

Nutrition et cancer du sein : les questions de l'après-cancer

Dietary intake after breast cancer: open questions

Mots-clés : Cancer du sein – Nutrition – Obésité – Vitamines – Antioxydants – Insuline.

Keywords: *Breast cancer – Nutrition – Dietary intake – Weight excess – Vitamins – Antioxydants – Insulin.*

L. Zelek*, **, P. Latino-Martel**, N. Pecollo**, E. Barrandon**, S. Czernichow**,
P. Galan**, S. Hercberg**

En France comme dans les autres pays, la prévention des cancers a longtemps été considérée de facto comme une prévention exclusivement primaire. À partir du moment où un diagnostic de malignité était posé, le patient entrant dans une prise en charge faisant uniquement appel aux traitements antitumoraux spécifiques, principalement la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Cette logique binaire ne portait guère à conséquence à une époque pas si lointaine où les cancers étaient diagnostiqués tardivement et où le peu de traitements médicaux disponibles avaient une efficacité pour le moins limitée. Le paysage de la cancérologie s'est modifié en peu de temps avec la généralisation progressive du dépistage pour les cancers les plus fréquents et la mise à disposition de thérapies innovantes.

L'allongement de la survie de nombre de patients atteints de cancers métastatiques et, surtout, une meilleure écoute des attentes des patients faisant appel, entre autres, à l'utilisation plus systématique d'outils de mesure de la qualité de vie dans les essais cliniques a souligné l'importance des traitements non cytotoxiques en cancérologie, regroupés depuis 1990 sous le terme "soins de support". Les questions nutritionnelles y occupent une place importante, la cachexie étant fréquente en phase métastatique, et associée à la fois à un pronostic plus sombre et à une moins bonne tolérance des traitements.

* Consultation après-cancer, CAC 93, service d'oncologie médicale, CHU Avicenne, Bobigny.

** Unité de recherche en épidémiologie nutritionnelle (Pr Hercberg), UMR 557 Inserm/U1125 INRA/CNAM/Université Paris XIII, Bobigny.

Cependant, “nutrition” reste encore pour la plupart des cancérologues synonyme de “soutien nutritionnel du patient cancéreux en phase avancée”, ce qui revient à ignorer les résultats épidémiologiques récents: on admet que la majorité des cancers du sein pourra prochainement être diagnostiquée à un stade précoce, permettant une survie estimée à 96 % à 5 ans (1). Ces femmes, bien qu’apparemment guéries, vont conserver leur vie durant un risque pour d’autres types de cancers ou d’autres maladies chroniques et pour toutes causes de décès prématurés (2). Le nombre d’années de vie qu’il est possible d’épargner en faisant appel à des mesures simples et souvent peu onéreuses, telles des actions d’éducation sanitaire, est sans doute largement sous-estimé. Cette population constitue par ailleurs une bonne cible pour des actions de promotion de la santé puisqu’elle cumule un risque de morbidité majoré, une démographie en hausse et un intérêt pour ce type d’action. Aujourd’hui, pourtant, nous restons incapables de donner à ces patientes une réponse claire et fondée sur un niveau de preuve acceptable à des questions en apparence aussi simples que: “Dois-je consommer moins de graisses? Dois-je chercher à maigrir? Dois-je bénéficier d’une supplémentation vitaminique? Dois-je faire plus d’exercice physique?”...

Au cours des dernières années, un certain nombre d’études rétrospectives se sont attachées à préciser notre connaissance du mode de vie des patients après traitement antitumoral d’un cancer localisé. Elles confirment l’ampleur des besoins insatisfaits en termes de promotion de la santé. Ainsi, l’étude portant sur 7 384 patients diagnostiqués pour un cancer comparés aux 121 347 sujets contrôles de l’enquête NHIS (3) montre, outre une incidence plus élevée du tabagisme chez les patients les plus jeunes, une augmentation importante de la proportion de patients n’ayant pas une activité physique suffisante (près de 75 %). Plus édifiant, même s’il s’agit de données américaines, moins de 25 % des médecins traitants seulement sont impliqués dans des programmes d’éducation sanitaire.

