

Ormoni, fattori costituzionali, dieta e carcinoma mammario

F. BERRINO, A. MICELI*

NEL CORSO DEGLI ULTIMI ANNI, nuove importanti evidenze epidemiologiche hanno modificato la nostra conoscenza sui fattori di rischio implicati nell'eziologia del carcinoma della mammella (CM). I risultati dei grandi studi di coorte avviati negli anni ottanta, ora disponibili, hanno progressivamente individuato il *pattern* degli ormoni sessuali e le condizioni dismetaboliche che favoriscono l'insorgenza del tumore; queste evidenze si affiancano ai fattori di rischio classici, costituzionali e legati alla vita riproduttiva, il cui ruolo nell'eziologia del tumore del seno è confermato da studi più recenti.

Il peso di condizioni socioeconomiche ed età

La frequenza della malattia presenta un'ampia variabilità geografica: i tassi di incidenza più alti si osservano nei Paesi economicamente più sviluppati, i tassi più bassi, sino a 10 volte inferiori, si riscontrano in popolazioni povere nei Paesi del Terzo mondo⁽¹⁻³⁾. Anche in Europa la variabilità è molto alta; in Italia si osserva un gradiente di rischio Nord-Sud: a Varese, Torino, Biella e Genova i tassi grezzi superano 150 per 100.000 donne/anno, mentre a Sassari, Ragusa e Napoli i tassi sono inferiori a 100 per 100.000 donne/anno⁽⁴⁾, ma l'aumento di incidenza è più rapido nel Meridione per cui le differenze si stanno attenuando. Dalle stime disponibili si ricava che negli anni ottanta in Italia insorgevano, ogni 12 mesi, oltre 20.000 nuovi casi, negli anni novanta oltre 30.000 e più di 45.000 nei primi anni duemila (tabella 1). L'incremento del numero di nuovi carcinomi della mammella negli ultimi tempi non pare però determinato da un aumento del rischio di malattia ma, piuttosto, dal fenomeno dell'anticipazione della diagnosi in donne che progressivamente vengono coinvolte in attività di scree-

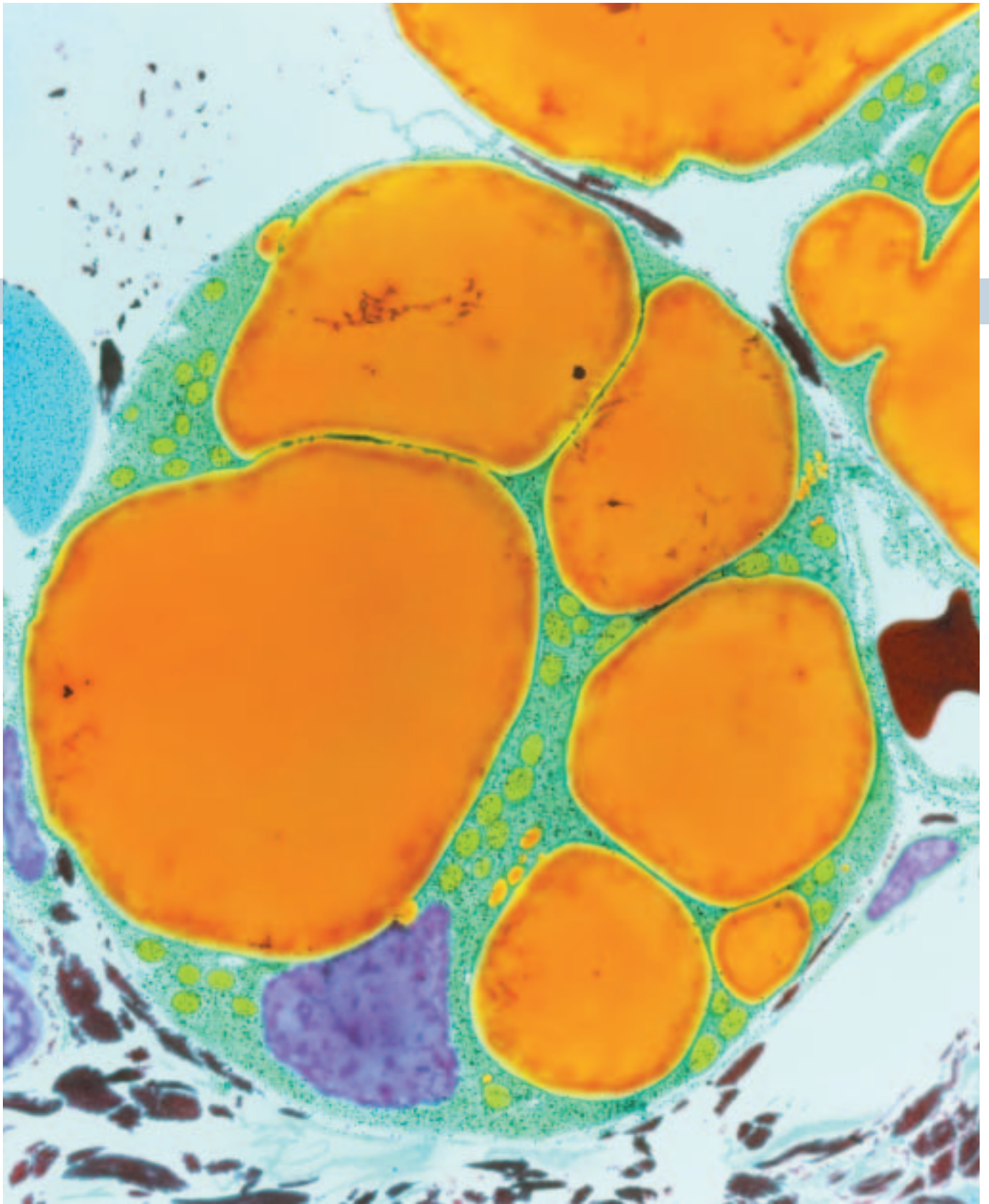
ning, anche in assenza di specifici programmi, e dal fatto che le generazioni nate tra le due Guerre, quelle a più alto rischio di cancro mammario, stanno progressivamente entrando in gran numero (per la forte riduzione di mortalità generale) nelle classi d'età più avanzate⁽⁴⁾.

