La Vecchia C, Negri E, Marubini E, Ferraroni M, Gerber M, Richardson S, Segala C, Gatei D, Kenya P, Kungu A, Mati JG, Brinton LA, Hoover R, Schairer C, Spirtas R, Lee HP, Rookus MA, van Leeuwen FE, Schoenberg JA, McCredie M, Gammon MD, Clarke EA, Jones L, Neil A, Vessey M, Yeates D, Appleby P, Banks E, Beral V, Bull D, Crossley B, Goodill A, Green J, Hermon C, Key T, Langston N, Lewis C, Reeves G, Collins R, Doll R, Peto R, Mabuchi K, Preston D, Hannaford P, Kay C, Rosero-Bixby L, Gao YT, Jin F, Yuan JM, Wei HY, Yun T, Zhiheng C, Berry G, Cooper Booth J, Jelichovsky T, MacLennan R, Shearman R, Wang QS, Baines CJ, Miller AB, Wall C, Lund E, Stalsberg H, Shu XO, Zheng W, Katsouyanni K, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Dabancens A, Martinez L, Molina R, Salas O, Alexander FE, Anderson K, Folsom AR, Hulka BS, Bernstein L, Enger S, Haile RW, Paganini-Hill A, Pike MC, Ross RK, Ursin G, Yu MC, Longnecker MP, Newcomb P, Bergkvist L, Kalache A, Farley TM, Holck S, Meirik O; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 18:1195-1196.

Harman D: Free radical theory of aging. *Mutat Res* 1992; 275:257-266.

Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:229-237.

Harvie MN, Bokhari S, Shenton A. Adult weight gain and central obesity in women with and without a family history of breast cancer: a case control study. *Fam Cancer* 2007. [Epub ahead of print].

Heck KE, Pamuk ER. The relation between education and postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1997; 145:366-372.

Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and breast cancer. *Environ Mol Mutagen* 2002; 39:119–126.

Higginson J, Muir CS, Munos N. Cambridge Monographs on Cancer Research, Human Cancer: Epidemiology and Environmental Causes. *Cambridge University Press, Cambridge, UK* 1992; 377-387.

Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and the risk of breast cancer : population-based study in Finland. *Cancer Causes Control* 2001; 12:491-500.

Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA* 1999; 281:914-920.

Horn-Ross P.L., John E.M., Lee M. Phytoestrogen consumption and breast cancer risk in a multiethnic population. The Bay Area Breast Cancer Study. *Am. J. Epidemiol* 2001; 154: 434-441.

Horner NK, Lampe JW. Potential mechanisms of diet therapy for fibrocystic breast conditions show inadequate evidence of effectiveness. *J Am Diet Assoc* 2000; 100:1368–1380.

Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LA, Rosenberg HM, Feigal EG, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:824-842.

Howe GR, Hirohata T, Hislop TG. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 561-569.

Howe G, Rohan T, DeCarli A, Iscovich J, Kaldor J, Katsouyanni K, et al. The association between alcohol and breast cancer risk: evidence from the combined analyses of six dietary case-control studies. *Int J Cancer*. 1991; 47:707-710.

Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997; 278:1047-1411.

Hulka BS, Liu ET, Lininger RA. Steroid hormones and risk of breast cancer. *Cancer* 1994; 74:1111-1124. Review.

Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO. Cohort studies of fat intake and the risk of breast-cancer-a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996; 334: 356-361.

Hunter DJ, Sampson L, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Variability in portion sizes of commonly consumed foods among a population of women in the United States. *Am J Epidemiol* 1988;127:1240-1249.

Hursting SD, Kari FW. The anti-carcinogenic effects of dietary restriction: mechanisms and future directions. *Mutat Res* 1999; 443:235-249. Review.

Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, Perkins SN, Barrett JC. Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annu Rev Med* 2003; 54:131-152. Review.

Institut du cancer du Canada. Statistique Canadiennes sur le cancer. Toronto, Canada, 1999.

Institut de la statistique du Québec, Direction Santé Québec (2005). Compendium de tableaux produit avec le fichier de microdonnées à grande diffusion (FMGD-PUMF) de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC), cycle 2.1 (2003) de Statistique Canada.

Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington, DC: *National Academy Press*, 1999; 250-257.

International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC handbooks on cancer prevention, vol. 6. Weight control and physical activity. Lyon (France): *IARC Press*; 2002.

Ip MM, Masso-Welch PA, Ip C. Prevention of mammary cancer with conjugated linoleic acid: role of the stroma and the epithelium. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2003; 8:103-118. Review.

Ishihara J, Sobue T, Yamamoto S, Yoshimi I, Sasaki S, Kobayashi M, Takahashi T, Itoi Y, Akabane M, Tsugane S; JPHC. Validity and reproducibility of a self-administered food frequency questionnaire in the JPHC Study Cohort II: study design, participant profile and results in comparison with Cohort I. *J Epidemiol.* 2003, 13(1 Suppl): S134-147.

International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 44. Lyon, France: Alcohol Drinking. *IARC*, 1988.

Jain M, Howe GR, Rohan T. Dietary assessment in epidemiology : comparison of a food frequency and a diet history questionnaire with a 7-day food record. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 953-960.

Jain MG, Harrison L, Howe GR, Miller AB. Evaluation of a self-administered dietary questionnaire for use in a cohort study. *Am J Clin Nutr* 1982; 36:931-935.

Javitt NB, Budai K, Miller DG, Cahan AC, Raju U, Levitz M. Breast-gut connection: origin of chenodeoxycholic acid in breast cyst fluid. *Lancet* 1994; 343:633-635.

Jernström H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, Weber BL, Horsman D, Rosen B, Foulkes WD, Friedman E, Gershoni-Baruch R, Ainsworth P, Daly M, Garber J, Olsson H, Sun P, Narod SA. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96:1094-1098.

Jerry DJ. Roles for estrogen and progesterone in breast cancer prevention. *Breast Cancer Res* 2007; 9:102.

Johnson KC, Hu J, Mao. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian Cancer registries Epidemiology Research group. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 211-221.

Jones JL, Daley BJ, Enderson BL. Genistein inhibits tamoxifen effects on cell proliferation and cell cycle arrest in T47D breast cancer cells. *Am Surg* 2002; 68: 575-577.