L’étude historique de Demark-Wahnefried et al. (4), bien que limitée à des patients diagnostiqués pour un cancer du sein ou de la prostate, est également riche d’enseignements. Si près de 70 % des patients recourent aux compléments nutritionnels (micronutriments, vitamines...), en particulier après traitement d’un cancer du sein, ils sont moins de 50 % à consommer au moins 5 fruits et légumes par jour. Cependant, près de 30 % d’entre eux prévoient d’augmenter leurs apports tout en demeurant moyennement convaincus de leur capacité réelle à y parvenir. Par ailleurs, 30 % des patients souhaitent augmenter leur activité physique dans les 6 mois suivant l’étude et 80 % des patients seraient intéressés par la participation à des programmes d’éducation sanitaire, concernant prioritairement pour 50 à 60 % d’entre eux l’alimentation et l’activité physique. Nos connaissances demeurent cependant fragmentaires en ce qui concerne les comportements des patients ainsi que leur capacité à les modifier. Cela provient en partie de l’utilisation de questionnaires simples de recueil des données qui présentent d’importantes limites méthodologiques. Enfin, les seules grandes études actuellement publiées sont anglo-saxonnes alors que le mode de vie en France diffère, notamment pour les apports en graisses et en anti-oxydants.

Après plusieurs tentatives plus ou moins heureuses d'essais de prévention des récurrences des cancers des VADS ou des cancers broncho-pulmonaires, la publication récente de l'essai WINS (*Women's Intervention Nutrition Study*), visant à favoriser la prévention secondaire du cancer du sein par réduction des graisses dans l'alimentation, montre l'intérêt potentiel de ce type d'approche (5). Pourtant, alors que le développement de mesures de réhabilitation et de soutien des patients en rémission devient prioritaire pour diverses sociétés savantes internationales et malgré l'impulsion positive donnée par le Plan Cancer 2009-2013 à ce type d'action, les mesures concrètes demeurent encore limitées, en France comme dans d'autres pays.

Cancer du sein, excès de poids et insulino-résistance

En prévention primaire, le rôle de la surcharge pondérale en tant que facteur de risque du cancer du sein fait l'objet d'une littérature abondante (plus de 200 études épidémiologiques : études de cohorte, études cas-témoins et études écologiques) [6]. Les mécanismes physiopathologiques en cause commencent à être connus : rôle de l'IGF-1, effet direct des adipokines (notamment leptine et adiponectine) sur le cancer du sein, sécrétion par l'adipocyte de cytokines pro-inflammatoires et proangiogéniques, surproduction de composés oxygénés réactifs et stress oxydatif...

Par ailleurs, il est aujourd'hui admis que l'obésité n'est pas seulement un facteur de risque mais également un facteur de mauvais pronostic du cancer du sein, sans que nous sachions clairement si cela doit justifier des mesures thérapeutiques spécifiques (7). Quoi qu'il en soit, un grand nombre de sociétés savantes préconisent d'inclure les patientes atteintes de surcharge pondérale dans des programmes de prise en charge spécifique, ne serait-ce que pour agir sur les autres causes de mortalité (8).

Le rôle de la surcharge pondérale après traitement est moins documenté. Il s'agit pourtant d'un effet secondaire des traitements adjuvants désormais bien décrit et sans doute sous-estimé, qui pourrait concerner à des degrés divers près d'une patiente traitée sur deux (8), soit, en France, approximativement 20 000 femmes par an. Cette situation physiopathologique demeure mal comprise et elle est sans doute plurifactorielle. Néanmoins, plus que l'hormonothérapie par tamoxifène, c'est la chimiothérapie postopératoire qui semble en cause, soit par le biais de la corticothérapie associée, soit par le biais de l'aménorrhée induite par la chimiothérapie chez les femmes non ménopausées (9).

