

Peut-on modifier le risque hormonal ? Cancer du sein : peut-on modifier les risques hormonaux endogènes ?

Breast cancer: is it possible to modify the endogenous hormonal risks?

Mots-clés : Cancer du sein – Œstrogènes – Grossesse – Allaitement – Nutrition – Ménopause – Puberté.

Keywords: *Breast cancer – Estrogens – Pregnancy – Breastfeeding – Nutrition – Menopause – Puberty.*

J. Levêque*^{*}, V. Lavoué*^{***}, S. Rouquette*^{***}, K. Morcel**^{***}, C. Bendavid**^{***}, C. Audrain**^{***}**

L'évolution des chiffres d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France récemment publiés [1] souligne l'intérêt que l'on doit porter à l'épidémiologie analytique, susceptible de nous renseigner sur les pistes possibles de prévention primaire et secondaire du cancer du sein, et par là-même de nous permettre de conseiller les femmes. Ainsi, l'incidence du cancer du sein est de 49 814 nouveaux cas (36,7 % des nouveaux cas de cancer) et la mortalité de 11 201 cas (18,9 % des décès par cancer) : l'évolution des taux d'incidence standardisée passant de 56,8 sur 100 000 en 1980 à 101,5 sur 100 000 en 2005 est la traduction de l'évolution de la société française, où le changement de mode de vie a pu être incriminé ; à côté des facteurs extrinsèques (tels les traitements hormonaux), les facteurs de risque endogènes, au premier rang desquels on trouve les facteurs hormonaux au sens large, pèsent sur le risque mammaire. Cependant, les patientes victimes d'un cancer du sein sont à 90 % environ indemnes de tout risque, et dans l'évaluation consensuelle du risque mammaire : $RR < 2$ = faible risque (ex. : mastopathie proliférante non atypique) ; $RR : 2-4$ = risque moyen (ex. : antécédent familial du premier degré) ; $RR > 4$ = risque élevé (ex. : mutation chromosomique délétère). Les facteurs

* Département d'oncologie chirurgicale, centre Eugène-Marquis, Rennes.

** Service de gynécologie, CHU Anne-de-Bretagne, Rennes.

de risque hormonaux endogènes sont à faible risque ; de plus, ils ne sont ni nécessaires (le cancer peut survenir en leur absence) ni suffisants (le facteur de risque peut exister sans que la maladie survienne). Malgré tout, ces facteurs de risque, du fait qu'ils sont partagés par la moitié de l'humanité (les femmes), ont un intérêt réel.

Les œstrogènes sont à la base du risque

De nombreuses études ont confirmé que l'exposition durant la vie était à la base du risque mammaire carcinologique : il existe une relation directe entre les niveaux d'œstrogènes sériques ou urinaires ou le reflet d'une forte exposition aux œstrogènes telle la densité osseuse élevée [2] et le risque mammaire. De plus, les patientes victimes d'un cancer ont des taux d'œstrogènes circulants sensiblement plus élevés (15 %) que ce qui est observé chez les femmes indemnes de cette pathologie [3].

Les œstrogènes exercent leurs effets carcinologiques par [4] :

- leurs métabolites (en particulier après catabolisme oxydatif), retrouvés dans de nombreux tissus dont le sein : à ce titre, le polymorphisme des gènes codant pour les complexes enzymatiques impliqués dans le métabolisme œstrogénique a permis d'établir des profils de risque de cancer du sein ;
- leur impact direct via leurs récepteurs présents dans le noyau, la membrane cytoplasmique et les mitochondries ;
- leur interaction avec les autres voies de signalisation cellulaire (comme les protéines kinases) ;