Ju YH, Doerge DR, Allred KF. Dietary genistein negates the inhibitory effect of tamoxifen on growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) cells implanted in athymic mice. *Cancer Res* 2002; 62:2474-2477.

Kaffashian F, Godward S, Davies T, Solomon L, McCann J, Duffy SW. Socioeconomic effects on breast cancer survival: proportion attributable to stage and morphology. *Br J Cancer* 2003; 89:1693-1696.

Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1290-1302.

Kari FW, Dunn SE, French JE, Barrett JC. Roles for insulin-like growth factor-1 in mediating the anti-carcinogenic effects of caloric restriction. *J Nutr Health Aging* 1999; 3:92-101. Review.

Key Tj, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet oncol* 2001; 2:133-140.

Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Publ Health Nutr* 2004; 7: 187-200.

Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:606-616.

Key J, Hodgson S, Omar RZ, Jensen TK, Thompson SG, Boobis AR, et al. Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control* 2006; 17:759-770.

Khuder SA, Mutgi AB, Nugent S. Smoking and breast cancer: a meta-analysis. *Rev Environ Health* 2001; 16:253-261.

King SE, Schottenfeld D. The 'epidemic' of breast cancer in the U.S-determining the factors. *Oncology* 1996; 10:453-462.

Kipnis V, Carroll RJ, Freedman LS, Li L. Implications of a new dietary measurement error model for estimation of relative risk: application to four calibration studies. *Am J Epidemiol* 1999;150:642-651.

Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch HT. Age at menarche and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Causes Control* 2005; 16:667-674.

Krajcinovic M, Ghadirian P, Richer C. Genetic susceptibility to breast cancer in French-Canadians: role of carcinogen-metabolizing enzymes and gene-environment interactions. *Int J Cancer* 2001; 92:220-225.

Kristal AR, Potter JD. Not the time to abandon the food frequency questionnaire: a counterpoint. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1977-1983.

Kritchevsky D. Caloric restriction and experimental mammary carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 46:161-167

Kruk J. Association of lifestyle and other risk factors with breast cancer according to menopausal status: a case-control study in the region of Western Pomerania (Poland). *Asian Pac J Cancer Prev* 2007; 8:513-524.

Lacey JV, Devesa SS, Brinton LA. Recent trends in breast cancer incidence and mortality. *Environ Mol Mutagen* 2002; 34:101-117.

Lagerros Y.T., Hsieh S.F., Hsieh C.C. Physical activity in adolescence and young adulthood and breast cancer risk: a quantitative review. *Eur. J. Cancer Prev* 2004; 13:5-12.

Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004; 111:762-771.

Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ. Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:36-42. Epub [ahead of print]

Landa MC, Frago N, Tres A. Diet and the risk of breast cancer in Spain. *Eur J Cancer Prev* 1994; 3: 313-320.

Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:935-945. Review.

Lauber SN, Ali S, Gooderham NJ. The cooked food derived carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine is a potent oestrogen: a mechanistic basis for its tissue-specific carcinogenicity. *Carcinogenesis* 2004; 25:2509-2517.

Layde PM, Webster LA, Baughman AL. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 963-973.

Lee MM, Chang IY, Horng CF, Chang JS, Cheng SH, Huang A. Breast cancer and dietary factors in Taiwanese women. *Cancer Causes Control* 2005; 16:929-937.

Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Mortality in Europe, 1995-1999, and an overview of trends since 1960. *Int J Cancer* 2004; 110:155-69.

Li D, Wang M, Dhingra K, Hittelman WN. Aromatic DNA adducts in adjacent tissues of breast cancer patients: clues to breast cancer etiology. *Cancer Res* 1996; 56:287-93.

Liberatos L, Link BG, Kesley JL. The measurement of social class in epidemiology. *Epidemiol Rev* 1988; 10:87-121.

Liehr JG, Jones JS. Role of iron in estrogen-induced cancer. *Curr Med Chem* 2001; 8:839-849.

Lipkin M, Newmark HL. Vitamin D, calcium and prevention of breast cancer: a review. *J Am Coll Nutr* 199; 18(5 Suppl): 392S-397S. Review.

Little MP, Muirhead CR, Haylock RG, Thomas JM. Relative risks of radiation-associated cancer: comparison of second cancer in therapeutically irradiated populations with the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Environ Biophys* 1999; 38:267-283.

Loizidou M, Marcou Y, Anastasiadou V, Newbold R, Hadjusevas A, Kyriacou K. Contribution of BRCA1 and BRCA2 germline mutations to the incidence of early-onset breast cancer in Cyprus. *Clin Genet* 2007; 71: 165-170.

London SJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE. Prospective study of relative weight, height, and risk of breast cancer. *JAMA* 1989; 262:2853-2858.

Longnecker M, Verlin J, Orza M, Chalmers T. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1988; 260:652–656.

Longnecker M. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Cause Control* 1994; 5:73–82.

Lowe L, Hansen CM, Senaratne S, Colston KW. Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D compounds in breast cancer cells. *Recent Results Cancer Res* 2003; 164:99-110.

Malin AS, Qi D, Shu XO. Intake of fruits, vegetables and selected micronutrients in relation to the risk of breast cancer. *International Journal of Cancer* 2003; 105:413-418.

Masso-Welch PA, Zangani D, Ip C. Isomers of conjugated linoleic acid differ in their effects on angiogenesis and survival of mouse mammary adipose vasculature. *J Nutr* 2004; 134:299-307.

Mattisson I, Wirfalt E, Johansson U, Gullberg B, Olsson H, Berglund G. Intakes of plant foods, fibre and fat and risk of breast cancer--a prospective study in the Malmo Diet and Cancer cohort. *Br J Cancer* 2004; 90:122-127.

McTiernan A, Ulrich C, Slate S, Potter J. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes Control* 1998; 9:487-509.

McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM, Yasui Y, Irwin ML, Rajan KB, Sorensen B, Rudolph RE, Bowen D, Stanczyk FZ, Potter JD, Schwartz RS. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Res* 2004; 64:2923-2928.

McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: Can risk be modified? *The Oncologist* 2003; 8:326-334.