Plusieurs études se sont attachées à éclaircir les mécanismes de la prise de poids après traitement du cancer du sein. En particulier, en 2001, plus de 1 000 femmes atteintes de cancer de stades I-III A, dont deux tiers avaient reçu une chimiothérapie adjuvante, ont été randomisées dans un essai dont le bras expérimental bénéficiait de conseils nutritionnels par téléphone visant à réduire les apports en graisses et à augmenter les apports en fruits et légumes et en fibres (10). Si l'étude n'a pas observé de réduction pondérale significative, ce qui est à comparer aux résultats de l'essai WINS (5), on relève une

réduction de la masse maigre possiblement liée à une diminution de l'activité physique. L'obésité après traitement du cancer du sein est donc sarcopénique. Ainsi, avant de pouvoir espérer un effet sur l'obésité, un régime requiert une réduction massive des apports énergétiques. De plus, l'activité physique doit être renforcée afin de restaurer la masse maigre. La réduction du métabolisme basal en cours de traitement adjuvant a par ailleurs été corroborée par une étude prospective (11), de même que l'absence d'hyperphagie (12).

Dernièrement, l'étude WHEL (*Women's Healthy Eating and Living*), qui est l'un des deux grands essais randomisés d'intervention, a permis de préciser un certain nombre de facteurs de risque de prise de poids post-thérapeutique. En particulier, la chimiothérapie y est significativement associée au risque de prise de poids (OR: 1,65; IC₉₅: 1,12-2,43) alors que l'hormonothérapie ne l'est pas. Par ailleurs, les patientes les plus âgées ont un risque significativement moindre, de même que celles qui ont un surpoids initial (9). Dans cette étude, 45 % des patientes ont un gain de poids supérieur ou égal à 5 % du poids initial, et seules 10 % d'entre elles retrouvent leur poids initial. Les résultats publiés dans les séries américaines sont globalement retrouvés dans les rares études européennes (13).

Enfin, une grande étude publiée en 2005 et portant sur 5204 participantes de la *Nurses' Health Study* (14) vient confirmer diverses publications antérieures. On retiendra notamment que la prise de poids après diagnostic de cancer du sein se traduit par un risque de décès accru sur un suivi médian de 9 ans, avec un risque relatif de 1,64 (IC₉₅: 1,07-2,51) pour une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) de 2 kg/m². En revanche, ces résultats ne sont pas retrouvés dans des séries plus récentes comme la cohorte LACE, qui observe simplement une augmentation de la mortalité globale liée notamment aux causes cardio-vasculaires sans effet sur la mortalité spécifique (15). L'effet du surpoids sur le risque de second cancer est, quant à lui, mal évalué, mais étayé par certains travaux récents (16).

Notons que le syndrome métabolique a rarement été individualisé dans les études, car celles-ci n'ont pris en compte que l'IMC sans préciser le type d'adiposité. Or, la caractéristique principale est l'hyperinsulinisme et il a été montré que la concentration circulante d'insuline était corrélée au risque de cancer du sein, par divers mécanismes: effet direct sur la croissance tumorale par le biais de l'IGF-1, effet synergique de l'IGF-1 et de l'estradiol, diminution de la concentration de SHBG (*sex hormone binding globulin*).

Toutes ces études ouvrent cependant la porte à des possibilités d'intervention, dont le bénéfice attendu pourrait, eu égard aux risques relatifs rapportés, être du même ordre de grandeur que celui procuré par les traitements médicaux de dernière génération. Par ailleurs, les conséquences sur les autres aspects que ceux directement liés au cancer du sein pourraient être majeures et justifient d'être spécifiquement évalués: citons la réduction du risque cardio-vasculaire, la qualité de vie et le bien-être général des patientes.