A partire dall'inizio degli anni novanta, però, i tassi standardizzati di mortalità per cancro della mammella stanno diminuendo, in particolare nelle classi di età a cui vengono offerti programmi di screening mammografico (Airt 2004, *Epidem & prev* 2004; 28 (2): suppl. 1-112).

Queste osservazioni di epidemiologia descrittiva consentono inferenze sui fattori di rischio implicati nell'eziologia del cancro mammario e hanno spesso supportato l'avvio di studi in grado di saggiare le ipotesi biologicamente più plausibili. Tra le osservazioni descrittive più suggestive in questo senso vi è lo studio della relazione tra incidenza ed età.

Come per la gran parte dei tumori epiteliali, l'incidenza di malattia aumenta con il crescere dell'età, ma nel caso del carcinoma mammario, l'aumento del rischio non segue l'andamento consueto per altri tumori⁽⁵⁾. L'incidenza della gran parte dei tumori epiteliali infatti cresce con l'età seguendo una curva che si approssima a quella di una curva esponenziale del tipo $I = a(età)^5$. Per il CM, la curva di incidenza cresce esponenzialmente sino agli anni della menopausa, poi rallenta fortemente, mostrando a volte un flesso e un plateau nelle età immediatamente successive la menopausa, per poi riprendere a crescere all'aumentare dell'età in vecchiaia. Questo specifico andamento, così legato alla storia endocrinologica della donna, ha dato supporto epidemiologico alle ipotesi che il rischio di carcinoma mammario fosse associato alla storia riproduttiva e al *pattern* ormonale.

*
Divisione
di epidemiologia,
Istituto Nazionale
per lo Studio
e la Cura dei Tumori,
Milano



Micrografia al microscopio elettronico di una sezione di adipocita: il citoplasma granulare è colorato di verde, i nuclei di viola, i depositi di lipidi sono arancione e i mitocondri di color verde brillante.

● FORUM

ORMONI, FATTORI COSTITUZIONALI, DIETA E CARCINOMA MAMMARIO

Costituzione fisica e riproduzione

Studi di correlazione hanno suggerito una relazione tra dieta ricca occidentale e rischio di carcinoma mammario.

Da molti anni è noto che questo tumore è associato a fattori di tipo costituzionale e riproduttivo come il menarca precoce, la menopausa tardiva, la nulliparità e la prima gravidanza tardiva ⁽⁶⁻⁷⁾. Alcuni studi hanno suggerito anche un'associazione con cicli mestruali brevi e lunghi periodi di irregolarità mestruale dopo il menarca ⁽⁸⁾.