Michels KB, Mohllajee AP, Roset-Bahmanyar E, Beehler GP, Moysich KB. Diet and breast cancer: a review of the prospective observational studies. *Cancer* 2007;109:2712-2749. Review.

Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66–71.

Miller A, McGrath E, Stanton C, Devery R. Vaccenic acid (t11-18:1) is converted to c9,t11-CLA in MCF-7 and SW480 cancer cells. *Lipids* 2003; 38:623-632.

Minton JP, Abou-Issa H, Foecking MK, Sriram MG. Caffeine and unsaturated fat diet significantly promotes DMBA-induced breast cancer in rats. *Cancer* 1983; 51:1249-1253.

Minton JP, Abou-Issa H, Elliot JB, Foecking MK, Roseman JM, Matthews RH. Biochemical subgrouping of benign breast disease to define premalignant potential. *Surgery* 1981; 90:652–656.

Minton J, Foecking M, Webster D, Matthews R. Caffeine, cyclic nucleotides, and breast disease. *Surgery* 1979; 86:105–109

Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 78-85.

Mitchell G, Antoniou AC, Warren R. Density and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Cancer Res* 2006; 66:1866-1872.

Moorman PG, Ricciuti MF, Millikan RC, Newman B. Vitamin supplement use and breast cancer in a North Carolina population. *Public Health Nutr* 2001; 3:8217.

Moorman PG and Paul D Terry. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of literature. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:5-14.

Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, Lopez AM, Manson J, Margolis KL, Muti PC, Stefanick ML, McTiernan A. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13:741-751.

Muti P. Oestrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16alpha-hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women. *Epidemiology* 2000; 11: 635-640.

Nagata C, Kabuto M, Shimizu H. Association of coffee, green tea, and caffeine intakes with serum concentrations of estradiol and sex hormone-binding globulin in premenopausal Japanese women. *Nutr Cancer* 1998; 30:21-24.

Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Inoue M, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Alcohol drinking and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37:568-574. Review

Nahleh Z, Girnius S. Male breast cancer: a gender issue. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 428-437.

Nahleh Z. Hormonal therapy for male breast cancer: a different approach for a different disease. *Cancer Treatment Rev* 2006; 32: 101-105.

Nahleh ZA, Srikantiah R, Safa M, Jazieh AR, Muhleman A, Komrokji R. Male breast cancer in the veterans affairs population: a comparative analysis. *Cancer* 2007; 109:1471-1477.

National Academy Press. Diet, Nutrition, and Cancer: committee on Diet, Nutrition, and Cancer. Washington, D.C. 1982.

National Institute of Health 1989; 81: 278-286.

Nelson ME, Meredith CN, Dawson-Hughes B, Evans WJ. Hormone and bone mineral status in endurance-trained and sedentary postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:927-33.

Nkondjock A, Ghadirian P. Epidemiology of breast cancer among BRCA mutation carriers: an overview. *Cancer Letters* 2004; 205:1-8.

Nkondjock A, Ghadirian P, Lubinski J. Coffee consumption and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2006; 118:103-107.

Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y, Narod SA, Ghadirian P. Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat* 2006; [Epub ahead of print].

Nowson CA, Margerison C. Vitamin D intake and vitamin D status of Australians. *Med J Aust* 2002; 177:149-152. Review.

Palmer JR, Adams-Campbell LL, Boggs DA, Wise LA, Rosenberg L. A prospective study of body size and breast cancer in black women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1795-1802.

Parkin DM, Iscovich J. Risk of cancer in migrants and their descendants in Israel: II Carcinomas and germ-cell tumours. *Int J Cancer* 1997; 70: 654-660.

Parodi PW. A role for milk proteins in cancer prevention. *Aust J Dairy Technol* 1998;53:37-47.

Parodi PW. Dairy product consumption and the risk of breast cancer. *J Am Coll Nutr* 2005; 24(6 Suppl):556S-568S.

Parodi PW. Milk fat in human nutrition. *Aust J Dairy Technol* 2004; 59:3-59.

Perera FP, Estabrook A, Hewer A, Channing K, Rundle A, Mooney LA, Whyatt R, Phillips DH. Carcinogen-DNA adducts in human breast tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4:233-238.

Pharoah PD, Day NE, Duffy S. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71: 800-809.

Qiu C, Shan L, Yu M, Snyderwine EG. Steroid hormone receptor expression and proliferation in rat mammary gland carcinomas induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine. *Carcinogenesis* 2005; 26:763-769.

Rebbeck TR, Martinez ME, Sellers TA, Shields PG, Wild CP, Potter JD. Genetic variation and cancer: improving the environment for publication of association studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1985-1986.

Rebro SM, Patterson RE, Kristal AR, Cheney CL. The effect of keeping food records on eating patterns. *J Am Diet Assoc* 1998; 98:1163-1165.

Renehan A.G, Roberts D.L, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch. Physiol. Biochem* 2008; 114: 71–83.

Richardson S, Gerber M, Cené S. The role of fat, animal protein and some vitamin consumption in breast cancer: a case control study in southern France. *Int J Cancer* 1991; 48: 1-9.

Rieck G, Fiander A. The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20: 227-251. Review

Robert SA, Strombom I, Trentham-Dietz A. Socioeconomic risk factors for breast cancer: distinguishing individual- and community-level effects. *Epidemiology* 2004; 15:442-450.

Roberts Arthur J. Nutraceuticals, the complete encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins and Healing Foods. *Perigee Books, New York* 2001.

Rodam AW, Pirie K, Pike MC. Active and passive smoking and the risk of breast cancer in women aged 36-45 years: a population based case-control study in the UK. *Br J Cancer* 2007 [Epub ahead of print].

Rohan TE, Howe GR, Friedenreich CM. Dietary fiber, vitamins A, C, and E and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 29-37.

Rosenblatt KA, Thomas DB, Jimenez LM. The relationship between diet and breast cancer in men (United States). *Cancer Causes Control* 1999; 10:107-113.

Roth HD, Levy PS, Shi L, Post E. Alcoholic beverages and breast cancer: some observations on published case-control studies. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:740–747.