À ce jour, pour le cancer du sein, seuls 2 essais d'intervention ont été consacrés aux patientes traitées. Le premier est l'essai WINS, dans lequel 2437 patientes ont été randomisées, puis réparties entre un groupe contrôle et un groupe bénéficiant d'une prise en charge nutritionnelle visant à réduire les apports en graisse à moins de 15 % des apports énergétiques totaux (5). Cet essai a été interrompu faute de financement avec un nombre d'événements inférieur aux hypothèses initiales et d'autres limites telles que le déséquilibre dans le taux de traitements conservateurs entre les deux bras et le choix des autoquestionnaires. On observe, lors de l'analyse intermédiaire, une réduction du risque de rechute de 24 % ($p = 0,034$, modèle de Cox) à 5 ans dans le bras expérimental, mais plus aucune significativité dans la deuxième analyse, sauf dans la population avec cancers ER- (négatifs pour les récepteurs aux œstrogènes) [17]. Si cela ouvre la voie à des stratégies d'intervention pour certaines sous-populations, l'intérêt majeur de l'essai WINS est peut-être simplement de montrer que la modification du mode de vie après traitement du cancer du sein peut être conduite avec succès à grande échelle.

Vitamines et antioxydants

Les compléments nutritionnels utilisés en cancérologie (souvent de façon empirique et avec un faible niveau de preuve) incluent des micronutriments, vitamines et minéraux essentiels au fonctionnement de l'organisme, ainsi qu'une large proportion de substances telles que certains extraits de plantes, comme par exemple les phyto-œstrogènes.

Un aspect essentiel du problème concerne l'utilisation des vitamines et des antioxydants. À cet égard, deux théories s'opposent (18). Il a en effet été suggéré que l'utilisation de ce type de complément, combiné à diverses interventions sur le mode de vie, pouvait avoir un effet sur certains effets secondaires et sur la qualité de vie sous traitement, et éventuellement potentialiser l'effet de certains traitements antitumoraux, notamment en limitant certaines réactions oxydatives indispensables à la survie cellulaire. Toutefois, ces composés peuvent aussi interférer négativement avec certains cytotoxiques dont le mode d'action passe précisément par des réactions oxydatives au niveau de l'ADN ou des membranes cellulaires. Qui plus est, l'apoptose des cellules tumorales dépend en partie de la présence de composés réactifs et la supplémentation pourrait donc avoir un effet antiapoptotique non souhaitable. N'oublions pas, enfin, que certains antioxydants peuvent, selon la dose et le contexte cellulaire, se comporter comme des pro-oxydants.

La supplémentation en vitamines et antioxydants vient de faire l'objet d'une revue générale récente qui reprend près d'une cinquantaine d'études (19). Même si l'essentiel concerne la population nord-américaine (nous n'avons pas de données fiables et exhaustives concernant les patients français), quelques chiffres méritent d'être rappelés :

- l'utilisation de vitamines ou de minéraux concerne, avec d'importantes variations selon les localisations, près de deux tiers des patients atteints d'affections malignes, ce qui en fait le traitement complémentaire le plus répandu ; elle est plus élevée que celle de la population générale nord-américaine (50 % des individus) ;

- 14 à 32 % des patients traités pour cancer débutent la supplémentation au décours du diagnostic ou du traitement ;
- 31 à 68 % des patients, selon le type de cancer, consomment des suppléments sans en avoir informé leur médecin ;
- 22 % des patients inclus dans des essais cliniques du *National Cancer Institute* consomment des suppléments ;
- l'immense majorité des patients qui ont recours à une supplémentation est convaincue de son caractère bénéfique.

Concernant ce dernier point, les motivations de la supplémentation sont intéressantes à préciser, car souvent fort éloignées de leur mécanisme d'action biologique présumé: renforcement du "système immunitaire", diminution du niveau de stress, amélioration du sentiment de bien-être. À cet égard, un certain nombre de techniques comportementales pourraient sans doute se substituer utilement à la consommation non raisonnée de suppléments nutritionnels. En revanche, les effets délétères possibles d'une supplémentation en antioxydants en cours de traitement antitumoral ont récemment été soulignés (20).