La gravidanza conferisce una protezione a lungo termine, ma nel corso della gestazione e nel periodo immediatamente successivo le donne presentano un più alto rischio di CM che le loro coetanee ⁽⁹⁾. Un'interpretazione largamente accettata è che l'ambiente ormonale durante la gravidanza possa promuovere la proliferazione di cloni neoplastici già presenti in giovane età,

ma anche che possa promuovere la differenziazione delle cellule epiteliali mammarie, prevenendo così la formazione di ulteriori cloni neoplastici.

Oltre 100 studi hanno esaminato l'associazione del CM con il peso, l'altezza, l'indice di massa corporea (BMI), la distribuzione del grasso corporeo, o l'incremento di peso in età adulta ⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Considerati complessivamente, questi studi mostrano che, dopo la menopausa, condizioni di sovrappeso o di obesità determinano un maggior rischio del 30-50%. Le donne in menopausa in sovrappeso hanno livelli più alti di estradiolo, estrone e testosterone nel siero e concentrazioni più basse di sex hormone-binding globulin (Shbg) ⁽¹²⁾. La produzione di testosterone è più alta in donne in sovrappeso non solo in menopausa ma anche in età fertile, forse a causa della maggiore conversione di androstenedione in testosterone nel tessuto adiposo ⁽¹³⁾. Comunque

TABELLA I. INCIDENZA, PREVALENZE STIMATE, MORTALITÀ OSSERVATA E PROIEZIONI DEL TUMORE DELLA MAMMELLA IN ITALIA.

ANNO	NUMERO DECESSI OSSERVATI	MORTALITÀ TASSI STANDARD*	NUMERO CASI INCIDENTI STIMATI	INCIDENZA STIMATA TASSI STANDARD*	NUMERO CASI PREVAL. STIMATI	PREVALENZA STIMATA§
1970	6.449	23,7	14.500	53,2	165.700	607,6
1980	8.166	26,3	20.400	67,2	195.400	681,2
1990	9.915	28,6	33.000	97,0	285.700	995,5
1994	10.102	27,9	37.200	103,9	336.500	1.173,6
PROIEZIONI						
2000			42.900	113,8	408.500	1.448,1
2004			48.300	121,5	465.800	1.671,4

*Tassi per 100.000 donne anno. Standard: popolazione italiana nel 1970 - § Proporzioni grezze per 100.000

prima della menopausa più studi mostrano che il BMI non sia associato, oppure che sia debolmente e negativamente associato alla malattia: una relazione che non è ancora eziologicamente chiarita.

Il ruolo del movimento

Oltre 20 studi di coorte e oltre 20 studi casi-controlli hanno analizzato l'associazione dell'attività fisica con il CM e ne hanno prevalentemente evidenziato un ruolo protettivo sia prima sia dopo la menopausa. I metodi di valutazione dell'attività fisica sono diversi nei diversi studi, ma i risultati suggeriscono che una regolare, anche se modesta, attività fisica quotidiana, dell'ordine di mezz'ora al giorno di sport o ginnastica, possa conferire una protezione da CM di circa il 30-40%. La relazione può essere riferita sia all'aumento di sensibilità insulinica sia, in particolare nelle giovani donne seriamente impegnate in attività sportive, alla diminuita funzione ovarica. Le ragazze impegnate in attività atletica tendono, infatti, a presentare cicli anovulatori e pertanto più bassi livelli di ormoni sessuali ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

L'attività fisica può anche normalizzare i livelli sierici di ormoni sessuali: un recente trial randomizzato, per esempio, ha mostrato una significativa riduzione del testosterone in donne sovrappeso che hanno seguito un programma di 12 mesi di attività fisica ⁽¹²⁾.

Tutti i fattori di rischio e di protezione sopracitati sono verosimilmente associati a (e probabilmente i loro effetti sono largamente mediati da) alterazioni dei livelli degli ormoni sessuali.

Ormoni endogeni ed esogeni

La relazione tra ormoni sessuali e carcinoma mammario è stata oggetto di numerose e contrastanti ipotesi eziologiche ⁽¹⁶⁾. I risultati di nu-

merosi studi prospettici di coorte dotati di banche biologiche pubblicati negli ultimi dieci anni hanno fornito elementi di chiarificazione alla questione ⁽¹⁷⁾.