Russo J, Mailo D, Hu YF, Balogh G, Sheriff F, Russo IH. Breast differentiation and its implication in cancer prevention. *Clin Cancer Res* 2005; 11:931s-936s. Review.

Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7:131-142. Review.

Samuelson MH. Breast cancer: not for women only. *Lancet* 2006; 367: 605.

Santé Canada, Division de la recherche sur la nutrition, Direction générale des produits de santé et des aliments. Fichier canadien sur les éléments nutritifs. 2007b. www.santecanada.gc.ca/fcen.

Sato R, Helzlsouer KJ, Alberg AJ. Propective study of carotenoids, tocopherols, and retinoid concentrations and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 451-457.

Sarkar NH, Fernandes G, Telang NT, Kourides IA, Good RA. Low-calorie diet prevents the development of mammary tumors in C3H mice and reduces circulating prolactin level, murine mammary tumor virus expression, and proliferation of mammary alveolar cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:7758-7762.

Schafer KS, Kegley SE. Persistent toxic chemicals in the US food supply. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 813-817.

Sellers Ta, Vierkant RA, Cerhan JR. Interaction of dietary folate intake, alcohol, and risk of hormone receptor-defined breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:1104-1107.

Serdula MK, Gillespie C, Kettel-Khan L, Farris R, Seymour J, Denny C. Trends in fruit and vegetable consumption among adults in the United States: behavioral risk factor surveillance system, 1994-2000. *Am J Public Health* 2004 ; 94:1014-1018.

Shaham J, Gurvich R, Goral A, Czerniak A. The risk of breast cancer in relation to health habits and occupational exposures. *Am J Ind Med* 2006; 49:1021-1030.

Shatenstein B, Ghadirian P. Validity of a self-administered and an interviewe-administered food frequency questionnaire compared with 7-day estimated food records. *J Epidemiol Biost* 1996; 1: 89-98.

Shearer J, Farah A, de Paulis T, Bracy D.P, Pencek R.R, Graham T.E, Wasserman D.H. Quinides of roasted coffee enhance insulin action in conscious rats, *J. Nutr* 2003; 133: 3529–3532.

Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE. Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1301-1311.

Silvera SA, Jain M, Howe GR, Miller AB, Rohan TE. Energy balance and breast cancer risk: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97:97-106. Epub [Epub ahead of print].

Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001; 286:2143-2151.

Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 2001; 285:769-776.

Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami HO. Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2001; 92: 767-774.

Sprague BL, Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Hampton JM, Egan KM. Lifetime recreational and occupational physical activity and risk of in situ and invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:236-243.

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS); Version 14, Inc., Chicago IL.

Stephany RW. Hormones in meat: different approaches in the EU and in the USA. *APMIS* 2001; Suppl (103):S357-64. Review.

Stoll BA. Nutrition and breast cancer risk: can an effect via insulin resistance be demonstrated? *Breast Cancer Res Treat* 1996; 38: 239-246.

Stoll BA, Secreto G. New hormone-related markers of high risk to breast cancer. *Ann Oncol* 1992; 3:435-438. Review.

Suzuki T, Toi M, Saji S. Early breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2006; 11:108-119. Review.

Sylvester PW, Aylsworth CF, Meites J. Relationship of hormones to inhibition of mammary tumor development by underfeeding during the "critical period" after carcinogen administration. *Cancer Res* 1981; 41:1384-1388.

Tasevska N, Runswick SA, Bingham S. The development of new biomarkers of nutritional intake. In: Heitmann BL, Lissner L, Winkvist A, editors. Sixth International Conference on Dietary Assessment Methods: Complementary Advances in Diet and Physical Activity Assessment Methodologies. Copenhagen (Denmark): Diet Research Foundation, The Danish Network of Nutritional

Epidemiologists, Swedish Network for Nutritional Epidemiology; 2006. p. SY0006.

Tavani A, La Vecchia C. Fruit and vegetable consumption and cancer risk in a Mediterranean population. *American Journal of Clinical Nutrition* 1995; 61: 1374S-1377S.

Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Br J Cancer* 2007; 96:1139-1146.

Terry P, Rohan TE, Wolk A, Maehle-Schmidt M, Magnusson C. Fish consumption and breast cancer risk. *Nutr Cancer* 2002; 44:1-6.

Tjonneland A, Christensen J, Olsen A. Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2007; 18:361-373.

Tokunaga M, Land CE, Yamamoto T. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1980. *Radiat Res* 1987; 112:243-272.

Toniolo P, Riboli E, Shore RE, Pasternack BS. Consumption of meat, animal products, protein, and fat and risk of breast cancer-A prospective cohort study in New York. *Epidemiol* 1994; 5:391-397.

Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Baron J, Greenberg ER, Willett WC. Body size and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1997; 145:1011-1019.

Trichopoulou A, Katsouyanni K, Stuver S. Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1021-1022.

Tymchuk CN, Tessler SB, Barnard RJ. Changes in sex hormone-binding globulin, insulin, and serum lipids in postmenopausal women on a low-fat, high-fiber diet combined with exercise. *Nutr Cancer* 2000; 38:158–262.

van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L, Marshall JR, Miller AB, Rohan T, Smith-Warner SA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152:514-527.

van Gils CH, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB. Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. *JAMA* 2005; 293:183-193.

Verkasalo PK, Thomas HV, Appleby PN. Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer : a cross-sectional study in 1092 pre and post-menopausal women (United Kingdom). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 47-59.

Voorrips LE, Brants HAM, Kardinaal AFM, Hiddink GJ, van den Brandt PA, Goldbohm RA. Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:873-882.

Vuckovic N, Ritenbaugh C, Taren DL, Tobar M. A qualitative study of participants' experiences with dietary assessment. *J Am Diet Assoc* 2000;100:1023–1028.

Wakai K, Tamakoshi K, Date C. Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: a prospective study in Japan. *Cancer Sci* 2005; 96:590-599.

Wallstrom P, Wirfalt E, Janzon L. Fruit and vegetable consumption in relation to risk factors for cancer: a report from the Malmo Diet and Cancer Study. *Pub Health Nutr* 2000; 3: 263-271.

Walter Willett. *Nutritional Epidemiology*. 1st edition, 1990; 15: 69-122.