La vitamine E

Le rationnel de son utilisation est fondé sur l'inhibition de la peroxydation des lipides, qui permettrait une amélioration de l'index thérapeutique en sensibilisant les cellules tumorales aux cytotoxiques et en protégeant les cellules saines. Les données cliniques demeurent contradictoires: si un effet positif sur certaines complications comme la fibrose radique a été décrit (21), voire une potentialisation de certaines chimiothérapies, la supplémentation en α -tocophérol a été associée dans un essai randomisé incluant des tumeurs ORL à un risque de rechute et de second cancer majoré. L'utilisation extensive de la vitamine E à des doses non physiologiques dans le but d'améliorer la tolérance ou l'efficacité des traitements ou de prévenir les récurrences ne saurait donc être recommandée (22, 23).

La vitamine C

À des doses excessives, la vitamine C a des propriétés pro-oxydantes à l'origine de dommages au niveau de l'ADN dans des modèles précliniques. Cependant, la quantité de vitamine C qui peut être stockée par l'organisme reste limitée et la transposition de ces données à la clinique demeure hasardeuse. Seuls 2 essais cliniques ont été conduits chez des patients atteints de cancer dans le but de prévenir les récurrences, avec des résultats peu concluants (22).

Caroténoïdes

Il s'agit essentiellement du β -carotène. Rappelons que 2 études montrent une augmentation du nombre de cancers dans le groupe supplémenté (22). Les essais conduits chez les patients ayant un antécédent de cancer ne permettant pas de mettre un bénéfice en évidence. L'utilisation du β -carotène est donc déconseillée dans ce contexte (22).

Sélénium

Le sélénium n'est pas en soi un antioxydant mais il est essentiel à la fonction des séléno-protéines, dont la glutathion peroxydase est un exemple. À fortes doses, le sélénium devient toxique. Deux essais ont été conduits à la dose de 200 mg par jour chez des patients traités pour un cancer : l'un ne retrouve pas d'effet sur la récurrence des cancers cutanés, et l'autre retrouve un effet protecteur vis-à-vis des récurrences de cancer de la prostate (22). Les données concernant le cancer du sein sont limitées.

Phyto-œstrogènes

Il s'agit en particulier des protéines de soja et des isoflavones utilisés après le traitement du cancer du sein, notamment pour réduire les effets de la privation œstrogénique induite par les traitements. Le rôle protecteur possible des isoflavones en prévention primaire fait l'objet d'une abondante littérature. Les données précliniques montrent cependant que les propriétés œstrogéniques de la génistéine à faibles doses se traduisent par un effet positif sur la croissance tumorale dans au moins une lignée cellulaire de cancer du sein. D'après certaines études précliniques, un effet antagoniste serait possible sous tamoxifène, mais nous n'avons pas de données concernant les traitements par antiaromatases. Les séries récentes laissent cependant supposer une absence d'effet délétère évident avec la prise de soja à des doses nutritionnelles chez des femmes traitées par tamoxifène (24)

Vitamine D

La carence en vitamine D est largement sous-estimée dans la population des femmes atteintes de cancer du sein. Des travaux récents montrent que les patientes carencées en vitamine D ont une survie spécifique diminuée (25). Il faut cependant se garder de conclusions hâtives, car des facteurs confondants liés au mode de vie ne peuvent être exclus. Cela étant, le bénéfice attendu de la correction des carences en vitamine D est considérable, ne serait-ce que par le biais de la prévention des complications de l'ostéoporose, même s'il n'existe aucun effet démontré à ce jour sur le risque de rechute. Concernant plus particulièrement les patientes recevant une hormonothérapie par antiaromatases et mises sous bisphosphonates, rappelons que ces derniers ne sont efficaces qu'après correction des éventuelles carences en vitamine D.

Essais de prévention fondés sur une alimentation saine (ou *healthy diet*)

Seuls 12 essais ont été répertoriés par le *World Cancer Research Fund* (22). Leur qualité est globalement médiocre : informations limitées concernant la méthodologie (techniques de randomisation), faibles effectifs, durée de l'intervention allant de quelques semaines à plusieurs années. Ces essais concernaient diverses localisations tumorales. Certains suggèrent un bénéfice en termes de qualité de vie, mais aucun ne montre une association significative entre intervention et survie spécifique.