In menopausa, l'incidenza del CM è più alta nelle donne con più alte concentrazioni sieriche di androgeni (in particolare il testosterone e il testosterone libero ma anche androgeni di prevalente origine surrenale come l'androstenedione e il deidroepiandrosterone) e estrogeni (in particolare l'estradiolo e l'estradiolo libero ma anche l'estrone) e più basse concentrazioni sieriche di Shbg. Il rischio delle donne appartenenti al quartile o al quintile superiore della distribuzione dei valori ormonali è circa doppio rispetto al rischio delle donne del quartile inferiore.

L'associazione con gli androgeni rimane anche aggiustando per livelli di estrogeni e viceversa, suggerendo meccanismi indipendenti tra i due gruppi di ormoni. I livelli di estrogeni spiegano gran parte dell'associazione del carcinoma mammario con l'obesità in menopausa; dopo il climaterio, infatti, l'aromatizzazione degli androgeni in estrogeni avviene soprattutto nel tessuto adiposo e, aggiustando per livelli di estrogeni, l'associazione del CM con il sovrappeso scompare ⁽¹⁸⁾.

Studi sperimentali e osservazionali hanno mostrato che le terapie ormonali sostitutive per il trattamento dei sintomi della menopausa, in particolare se basate su associazioni estro-progestiniche, aumentano il rischio di CM ⁽¹⁹⁻²⁰⁾. Il rischio è tanto più forte quanto maggiore è l'attività androgenica dei progestinici sintetici utilizzati. Risultati recenti, invece, suggeriscono che trattamenti estrogenici associati con progesterone naturale (che, contrariamente alla gran parte dei farmaci sintetici, non ha attività androgenica) non aumentino il rischio ⁽²¹⁾. Un aspetto inte-

● FORUM

ORMONI, FATTORI COSTITUZIONALI, DIETA E CARCINOMA MAMMARIO

ressante di questi studi è che le terapie ormonali sostitutive sembrano aumentare il rischio particolarmente nelle donne magre, cioè nelle donne che dopo la menopausa hanno bassi livelli di estrogeni naturali, mentre l'obesità sembra conferire un incremento di rischio particolarmente nelle donne che non sono state trattate con terapie ormonali sostitutive⁽²²⁾. È come se un'ulteriore fonte di estrogeni, esogeni o endogeni, manifestasse il suo effetto solo in chi non ha già livelli sufficienti a stimolare la proliferazione di un clone neoplastico eventualmente presente.

Prima della menopausa: gli studi epidemiologici che sono stati in grado di controllare la fase del ciclo mestruale hanno mostrato che l'incidenza del CM è più alta nelle donne con bassi livelli sierici di progesterone in fase luteinica del ciclo, e in donne con alti livelli di testosterone e testosterone libero⁽²³⁾. Questi risultati corroborano l'ipotesi che condizioni di iperandrogenismo ovarico associate a insufficienza luteinica siano un importante determinante del tumore del seno⁽²⁴⁾, in contrasto con l'ipotesi alternativa che alti livelli di estrogeni e progesterone aumentino il rischio⁽²⁵⁾.

Per quanto concerne i livelli di estrogeni in premenopausa, gli studi epidemiologici non sono stati in grado di evidenziare una chiara associazione⁽²⁶⁾. È possibile che prima della menopausa la quantità di estrogeni disponibili sia sempre sufficiente a promuovere la crescita del carcinoma mammario, qualunque sia il loro livello nel plasma, che è comunque sempre più alto rispetto ai livelli associati a un rischio aumentato di tumore dopo la menopausa. In più studi dopo la menopausa, infatti, la curva dose-effetto della relazione fra estrogeni e CM suggerisce un *pattern* di saturazione.