Weber-Chappuis K, Bieri-Burger S, Hurlimann J. Comparison of prognostic markers detected by immunohistochemistry in male and female breast carcinomas. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1686-1692.

Welsch CW. Interrelationship between dietary lipids and calories and experimental mammary gland tumorigenesis. *Cancer* 1994; 74: (suppl) 1055-1062.

Wenten M, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet JM. Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women. *Ann Epidemiol* 2002; 6:435-444.

Willet WC, Hunter DJ, Stampfer MJ. Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer: An eight year follow-up. *JAMA* 1992; 268:2037-2044.

Willett W, Stampfer MJ. Implications of total energy intake for epidemiologic analyses. In: Willett WC (eds) *Nutritional Epidemiology*. Oxford University Press, New York 1998, pp 273-301.

Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1220-1228S.

Willett W. Commentary: Dietary diaries versus food frequency questionnaires—a case of undigestible data. *Int J Epidemiol* 2001;**30**:317–19.

Williams WR, Anderson DE. Genetic epidemiology of breast cancer: segregation analysis of 200 Danish pedigrees. *Genet Epidemiol* 1984; 1:7-20.

Williams JA, Phillips DH. Mammary expression of xenobiotic metabolizing enzymes and their potential role in breast cancer. *Cancer Res* 2000; 60:4667-4677.

Witte JS, Ursin G, Siemiatycki J, Thompson WD, Paganini-Hill A, Haile RW. Diet and premenopausal bilateral breast cancer: a case control study. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 42: 243-251.

Wong KY, Su J, Knize MG, Koh WP, Seow A. Dietary exposure to heterocyclic amines in a Chinese population. *Nutr Cancer* 2005; 52:147-155.

Wongtangintharn S, Oku H, Iwasaki H, Toda T. Effect of branched-chain fatty acids on fatty acid biosynthesis of human breast cancer cells. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2004; 50:137-143

Woods MN, Gorbach SL, Longcope C, Goldin BR, Dwyer JT. Low-fat, high fiber diet and serum estrone sulfate in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:1179-1193.

World Cancer research Fund Panel (Potter JD Chair). Food, Nutrition and the prevention of Cancer : a Global Perspective. Washington, DC: *American Institute for Cancer Research*, 1997.

Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789–92.

Wren BG. The origin of breast cancer. *Menopause* 2007; 14:1060-1068.

Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controls trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.

Wu Ah, Ziegler RG, Nomura AM. Soy intake and risk of breast cancer in Asians and Asian Americans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (suppl 6):1437S-1443S.

Wu AH, Pike MC, Stram DO. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:529-534.

Wu AH, Wan P, Hankin J, Tseng CC, Yu MC, Pike MC. Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1491-1496.

Wyllie S, Liehr JG. Enhancement of estrogen-induced renal tumorigenesis in hamsters by dietary iron. *Carcinogenesis* 1998; 19:1285-1290.

Wynder El, Cohen LA, Rose DP, Stellman SD. Dietary fat and breast cancer : where do we stand on the evidence? *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 217-222.

Yanagi S, Yamashita M, Imai S. Sodium butyrate inhibits the enhancing effect of high fat diet on mammary tumorigenesis. *Oncology* 1993; 50:201-204.

Yang Z, Liu S, Chen X, Chen H, Huang M, Zheng J. Induction of apoptotic cell death and in vivo growth inhibition of human cancer cells by a saturated branched-chain fatty acid, 13 methyltetradecanoic acid. *Cancer Res* 2002; 60:505-509.

Yost K, Perkins C, Cohen R, Morris C, Wright W. Socioeconomic status and breast cancer incidence in California for different race/ethnic groups. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 703-711.

Zaridze D, Lifanova Y, Maximovitch D, Day NE, Duffy SW. Diet, alcohol consumption and reproductive factors in a case-control study of breast cancer in Moscow. *Int J Cancer* 1991; 48: 493-501.

Zhang S, Hunter DJ, Forman MR, Willet WC. Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. *Journal of National Cancer Institute* 1999; 91:547-556.

Zhang SM, Willet WC, Selhub J. Plasma folate, vitamin B₆, vitamin B₁₂, homocysteine and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; 95:373-380.

Zheng W, Gustafson DR, Sinha R. Well-done meat intake and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1724-1729.

Zheng W, Wen WQ, Gustafson DR, Gross M, Cerhan JR, Folsom AR. GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 74:9-16.

Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC. Migration patterns and breast cancer risk in Asian- American women. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1819-1827.

Ziegler RG, Hoover RN, Nomura AM, West DW, Wu AH, Pike MC, Lake AJ, Horn-Ross PL, Kolonel LN, Siiteri PK, Fraumeni JF Jr. Relative weight, weight change, height, and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:650-660.

CHAPITRE 9-ANNEXES

Tableau 10 : Rapport de côte (OR) et intervalle de confiance (IC_{95%}) du cancer du sein chez les non porteuses de mutations et des macro et micro nutriments

Nutriments	Q1	Q2	Q3	Valeur-p (tendance)
Lipide (g/j)	≤ 51	> 51 et ≤ 72	>72	
Cas/Témoins	79/107	87/100	114/73	
Univarié	1,00	1,17 (0,78-1,77)	2,12 (0,94-3,20)	0,06
Multivarié ^a		1,01 (0,63-1,62)	1,19 (0,63-2,23)	0,82
Protéine animale (g/j)	≤ 24,3	>24,3 et ≤ 30,8	>30,8	
Cas/Témoins	82/104	96/91	102/85	
Univarié	1,00	1,24 (0,19-1,91)	1,32 (0,24-2,09)	0,12
Multivarié ^a		1,08 (0,13-1,64)	1,15 (0,44-2,01)	0,15
Protéine végétale (g/j)	≤ 17,5	>17,5 et ≤ 23,5	>23,5	
Cas/Témoins	82/104	96/91	102/85	
Univarié	1,00	1,14 (0,39-1,91)	1,20 (0,41-1,92)	0,27
Multivarié ^a		0,94 (0,43-1,84)	1,06 (0,34-1,89)	0,25
Protéine provenant des produits laitiers (g/j)	≤ 18,1	> 18,1 et ≤ 24,3	>24,3	
Cas/Témoins	82/104	96/91	102/85	
Univarié	1,00	1,05 (0,29-1,94)	1,10 (0,24-1,99)	0,16
Multivarié ^a		0,95 (0,33-1,95)	1,03 (0,19-2,01)	0,17