Les facteurs de risque hormonaux endogènes et leur impact sur le risque mammaire

Le sexe

Le cancer du sein est rare chez l'homme : il représente 0,7 % des cancers du sein, soit environ 1 cancer pour 100 000 hommes (1 cancer du sein chez l'homme pour 175 chez la femme). À côté des mutations chromosomiques délétères *BRCA2* (risque cumulé de 6 % à 70 ans) [5], les déséquilibres hormonaux peuvent être responsables de cancers du sein généralement développés sur des gynécomasties [6] : hypoandrogénie ou, plus souvent, hyperœstrogénie absolue comme le syndrome de Klinefelter, ou hyperœstrogénie relative, consécutive à une addiction, à une insuffisance hépatique ou autre. La correction de ces anomalies et la surveillance mammaire au minimum clinique des hommes porteurs de gynécomastie doit en conséquence être effectuée.

Les événements de la vie intra-utérine

Les événements de la vie intra-utérine influencent la santé du nouveau-né mais aussi de l'homme adulte : ces mécanismes sont très étudiés, en particulier dans le cadre des pathologies du métabolisme (tel le diabète), et le concept de plasticité

des gènes du développement permet de mieux cerner l'impact des événements de la vie intra-utérine [7] : la stabilité de la modulation de ces gènes (principalement sous la dépendance de mécanismes épigénétiques telles la méthylation de l'ADN et les modifications des histones) assure les conditions optimales au développement de l'embryon et du fœtus. La période périconceptionnelle est à ce titre une période clé, où les principaux facteurs étudiés (prématurité, retard de croissance intra-utérin, pathologies de la grossesse...) ont un rôle sur l'adaptation du fœtus aux conditions qui lui sont imposées par sa mère [8]. La période périnatale pourrait de plus influencer le pool de cellules souches mammaires, tant quantitativement (nombre de cellules souches) que qualitativement (potentiel de ces cellules) [9]. Le risque est principalement lié à l'exposition aux œstrogènes maternels, même si d'autres facteurs (facteurs de croissance et insuline) sont incriminés [10] : ainsi, toute modification physiologique (grossesse multiple) ou pathologique ayant un retentissement sur les taux d'œstrogènes circulants maternels est susceptible d'avoir un impact sur le fœtus. Deux méta-analyses récemment publiées sont concordantes [11, 12] :

- le poids de naissance élevé est corrélé au risque de cancer du sein à venir (RR = 1,15 ; IC₉₅ : 1,09-1,21) d'autant plus que le poids de naissance est élevé (RR = 1,24 pour les plus de 4 000 g et 1,15 pour les 3 500-3 999 g [11], et cela est confirmé par la taille de l'enfant [12] ;

- l'âge de plus de 30 ans de la mère (corrélé aux taux d'œstrogènes circulants) constitue lui aussi un facteur de risque pour la fille (RR = 1,13 ; IC₉₅ : 1,02-1,25), tandis que l'effet de l'âge paternel après ajustement des variables confondantes est plus discutable [12] ;

- la grossesse multiple semble avoir un effet marginal (RR = 0,93 ; IC₉₅ : 0,87-1) [12] retrouvé uniquement dans certaines études [11] ;

- les événements pathologiques influençant les taux d'œstrogènes circulants maternels ont été étudiés : l'éclampsie et la prééclampsie sont protecteurs (RR = 0,48 ; IC₉₅ : 0,30-0,78) [12], de même que la cholestase gravidique dans certaines études cas-témoins (RR = 2,16 ; IC₉₅ : 1,27-3,67) ;

- enfin, la prématurité et l'ordre de naissance après ajustement semblent ne pas avoir d'influence.

La pathologie mammaire n'échappe pas à la tendance actuelle de penser la grossesse non plus seulement en termes de nouveau-né, mais aussi de futur adulte : il convient d'informer les futurs parents sur leur responsabilité et d'agir sur les conditions de déroulement de la grossesse [13].

Les facteurs de la vie reproductive

L'exposition aux œstrogènes est aussi à la base du risque parce qu'elle survient à une période critique de l'histoire mammaire et/ou en raison d'un déséquilibre hormonal dont l'impact mammaire est immédiat ou retardé après la ménopause.