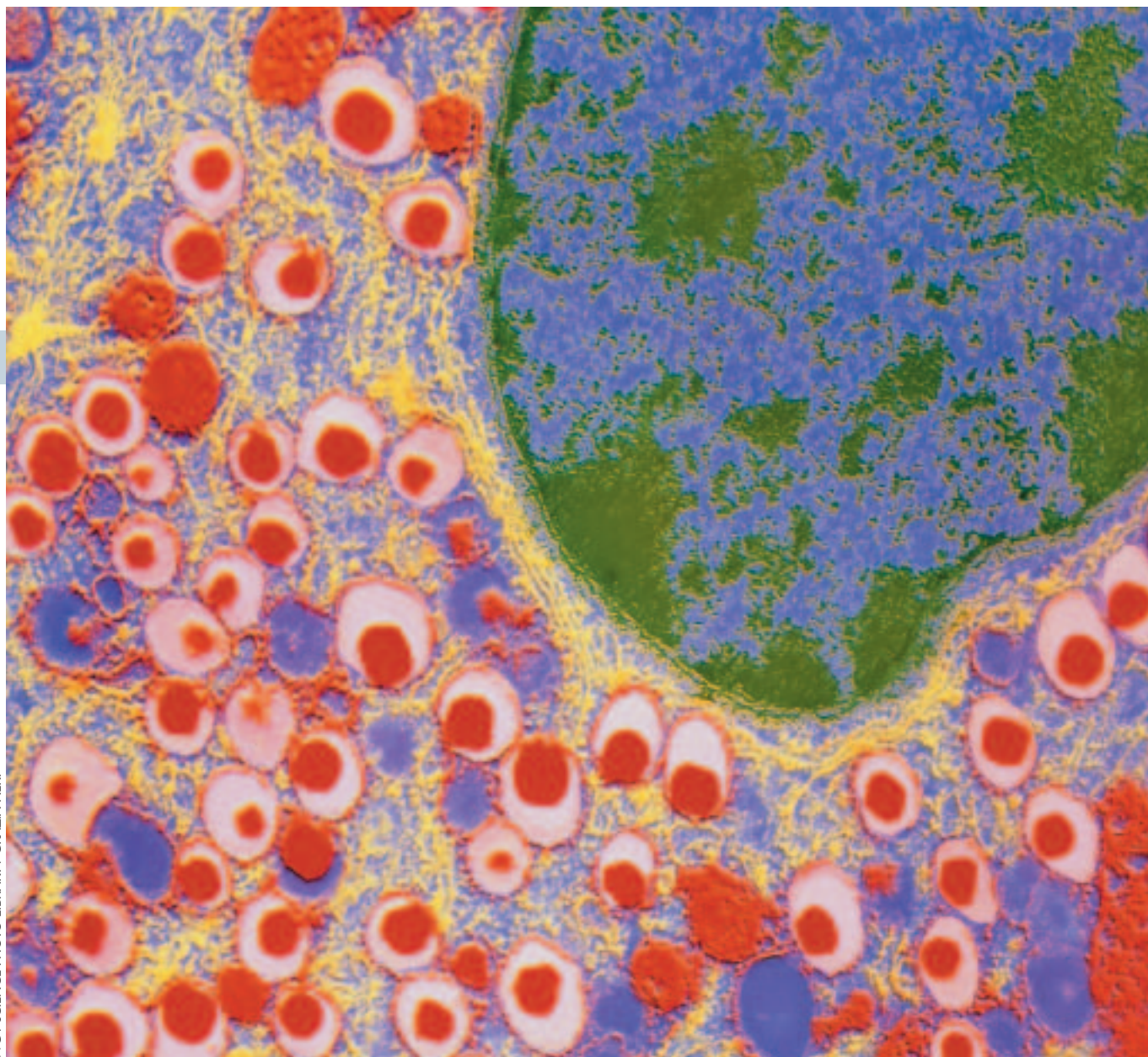
Alcuni studi hanno analizzato la relazione

del CM con vie alternative del metabolismo degli estrogeni, mostrando che metaboliti idrossilati in posizione C-16 o C-4 sono associati a un aumento del rischio in rapporto ai composti idrossilati in posizione 2⁽²⁷⁻²⁸⁾. La differenza potrebbe dipendere da una diversa attività estrogenica residuale di questi metaboliti oppure dalle loro diverse proprietà genotossiche⁽²⁹⁾. La diversa frequenza di questi metaboliti è verosimilmente influenzata da fattori ambientali, in particolare dalla dieta e dall'attività fisica.