Suite tableau 10

Nutriments	Q1	Q2	Q3	Valeur-p (tendance)
Protéine totale (g/j)	≤ 60	> 60 et ≤ 79,3	>79,3	
Cas/Témoins	82/104	96/91	102/85	
Univarié	1,00	1,34 (0,89-2,01)	1,52 (0,84-2,29)	0,06
Multivarié ^a		0,98 (0,53-1,34)	1,16 (0,24-1,91)	0,06
Glucide (g/j)	≤ 204,6	> 204,6 et ≤279,1	>279,1	
Cas/Témoins	70/116	99/88	111/76	
Univarié	1,00	1,86 (1,03-2,82)	2,42 (0,89-3,67)	0,10
Multivarié ^a		1,69 (0,93-2,78)	1,77 (0,85-3,69)	0,11
Fibre céréalière (g/j)	≤ 13,5	> 13,5 et ≤ 18,7	>18,7	
Cas/Témoins	86/100	87/100	107/80	
Univarié	1,00	1,01 (0,87-1,20)	1,08 (0,83-1,17)	0,09
Multivarié ^a		0,95 (0,85-1,32)	1,03 (0,84-1,21)	0,07
Fibre provenant des fruits (g/j)	≤ 1,8	> 1,8 et ≤ 5,2	>5,2	
Cas/Témoins	86/100	87/100	107/80	
Univarié	1,00	0,96 (0,78-1,18)	0,98 (0,55-1,74)	0,15
Multivarié ^a		0,88 (0,55-1,36)	0,91 (0,62-1,71)	0,11
Fibre provenant des légumes (g/j)	≤ 0,93	>0,93 et ≤ 2,7	>2,7	
Cas/Témoins	86/100	87/100	107/80	
Univarié	1,00	1,05 (0,87-1,27)	1,07 (0,88-1,34)	0,34
Multivarié ^a		0,95 (0,65-1,32)	1,03 (0,74-1,51)	0,30

Suite tableau 10

Nutriments	Q1	Q2	Q3	<i>Valeur-p (tendance)</i>
Fibre totale (g/j)	≤ 19,5	> 19,5 et ≤ 28,9	>28,9	
Cas/Témoins	86/100	87/100	107/80	
Univarié	1,00	1,01 (0,67-1,52)	1,16 (0,78-2,34)	0,05
Multivarié ^a		0,92 (0,45-1,12)	1,06 (0,44-1,31)	0,33
AG-trans (g/j)	≤ 3,3	> 3,3 et ≤ 6,6	>6,6	
Cas/Témoins	83/103	95/92	102/85	
Univarié	1,00	1,28 (0,85-1,93)	1,19 (0,99-2,24)	0,16
Multivarié ^a		1,34 (0,88-2,06)	1,26 (0,87-2,14)	0,30
AG- saturé (g/j)	≤ 16	> 16 et ≤ 24	>24	
Cas/Témoins	81/105	95/92	104/83	
Univarié	1,00	1,34 (0,89-2,01)	1,62 (0,94-2,46)	0,07
Multivarié ^a		1,09 (0,69-1,73)	1,30 (0,48-1,46)	0,52
AGMI (g/j)	≤ 18	> 18 et ≤ 26	>26	
Cas/Témoins	80/106	86/101	114/73	
Univarié	1,00	1,13 (0,75-1,70)	2,07 (0,97-3,13)	0,05
Multivarié ^a		0,98 (0,62-1,55)	1,13 (0,60-2,11)	0,86
AGPI (g/j)	≤ 9,6	> 9,6 et ≤ 14,3	>14,3	
Cas/Témoins	81/105	87/100	112/75	
Univarié	1,00	1,13 (0,75-1,70)	1,94 (0,98-2,92)	0,05
Multivarié ^a		0,91 (0,57-1,14)	1,06 (0,59-1,90)	0,78

Suite tableau 10

Nutriments	Q1	Q2	Q3	Valeur-p (tendance)
Calcium				
Intake range (mg/j)	≤ 744	> 744 et ≤ 1118	>1118	
Cas/Témoins	87/99	94/93	99/88	
Univarié	1,00	1,05 (0,77-1,72)	0,97 (0,85-1,92)	0,49
Multivarié ^a		0,89 (0,57-1,39)	0,83 (0,37-1,08)	0,21
Vitamine A				
Intake range (µg EAR/j)	≤ 318	> 318 et ≤ 612	>612	
Cas/Témoins	90/96	91/96	99/88	
Univarié	1,00	0,95 (0,63-1,42)	1,07 (0,91-2,05)	0,17
Multivarié ^a		0,76(0,50-1,20)	0,95 (0,56-1,43)	0,51
Vitamine C (mg/j)				
Intake range (mg/j)	≤ 157	> 157 et ≤ 255	>255	
Cas/Témoins	81/105	99/88	100/87	
Univarié	1,00	1,49 (0,99-2,24)	1,46 (0,97-2,19)	0,10
Multivarié ^a		1,10 (0,91-1,81)	1,14 (0,52-1,47)	0,49
Vitamine D (µg/j)				
Intake range (µg/j)	≤ 2,7	> 2,7 et ≤ 4,7	>4,7	
Cas/Témoins	90/96	91/96	99/88	
Univarié	1,00	1,01 (0,67-1,52)	1,20 (0,80-1,80)	0,62
Multivarié ^a		0,91 (0,60-1,42)	1,01 (0,87-1,84)	0,90
Vitamine E (mg/j)				
Intake range (mg/j)	≤ 4,7	> 4,7 et ≤ 7,1	>7,1	
Cas/Témoins	80/106	99/88	101/86	
Univarié	1,00	0,86 (0,33-2,34)	0,78 (0,89-2,24)	0,07
Multivarié ^a		0,77 (0,31-2,55)	0,67 (0,40-1,19)	0,12