L'âge aux premières règles

La survenue des premières règles avant 12 ans augmente le risque de cancer du sein à l'âge adulte par l'augmentation de la durée d'exposition aux œstrogènes, par l'exposition à une période inhabituelle et par une augmentation des taux d'œstrogènes circulants chez les femmes réglées précocement [14]. À l'inverse, le retard (après 14 ans) de survenue des premières règles est protecteur, avec une diminution annuelle de 5 à 10 % du risque [15, 16]. Il faut remarquer en outre que de nombreux facteurs confondants interviennent dans l'appréciation de l'impact de ce facteur de risque, qui est marginal.

L'âge à la ménopause

Le recul de l'âge de la ménopause augmente annuellement de 3 % le risque de cancer du sein [17], par l'augmentation du temps d'exposition, par la fréquence du déséquilibre hormonal en périménopause (hyperœstrogénie relative) et par la plus grande susceptibilité aux œstrogènes du sein avec le temps [18]. À l'inverse, la privation hormonale diminue le risque d'autant plus qu'elle survient tôt : diminution de 50 % en cas de castration avant 40 ans.

La parité

Une première grossesse menée à terme avant 30 ans diminue le risque de 25 % par rapport à la nullipare, et cet effet protecteur augmente avec la parité (baisse de 16 % toutes les deux grossesses) et avec la précocité de celle-ci (différence de risque de 40 % entre une grossesse à 20 ans et une grossesse après 35 ans) [19]. Un court intervalle entre les grossesses serait – modérément – protecteur et la protection ne concernerait que le sous-type ductulaire [20]. Enfin, il a été observé que le risque de cancer est plus élevé juste après la grossesse, pour diminuer lors de la ménopause : les taux circulants d'œstrogènes, particulièrement élevés lors de la grossesse, sont incriminés, tandis que la protection viendrait d'une meilleure différenciation des cellules souches mammaires, qui seraient moins sensibles aux événements carcinologiques [21]. Ces constatations ont permis de concevoir la notion de prévention possible du cancer du sein en mimant la grossesse par injection d'hCG [22]. Enfin, l'existence d'antécédents d'avortements n'influe pas sur le risque ultérieur de cancer (RR = 0,93 ; IC₉₅ : 0,92-1,04), et ce quel que soit le nombre d'avortements et leur date de survenue lors de la grossesse [23].

L'allaitement maternel

L'effet protecteur de l'allaitement maternel est unanimement reconnu sous toutes les latitudes : la méta-analyse du groupe d'Oxford indique qu'en sus de la protection de 7 % induite par chaque grossesse, un allaitement maternel de plus de 12 mois diminue le risque de 4,3 % (IC₉₅ : 2,9-5,8) [24]. Cet effet protecteur est plus marqué chez les femmes jeunes [14]. Les mécanismes invoqués sont le décalage de l'ovulation

induit par la lactation, les taux d'œstrogènes plus faibles chez les femmes ayant allaité (il a été démontré que les taux d'œstrogènes circulants des femmes ayant allaité sont plus bas que ceux observés chez les femmes n'ayant pas allaité, avec une augmentation progressive de ces taux jusqu'au dernier accouchement, puis un plateau de plusieurs années et, enfin, une augmentation pour atteindre le taux des nullipares [25]) et un effet chimique du lait sur les cellules épithéliales dont l'acidité diminue au fur et à mesure des allaitements successifs [26].

Le fait d'avoir été allaité ne confère ni protection ni augmentation du risque (RR = 1,11 ; IC₉₅ : 0,88-1,39), que ce soit en pré- ou en postménopause et quelle que soit la durée d'allaitement maternel dans l'enquête sur les infirmières américaines [27], mais pourrait influencer sur le risque conféré par les autres facteurs de la vie reproductive tels l'âge maternel lors de la grossesse et le rang de la grossesse [28].