Insulina e ormoni della crescita

Altri importanti determinanti ormonali del carcinoma mammario comprendono l'insulina e il sistema Igf-1/Igfbp (Insulin-like Growth Factor and Igf Binding Proteins). Più studi di coorte hanno mostrato una chiara associazione dei livelli premenopausali di Igf-1 e il rischio di CM, con rischi relativi dell'ordine di 2-3 tra il più alto e il più basso quantile della distribuzione, ma l'associazione in menopausa è più dubbia⁽³⁰⁾. Estrogeni e Igf-1 cooperano per stimolare la crescita delle cellule epiteliali. Non è chiaro perché l'Igf-1 sia più associato con il tumore prima della menopausa, ma probabilmente la mancanza di associazione dopo la menopausa dipende dai bassi livelli di estrogeni. Due studi effettivamente suggeriscono che vi sia una certa associazione anche dopo, ma solo nelle donne in sovrappeso, verosimilmente più estrogenizzate⁽³¹⁾ o in donne in terapia estrogenica⁽³²⁾.

I livelli plasmatici e la biodisponibilità sia di ormoni sessuali sia di Igf-1 dipendono dall'insulina. L'insulina favorisce la sintesi degli androgeni nell'ovaio e l'espressione dei recettori degli ormoni della crescita (del quale l'Igf-1 è effettore), e inibisce la sintesi epatica della Shbg e di due delle Igfbp (Igfbp-1 e Igfbp-2). Una dieta volta a



ridurre i livelli plasmatici di insulina, infatti, consente anche di ridurre i livelli degli ormoni sessuali e di aumentare quelli delle proteine leganti⁽³³⁻³⁴⁾. Più studi hanno evidenziato un'associazione diretta del rischio di CM anche con i livelli insulinici a digiuno, ma i risultati non sono del tutto coerenti.

Probabilmente è l'esposizione cumulativa ai livelli insulinici (a digiuno e postprandiali) che ha più importanza. Uno studio ha anche mostrato che, prima della menopausa, i livelli di glucosio nel sangue sono predittivi dell'incidenza del CM (31). I livelli di insulina dipendono dal peso corporeo e dalla dieta ricca di zuccheri semplici e grassi saturi. I determinanti dei livelli di

Igf-1 comprendono le calorie totali e l'apporto proteico della dieta, in particolare le proteine del latte⁽³⁵⁻³⁶⁾.

Dieta e sindrome metabolica

È stato ipotizzato che il quadro ormonale ad alto rischio per il carcinoma mammario faccia parte di una sindrome metabolica causata da una dieta caratterizzata da alti consumi di carboidrati raffinati e grassi saturi, e da stili di vita sedentari. La classica sindrome metabolica, definita da alti valori di pressione arteriosa, glicemia, trigliceridemia, circonferenza vita, bassi valori di colesterolo Hdl, è infatti associata ad alti livelli di ormoni sessuali e di insulina. Studi d'intervento

Micrografia al microscopio elettronico di una sezione di una cellula delle isole del Langerhans ottenuta da un pancreas di mammifero.

● FORUM

ORMONI, FATTORI COSTITUZIONALI, DIETA E CARCINOMA MAMMARIO

dietetico hanno mostrato che tali fattori di rischio endocrino-metabolici possono essere favorevolmente modificati adottando una dieta ricca in cereali non raffinati, legumi, vegetali e pesce, e povera di grassi saturi e di cibi ad alto indice glicemico e insulinemico ⁽³³⁻³⁴⁾.

I risultati degli studi epidemiologici su specifici aspetti della dieta e CM sono molto controversi. Due revisioni sistematiche su consumo di frutta e verdura e carcinoma mammario ⁽³⁷⁻³⁸⁾ concludevano rispettivamente per un giudizio di probabile protezione e per la non associazione. Gli studi casi-controlli suggeriscono una protezione da verdure ma non da frutta ⁽³⁹⁻⁴⁰⁾. Un'analisi combinata di otto studi prospettici, principalmente condotti nel Nord America, ha però concluso per l'inesistenza dell'associazione ⁽⁴¹⁾. Anche analisi preliminari del grande studio prospettico europeo su nutrizione e cancro, il progetto Epic, hanno concluso che non c'è evidenza di protezione da frutta e verdura (P. Peeters et al. Comunicazione personale. Articolo inviato per pubblicazione). Ci sono d'altra parte indicazioni che frutta e verdura possano essere protettive per le donne con predisposizione genetica ⁽⁴²⁾. Ciò è plausibile perché i prodotti dei due maggiori geni implicati nel CM ereditario, il BRCA1 e il BRCA2, sono coinvolti nei processi di riparazione del Dna, e frutta e verdura possono proteggere il Dna da danni ossidativi.