Suite tableau 10

Nutriments	Q1	Q2	Q3	Valeur-p (tendance)
Folate ($\mu\text{g}/\text{j}$)	$\leq 392,7$	$> 392,7$ et $\leq 542,2$	$> 542,2$	
Cas/Témoins	71/115	103/84	106/81	
Univarié	1,00	1,89 (0,99-3,00)	1,82 (0,54-3,21)	0,20
Multivarié ^a		1,40 (0,88-2,23)	1,15 (0,51-1,76)	0,16
Lycopène ($\mu\text{g} /\text{j}$)	≤ 6280	> 6280 et ≤ 13162	> 13162	
Cas/Témoins	85/101	93/95	102/84	
Univarié	1,00	1,16 (0,76-1,75)	1,44 (0,96-2,17)	0,21
Multivarié ^a		0,97 (0,68-1,53)	1,05 (0,61-1,56)	0,86
α _Carotène ($\mu\text{g} /\text{j}$)	≤ 590	> 590 et ≤ 1140	> 1140	
Cas/Témoins	87/100	91/95	102/85	
Univarié	1,00	1,25 (0,83-1,88)	0,91 (0,61-1,36)	0,28
Multivarié ^a		0,97 (0,68-1,53)	0,51 (0,31-1,86)	0,11
β _carotène ($\mu\text{g} /\text{j}$)	≤ 3848	> 3848 et ≤ 6855	> 6855	
Cas/Témoins	84/102	180/160	16/18	
Univarié	1,00	1,34 (0,89-2,01)	1,34 (0,84-2,01)	0,27
Multivarié ^a		0,96 (0,68-1,53)	0,80 (0,41-1,36)	0,36

^a Ajusté pour l'âge, l'éducation, l'activité physique, le tabac, l'alcool et l'énergie totale

Tableau 11 : Rapport de côte (OR) et intervalle de confiance (IC_{95%}) du cancer du sein chez les non porteuse de mutations et les groupes alimentaires

Nutriments	Q1	Q2	Q3	Valeur-p (tendance)
Fruits (g/j)	≤ 390	> 390 et ≤ 577	>577	
Cas/Témoins	82/104	97/90	101/86	
Univarié	1,00	1,07 (0,94-2,06)	1,09 (0,93-2,04)	0,23
Multivarié ^a		0,96 (0,69-1,69)	0,97 (0,44-1,36)	0,48
Légumes (g/j)	≤ 360	>360 et ≤ 533	>533	
Cas/Témoins	82/104	97/90	101/86	
Univarié	1,00	1,05 (0,91-2,06)	1,10 (0,99-2,24)	0,33
Multivarié ^a		1,04 (0,69-1,69)	0,99 (0,36-1,22)	0,58
Fruits & Légumes (g/j)	≤ 750	> 750 et ≤ 1110	>1110	
Cas/Témoins	82/104	97/90	101/86	
Univarié	1,00	1,27 (0,91-2,06)	1,39 (0,99-2,24)	0,13
Multivarié ^a		1,08 (0,69-1,69)	1,10 (0,46-1,32)	0,38
Viande (bœuf, porc, agneau) (g/j)	≤ 35	> 35 et ≤ 42	>42	
Cas/Témoins	77/109	101/86	102/85	
Univarié	1,00	1,66 (0,94-2,50)	1,60 (0,99-2,56)	0,20
Multivarié ^a		1,34 (0,80-2,09)	1,10 (0,67-1,92)	0,38
Volailles (g/j)	≤ 32	> 32 et ≤ 40	>40	
Cas/Témoins	77/109	101/86	102/85	
Univarié	1,00	1,57 (0,81-2,09)	1,59 (0,92-2,24)	0,23
Multivarié ^a		1,48 (0,59-1,89)	1,08 (0,66-1,92)	0,33

Suite tableau 11

Nutriments	Q1	Q2	Q3	Valeur-p (tendance)
Poissons & fruits de mer (g/j)	≤ 10	> 10 et ≤ 16	>16	
Cas/Témoins	77/109	101/86	102/85	
Univarié	1,00	1,07 (0,41-2,01)	1,29 (0,99-2,24)	0,33
Multivarié ^a		1,06 (0,49-1,79)	0,98 (0,66-1,52)	0,34
Produits laitiers (g/j)	≤ 224	> 224 et ≤ 447	>447	
Cas/Témoins	88/98	96/91	96/91	
Univarié	1,00	1,18 (0,78-1,76)	1,02 (0,73-1,74)	0,67
Multivarié ^a		1,14 (0,75-1,75)	0,91 (0,58-1,43)	0,59

^a Ajusté pour l'âge, l'éducation, l'activité physique, le tabac, l'alcool et l'énergie totale

9.1 Formulaire de Consentement



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

TITRE DU PROJET:	Analyse des facteurs de risque pour les cancers héréditaires du sein et des ovaires
CHERCHEURS PRINCIPAUX:	Dr Parviz Ghadirian, CHUM Dr André Robidoux, CHUM Dr Steven Narod, Sunnybrook & Women's College Health Sciences Ctr Dr William Foulkes, Hôpital Général de Montréal Dr Claude Potvin, CHUM Dr Ginette Martin, CHUM Dr Erika Patocskai, CHUM Dr Christine Maugard, CHUM

SITE : CHUM

OBJET DE L'ÉTUDE

Je reconnais avoir été invitée à participer à ce projet de recherche sur le cancer familial, soit parce qu'on a diagnostiqué chez moi un cancer du sein, soit parce qu'on a diagnostiqué un cancer du sein chez un membre de ma famille.

Il s'agit d'une étude qui vise à recruter 2000 femmes porteuses d'une mutation génétique qui augmente le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire. On veut recueillir des informations à leur sujet et suivre l'évolution de leur état de santé durant plusieurs années. Au CHUM, on compte recruter un total de 500 participantes au cours des 5 prochaines années. L'objectif principal de cette étude est d'identifier les facteurs hormonaux, reproductifs, génétiques et d'habitudes de vie qui sont associés au risque de développer le cancer du sein ou des ovaires chez les femmes à haut risque.

J'ai été informée que ma participation est volontaire et que je peux refuser de participer ou me retirer en tout temps sans aucun préjudice sur les soins ou avantages médicaux auxquels j'ai droit. Je reconnais que ma participation à ce projet n'affectera ni mon choix, ni mon accès à un traitement ou à un test de dépistage. Ma participation à l'étude peut prendre fin à tout moment, avec ou sans mon consentement.