La surcharge pondérale et l'activité physique

L'excès pondéral et une répartition androïde des graisses (avec augmentation du périmètre péri-ombilical) constituent un facteur de risque majeur de nombreux cancers, en particulier hormono-dépendants [29] : la conversion des androgènes en estradiol par les aromatasés du tissu adipeux a fait considérer cet excès comme une glande endocrine œstrogéno-sécrétante à part entière. Dans certaines études, les apports lipidiques seraient responsables d'une augmentation de l'œstrodolémie circulante [30] ; cependant, une méta-analyse de 7 études de cohorte n'a pas montré de différence de risque entre le quartile de patientes les plus fortement consommatrices de graisses et le quartile des plus faiblement consommatrices (RR = 1,05 ; IC₉₅ : 0,94-1,16) [31]. L'étude européenne EPIC a montré que la surcharge pondérale était responsable d'une augmentation du risque de cancer du sein de 31 % chez les femmes ménopausées ayant un IMC > 30 versus celles ayant un IMC < 25 [32]. Dans la même cohorte EPIC, les femmes en postménopause non utilisatrices de traitement substitutif ayant une prise de poids présentent une augmentation du risque de cancer du sein par rapport aux femmes ayant un poids stable (± 2 kg) : RR = 1,50 (IC₉₅ : 1,06-2,13) pour un gain de + 15 à 20 kg, soit un RR de 1,08 (IC₉₅ : 1,04-1,12) par chaque 5 kg pris [33]. L'étude américaine de cohorte de femmes issues de la *Nurse's Health Study* [34] retrouve des résultats comparables :

- une prise de poids de plus de 10 kg depuis l'âge de 18 ans induit une élévation du risque de cancer en postménopause de 18 % (IC₉₅ : 1,03-1,35) ;
- il existe une relation directe du risque avec l'importance de la prise de poids : la prise de poids de 25 kg depuis l'âge de 18 ans est responsable d'une élévation du risque de 45 % (IC₉₅ : 1,27-1,66), en particulier chez les femmes n'ayant jamais utilisé de traitement substitutif de la ménopause (RR = 1,98 ; IC₉₅ : 1,55-2,53) ;
- a contrario, chez les patientes ménopausées non substituées, une perte de poids de 10 kg diminue le risque de cancer du sein de 57 % (IC₉₅ : 0,21-0,86).

Dans cette étude, une prise de poids de plus de 2 kg se voit attribuer la responsabilité de 15 % des cancers (IC₉₅ : 12,8-17,4) si elle survient depuis l'âge de 18 ans,

et de 4,4 % (IC_{95} : 3,6-5,5) si elle survient après la ménopause, ces proportions étant plus élevées chez les patientes n'ayant jamais utilisé un THS (respectivement 24,2 % [IC_{95} : 19,8-29,1] et 7,6 % [IC_{95} : 5,9-9,7]). L'étude d'intervention portant sur les patientes de la Women Health Study Randomized Controlled Dietary Modification Trial (WHI) a mesuré l'impact d'une diminution de 20 % des apports énergétiques associés à une augmentation de consommation de fruits (> 5 fois par jour) et légumes (> 6 fois par jour) [35] : aucune modification du risque n'a été notée (HR = 0,91 ; IC_{95} : 0,83-1,01), mais les auteurs soulignent un possible impact sur le risque mammaire observable après un suivi supérieur aux 8,1 ans de leur travail, en particulier chez les patientes en excès pondéral avant l'intervention, et sur le risque de tumeurs œstrogéno-sensibles.