L'essai WHEL publié plus récemment apporte quelques éléments de réponse : il s'agit du deuxième grand essai de prévention nutritionnelle dans le cancer du sein, dont l'intervention consistait en un programme de conseil téléphonique (apports quotidiens visés : 5 légumes, 0,90 l de jus de légumes, 3 fruits, 30 g de fibres, 15-20 % de l'apport énergétique total provenant des graisses). Les premiers résultats publiés en 2007 montrent des objectifs nutritionnels partiellement atteints et aucune amélioration de la survie dans le groupe intervention (26). Une étude de sous-groupe réalisée a posteriori est en faveur d'un bénéfice du régime chez les femmes ayant une activité physique suffisante (27). Plus récemment, il a également été montré que le régime enrichi en fruits et légumes avait un impact significatif sur la survie sans événement (HR: 0,69), uniquement chez les femmes ne présentant pas de bouffées vasomotrices après traitement du cancer du sein, c'est-à-dire chez lesquelles le traitement adjuvant n'a pas entraîné de déprivation œstrogénique suffisante. En revanche, aucun bénéfice n'est observé dans la population de femmes présentant des bouffées vasomotrices (28).

Il faut demeurer prudent vis-à-vis de ces analyses post hoc ; cependant, il n'est pas impossible (voire illogique) que le type d'intervention doive être modulé en fonction de différentes populations cibles qui restent à définir.

Conclusion

La recherche sur la prise en charge des patients en rémission prolongée après traitement de cancer en est à ses débuts. Il est clair que les problèmes nutritionnels doivent être mieux pris en compte dans cette population, avec pour objectifs de limiter les complications des traitements et d'améliorer le bien-être des patients (la prise de poids des patientes prises en charge pour un cancer du sein en est un exemple), à défaut d'améliorer la survie spécifique. Il faut par ailleurs obtenir une analyse plus fine de l'état nutritionnel des patients traités pour tumeur maligne, afin d'élaborer des stratégies d'intervention adaptées.

Le bénéfice attendu de la lutte contre le surpoids est important, au moins en termes de réduction des complications et d'amélioration de la qualité de vie. Il faut donc s'efforcer de limiter la prise de poids en cours de traitement médical. L'effet sur le risque de rechute et de second cancer est possible, bien qu'encore incertain.

Le rôle des micronutriments, vitamines et antioxydants après traitement d'une tumeur maligne demeure controversé. Il existe des arguments précliniques permettant de supposer que certains d'entre eux pourraient moduler la signalisation intracellulaire, modifier la biologie des cellules souches tumorales dans certains types de cancers, voire potentialiser l'action de certains traitements. Aucune de ces théories n'est cependant actuellement confirmée par des données cliniques solides.

Un effet possible sur le bien-être et la qualité de vie a par ailleurs pu être évoqué. De fait, la consommation de compléments alimentaires concerne souvent des patients se plaignant d'effets secondaires plus marqués qu'habituellement, ou de symptômes liés

à la maladie et mal contrôlés. Cette constatation est assez surprenante dans la mesure où l'activité physique ainsi que certaines techniques comportementales ont un effet démontré sur la qualité de vie ou sur certains symptômes comme la fatigue, alors que l'on y recourt nettement moins souvent qu'aux micronutriments.

Il faut donc rappeler que l'usage de micronutriments à des doses supraphysiologiques chez des sujets non carencés ne saurait être recommandé après traitement d'un cancer, et ce d'autant plus que l'effet négatif de ce type d'intervention en cours de traitement antitumoral est, quant à lui, probable. Dans le cancer du sein, la correction des carences en vitamine D doit néanmoins faire l'objet d'une attention particulière.