9.2 Questionnaire de Base

Unité de recherche en épidémiologie
Centre de recherche du CHUM
Hôtel-Dieu



**ÉTUDE D'ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉTIQUE DU CANCER DU
SEIN CHEZ LES CANADIENNES-FRANÇAISES**

Questionnaire de Base

CODE D'IDENTIFICATION : |C|H|U|M| |_|_|_|_| |_|_|_|_|_|

Fam.

Ind.

DATE DE L'ENTREVUE : |_|_| | |_|_| | |_|_|

j m a

Bonjour, je suis _____ de l'Unité de recherche en épidémiologie du Centre de recherche du CHUM, Hôtel-Dieu.

Ce questionnaire fait partie de la recherche effectuée pour augmenter nos connaissances sur la prévention et le traitement des cancer héréditaires du sein et de l'ovaire.

9.3 Questionnaire de Fréquence Alimentaire

A	B (donner UNE réponse)				C	D	Usage du b	
ALIMENT ET QUANTITÉ	CODE	Fréquence de consommation				Quantité habituelle consommée si différente de section A	Nombre de mois par année de consommation	Nombre d'unités
		PAR JOUR	PAR SEM.	PAR MOIS	Jamais			
BOISSONS								.
LAIT ENTIER (8on./230ml)	01							.
LAIT 2% (8on./230ml)	02							.
LAIT ÉCRÉMÉ (8on./230ml)	03							.
CHOCOLAT CHAUD, CACAO (8on./230ml)	04							.
CAFÉ RÉGULIER (8on./230ml)	05							.
CAFÉ DÉCAFÉINÉ (8on./230ml)	06							.
THÉ (8on./230ml)	07							.
SUCRE dans le café/thé (1cat/1 cube)	08							.
COCA-COLA, PEPSI, AUTRE COLA (8on./230ml)	09							.
AUTRES LIQUEURS DOUCES (8on./230ml)	10							.
COLAS DIÈTES (8on./230ml)	11							.
AUTRES LIQUEURS DOUCES DIÈTES (8on./230ml)	12							.
JUS D'ORANGE ou PAMPLEMOUSSE (8on./230ml)	13							.
JUS DE POMMES OU RAISINS (6on./170ml)	14							.
AUTRES JUS DE FRUITS (ananas, canneberges, etc.) (6on./170ml)	15							.
BOISSONS aux FRUITS, LIMONADE (8on./230ml)	16							.
BOISSON en POUDRE/THÉ, CAFÉ GLACÉ (8on./230ml)	17							.
JUS DE LÉGUMES (6on./170ml)	18							.
LAIT AU CHOCOLAT (1 tasse/230ml)	19							.
LAIT FRAPPÉ (11on./300ml)	20							.
BOISSONS AU YOGOURT (1 tasse/230ml)	21							.
BIÈRE (bouteille/canette)	22							.
VIN (5on./140ml)	23							.

9.4 Lettre d'acceptation du premier article publié

----- Original Message -----

From: Cancer Detection and Prevention

To: Tania Gilligan

Cc: Parviz Ghadirian

Sent: Friday, February 15, 2008 9:19 AM

Subject: CDP 32(1) high priority manuscript accepted for immediate publication

Dear Tania:

Cancer Detection and Prevention transmits to Elsevier Science, for publication in volume 32, no. 1, the manuscript is entitled: "Nutrition and breast cancer among sporadic cases and gene mutation carriers: an overview"

The article was accepted for publication January 14, 2008

The manuscript files attached total -- 1 --- (Manuscript overview-2558-3-ED.doc)

-- Corresponding author: Parviz Ghadirian, PhD

-- Estimated published pages: 11

The authors have declared their "Conflict of interest" - NONE.

The authors' signed Disclosure Form is on file at the CDP Editorial Office.

With kind regards, I remain on behalf of the Assistant Editors and Editorial Board,

Yours sincerely,

Herbert E. Nieburgs, MD

Editor-in-Chief, Cancer Detection and Prevention

Professor of Pathology, University of Massachusetts Medical School

Worcester, MA 01655 tel: 508 856-1822 fax: 508 856-1824

9.5 Lettre d'acceptation du deuxième article

Dear Prof. Ghadirian,

The review of the Research Article JCE/748367 titled "Weight history, smoking, physical activity and breast cancer risk among French-Canadian women, non-carriers of more frequent BRCA1/2 mutations," by Vishnee Bissonauth, Bryna Shatenstein, Eve Fafard, Christine Maugard, André Robidoux, Steven Narod and Parviz Ghadirian submitted to Journal of Cancer Epidemiology, has been completed, and I am pleased to inform you that your manuscript has now been accepted for publication in the journal.

Please check the Manuscript Tracking System to see if there are any further review reports available, and -if so- please prepare the final version of your manuscript after incorporating the suggestions of the reviewers.

The publication process of your manuscript will start upon the receipt of the electronic files. To upload the electronic files of your final accepted version to the MTS, please access "Manuscripts currently in press" in your account and upload the following within the next 2-3 days:

- 1- Source file (TeX/LaTeX or Word).
- 2- Final PDF file of the accepted manuscript.
- 3- Figure files (each figure in a separate eps/postscript/word file), if any.

Thank you again for submitting your manuscript to Journal of Cancer Epidemiology.

Best regards,

Paolo Boffetta

9.6 Lettre d'acceptation du troisième article



Dear Dr. Ghadirian:

Thank you for submitting your revised manuscript to The Breast Journal. I am pleased to inform you that your manuscript has been accepted for publication in a future issue of the The Breast Journal.

For publication I will need a copy of the manuscript on CD in word format, and please include all figures, if this applies, and if you want the figures in black/white at no charge or color at \$800/page. Also, please be sure that a copyright agreement form has been submitted. Thank you, and please mail to the address below.

I invite you to consider us again when submitting your work for publication.

Thank you,

Shahla Masood, MD
Editor-in-Chief
The Breast Journal
655 W. 8th St.
Jacksonville, FL 32209