L'exercice physique joue un rôle indirect en diminuant les graisses périphériques (où les aromatasas permettent la conversion des androgènes en œstrogènes), en augmentant les taux de SHBG (avec donc diminution des taux circulants d'hormones stéroïdes libres actives et diminution de l'insulinémie et des taux circulants de facteurs de croissance). Irwin [36], dans une étude randomisée portant sur 173 femmes âgées de 50 à 75 ans en surpoids (IMC = 24,0 et masse grasseuse > 33 %), a montré que des différences apparaissaient au bout de 12 mois entre les deux groupes en faveur du groupe intervention :

- perte de 1,4 kg (IC_{95} : -2,5--0,3) ;
- perte de 1 % (IC_{95} : -1,6--0,3) de la masse grasseuse, avec surtout perte de 8,6 g/cm² (IC_{95} : -17,8--0,9) de la masse grasse intra-abdominale ;
- diminution de 28,8 g/cm² (IC_{95} : -47,7--10,0) de la graisse sous-cutanée abdominale (graisse androïde).

L'effet de l'exercice physique a donc été étudié sur le risque de cancer du sein : une étude d'intervention américaine ancillaire de la WHI a montré que le risque diminuait chez les patientes ménopausées qui suivaient un programme d'exercice physique [37], avec :

- un effet-temps, mais les différences sont peu marquées entre un début à 18 ou 50 ans versus un début à 35 ans (HR = 0,86 ; IC_{95} : 0,78-0,95) ;
- un effet-dose : là encore, les différences sont ténues entre 10 heures et 1,25 à 2,5 heures d'exercice physique hebdomadaires (avec dans ce dernier cas HR = 0,82 ; IC_{95} : 0,68-0,97), cette différence restant modeste entre des efforts intenses versus modérés.

L'étude française de cohorte E3N portant sur des femmes âgées de 40 à 65 ans de la MGEN [38] retrouve des données similaires : diminution du risque de cancer du sein parallèle à l'activité physique (test de tendance statistiquement significatif), avec un effet maximal obtenu chez les patientes pratiquant une activité soutenue plus de 5 heures par semaine (HR = 0,62 ; IC_{95} : 0,49-0,78), y compris chez les patientes en surpoids, nullipares (chez qui l'impact de l'activité physique est plus marqué), ayant des antécédents familiaux ou utilisant un traitement hormonal substitutif de ménopause.

Conclusion

Peut-on modifier les risques hormonaux endogènes ? Les facteurs hormonaux endogènes jouent sur le risque de cancer du sein, principalement en modifiant les taux circulants des hormones stéroïdes, au premier rang desquelles on trouve l'œstrogène, l'insuline et les facteurs de croissance. Le mode de vie occidental a modifié l'impact de ces facteurs :

- changement de l'alimentation, avec inflation énergétique, déséquilibre qualitatif au profit des graisses et au détriment des glucides lents et des fruits et légumes, bouleversement des rythmes biologiques d'alimentation, encore mal étudiés aujourd'hui ;

- retard de la première maternité (près de 30 ans en moyenne pour une Française), avec diminution du nombre de grossesses et allaitement maternel écourté, voire supprimé, du fait de la pression sociale ;

- allongement de la période d'activité génitale du fait de l'amélioration des conditions socio-économiques ;

- diminution drastique des dépenses d'énergie du fait du développement des modes de déplacement motorisés.

L'étude analytique des facteurs hormonaux est un axe de recherche prometteur en cancérologie (et singulièrement en sénologie) :

- le maître mot est l'équilibre hormonal au sens large ;

- il est nécessaire au développement harmonieux du fœtus : l'équilibre alimentaire lors de la grossesse est certainement un point clé qui fait consensus dans le monde obstétrical ;

- des recherches originales visent à évaluer une éventuelle correction de l'absence de grossesse ou d'allaitement : leur validité n'est pas démontrée actuellement et les populations à qui l'on pourrait proposer de telles prises en charge préventives ne sont pas définies ;

- les récentes recommandations françaises de la Haute Autorité de santé font appel à des règles simples applicables aisément par tous (manger raisonnablement avec cinq fruits et légumes par jour et au moins 30 minutes d'exercice physique quotidien) : largement appliquées, elles pourraient permettre de diminuer l'incidence du cancer du sein et, probablement, sa mortalité.