Références bibliographiques

- [1] Rock CL, Denmark-Wahnefried W. Can lifestyle modification increase survival in women diagnosed with breast cancer? *J Nutr* 2002;132:3504S-3509S.
- [2] Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M, Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). *CMAJ* 2005;172:1319-20.
- [3] Bellizzi KM, Rowland JH, Jeffrey DD, McNeel T. Health behaviors of cancer survivors: examining opportunities for cancer control intervention. *J Clin Oncol* 2005;23:8884-93.
- [4] Demark-Wahnefried W, Pederson B, McBride C et al. Current health change behaviors and readiness to pursue life-changes among men and women diagnosed with early stage prostate and breast carcinomas. *Cancer* 2000;88:674-84.
- [5] Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 2006;96:1767-76.
- [6] Body fatness. In: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR, 2007;210-28.
- [7] Bastarrachea J, Hortobagyi GN, Smith TL et al. Obesity as an adverse prognostic factor for patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Int Med* 1994;120:18-25.
- [8] Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002;20:1128-43.
- [9] Saquib N, Flatt SW, Natarajan L et al. Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) study. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105:177-86.
- [10] Rock CL, Thomson C, Caan BJ et al. Reduction in fat intake is not associated with weight loss in most women after breast cancer diagnosis: evidence from a randomized controlled trial. *Cancer* 2001;91:25-34.
- [11] Demark-Wahnefried W, Hars V, Conway MR et al. Reduced rates of metabolism and decreased physical activity in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1495-501.
- [12] Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP et al. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2381-9.

- [13] Trédan O, Bajard A, Meunier A et al. *Body weight change in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a french prospective study.* *Clin Nutr* 2010;29:187-91.
- [14] Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. *Weight, weight gain and survival after breast cancer diagnosis.* *J Clin Oncol* 2005;23:1370-8.
- [15] Kwan ML, Weltzien E, Kushi LH et al. *Dietary patterns and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer.* *J Clin Oncol* 2009;27:919-26.
- [16] Oh SW, Yoon YS, Shin SA. *Effect of excess weight on cancer incidence depending on cancer sites and histologic findings.* *J Clin Oncol* 2005;23:4742-54.
- [17] Chlebowski RT, Blackburn GL, Elashoff RM et al. *Mature analysis from the women's intervention nutrition study (WINS) evaluating dietary fat reduction and breast cancer outcome.* *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2006, Abstr.32.
- [18] Norman HA, Butrum RR, Feldman E et al. *The role of dietary supplements during cancer therapy.* *J Nutr* 2003;133:3794S-3799S.
- [19] Velicer CM, Ulrich CM. *Vitamin and mineral supplement use among US adults after cancer diagnosis: a systematic review.* *J Clin Oncol* 2008;26:665-73.
- [20] Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ et al. *Should supplemental antioxidants be avoided during chemotherapy and radiation therapy?* *J Natl Cancer Inst* 2008;100:773-83.
- [21] Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix JL. *Striking regression of chronic radiotherapy damage in clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol.* *J Clin Oncol* 1999;17:3283-90.
- [22] *Cancer Survivors.* In: *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective.* Washington DC: AICR, 2007;342-7.
- [23] *The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers.* *The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group.* *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
- [24] Shu Xo, Zheng Y, Cai H et al. *Soy food intake and breast cancer survival.* *J Am Med Assoc* 2009;302:2437-43.
- [25] Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI et al. *Pronostic effects of 25-hydroxy-vitamin D levels in early breast cancer.* *J Clin Oncol* 2009;27:3757-63.
- [26] Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ et al. *Influence of a diet very high in vegetables, fruit and fiber, and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial.* *J Am Med Assoc* 2007;298:289-98.
- [27] Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW et al. *Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity.* *J Clin Oncol* 2007;25:2345-51.
- [28] Gold EB, Pierce JP, Natarajan L et al. *Dietary pattern influence breast cancer prognosis in women without hot flashes: the Women's Healthy Eating and Living trial.* *J Clin Oncol* 2009;27:504-10.