Références bibliographiques

[1] Molinié F, Colonna M. *Cancer du sein en 2005*. INVS 2008.

[2] Clemons M, Goss P. *Estrogen and the risk of breast cancer*. *N Engl J Med* 2001;344:276-85.

[3] Thomas HV, Reeves GK, Key TJ. *Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review*. *Cancer Causes Control* 1997;8:922-8.

[4] Yager JD, Davidson NE. *Estrogen carcinogenesis in breast cancer*. *N Engl J Med* 2006;354:270-82.

- [5] Neuhausen SL, Godwin AK, Gershoni-Baruch R et al. Haplotype and phenotype analysis of nine recurrent BRCA2 mutations in 111 families: results of an international study. *Am J Hum Genet* 1998;62:1381-8.
- [6] Braunstein GD. Clinical practice : gynecomastia. *N Engl J Med* 2007;357:1229-37.
- [7] Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in-utero and early-life conditions on adult health and disease. *New Engl J Med* 2008;359:61-73.
- [8] Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res* 2004;56:311-7.
- [9] Savarese TM, Strohsnitter WC, Low HP et al. Correlation of umbilical cord blood hormones and growth factors with stem cell potential: implications for the prenatal origin of breast cancer hypothesis. *Breast Cancer Res* 2007;9:R29.
- [10] Schernhammer E. In-utero exposures and breast cancer risk: joint effect of estrogens and insulin-like growth factor? *Cancer Causes Control* 2002;13:505-8.
- [11] Park SK, Kang D, McGlynn KA et al. Intra-uterine environments and breast cancer risk: meta-analysis and systematic review. *Breast Cancer Res* 2008;10:R8.
- [12] Xue F, Michels KB. Intra-uterine factors and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Lancet Oncol* 2007;8:1088-100.
- [13] Robinson SM, Crozier SR, Borland SE et al. Impact of educational attainment on the quality of young women's diets. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1174-80.
- [14] Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2:133-40.
- [15] Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990;46:796-800.
- [16] Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO et al. Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:49-56.
- [17] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
- [18] Chlebowski RT, Anderson GL, Lane DS et al. Predicting risk of breast cancer in postmenopausal women by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1695-705.
- [19] Ewertz M, Duffy SW, Adami HO et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the nordic countries. *Int J Cancer* 1990;46:597-603.
- [20] 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.
- [21] Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D et al. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994;331:5-9.
- [22] Janssens JP, Russo J, Russo I et al. Human chorionic gonadotropin (hCG) and prevention of breast cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2007;269:93-8.
- [23] Beral V, Bull D, Doll R et al. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83 000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004;363:1007-16.
- [24] 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;360:187-95.
- [25] Petrakis NL, Wrensch MR, Ernster VL et al. Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels: implications for breast cancer risk. *Int J Cancer* 1987;40:587-91.
- [26] Kennedy KI. Effects of breastfeeding on women's health. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;47:S11-S20.

- [27] Michels KB, Trichopoulos D, Rosner BA et al. Being breastfed in infancy and breast cancer incidence in adult life : results from the two nurses' health studies. *Am J Epidemiol* 2001;153:275-83.
- [28] Nichols HB, Trentham-Dietz A, Sprague BL et al. Effects of birth order and maternal age on breast cancer risk: modification by whether women had been breast-fed. *Epidemiology* 2008;19:417-23.
- [29] Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002;360:861-8.
- [30] Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA et al. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA* 1999;281:914-20.
- [31] Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer: a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996;334:356-61.
- [32] Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N et al. Body size and breast cancer risk : findings from the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004;111:762-71.
- [33] Lahmann PH, Schulz M, Hoffmann K et al. Long-term weight change and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC). *Br J Cancer* 2005;93:582-9.
- [34] Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006;296:193-201.
- [35] Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:629-42.
- [36] Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM et al. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:323-30.
- [37] McTiernan A, Kooperberg C, White E et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA* 2003;290:1331-6.
- [38] Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:57-64.