Anche le analisi di specifici micronutrienti naturalmente presenti nella dieta o assunti come supplementi hanno dato risultati contrastanti ⁽⁴³⁾: gli studi epidemiologici che hanno valutato il ruolo delle vitamine A, C, E e dei carotenoidi hanno dato risultati non conclusivi; studi recenti, invece, suggeriscono che i folati giochino un importante ruolo nella prevenzione del CM, particolarmente tra le donne che consumano alcol ⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾.

Anche i risultati degli studi che hanno cercato di valutare il consumo alimentare o la concentrazione plasmatica di fitoestrogeni hanno fornito risultati contrastanti che spaziano da un aumento di rischio ⁽⁴⁶⁾ a nessuna associazione ⁽⁴⁷⁾ a una significativa protezione ⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾.

Le ipotesi relative a un ruolo eziologico associato al consumo di grassi totali e saturi furono formulate oltre 40 anni orsono, a seguito delle osservazioni di correlazione geografica fra i consumi di grassi pro-capite e la mortalità per carcinoma mammario. Più studi casi-controlli sembravano corroborare tali ipotesi, ma i grandi trial prospettici attivati nel Nord America non hanno confermato la relazione, né per i grassi totali né per i saturi, i monoinsaturi o i polinsaturi ⁽⁵⁰⁾. Più recentemente, al contrario, gli studi di coorte condotti in Europa, dove la variabilità nei consumi alimentari è più grande, sembrano mostrare che una relazione effettivamente esista. Una metanalisi di 22 studi epidemiologici europei ha stimato un rischio significativamente più elevato per le donne che consumano più grassi (RR 1,17, IC 95% 1,02-1,34), mentre la metanalisi condotta su 15 studi americani ha stimato un RR di 1,04 (0,91-1,18) ⁽⁵¹⁾. Più recentemente, tuttavia, anche nella grande coorte delle infermiere americane si è iniziato a vedere un rischio da grassi saturi per il CM premenopausale ⁽⁵²⁾, mentre un'indagine sul consumo di grassi in età adolescenziale ha suggerito una protezione da grassi vegetali e da una dieta a basso indice glicemico ⁽⁵³⁾.

Tre studi di coorte che hanno misurato la composizione in acidi grassi della membrana dei globuli rossi ⁽⁵⁴⁾ o dei fosfolipidi plasmatici ⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾ hanno evidenziato un'associazione negativa con l'indice di saturazione (acido stearico/acido oleico). Questa associazione potrebbe essere dovuta all'attività delta-9-desaturasi stimolata dal-

l'insulina, determinata da una dieta ricca di grassi saturi e povera di grassi polinsaturi. Le stesse coorti ⁽⁵⁷⁾ e altri studi ⁽⁵⁸⁾ suggeriscono che alti livelli di grassi acidi omega-3 siano protettivi.

I risultati condotti su specifici cibi ricchi in acidi grassi saturi hanno fornito indicazioni piuttosto incoerenti, ma talvolta hanno posto in luce un'associazione positiva tra CM e consumo di carni rosse, uova e, meno frequentemente, latte e formaggio. Una recente metanalisi di 31 studi ⁽⁵¹⁾ sul ruolo delle carni nel rischio di CM ha stimato un rischio relativo di 1,17 (1,06-1,29), ma l'associazione non è confermata dall'analisi combinata di otto studi di coorte ⁽⁵⁹⁾. L'analisi combinata delle stesse coorti, invece, suggerisce un rischio da consumo di uova. Per quanto concerne i prodotti del latte, tra i dieci studi di coorte che hanno pubblicato su questo argomento, solo uno ha trovato un significativo aumento del rischio per il consumo di latte mentre altri suggeriscono che vi sia un'associazione negativa ⁽⁶⁰⁾. Anche per i formaggi i risultati degli studi epidemiologici sono inconclusivi. Queste incoerenze potrebbero dipendere dal fatto che i latticini contengono sia sostanze potenzialmente protettive, quali calcio, vitamina D e acidi linoleici coniugati, sia sostanze che potrebbero aumentare il rischio, come grassi saturi, residui di ormoni, pesticidi e Igf-I.

Più metanalisi e importanti revisioni confermano l'associazione tra CM e consumo di alcol ⁽⁶¹⁾. È già possibile osservare un incremento del rischio tra le consumatrici di modiche quantità. L'analisi combinata dei dati di 53 studi ha stimato che il rischio di CM cresce del 7% per ogni incremento addizionale di 10 g di alcol consumato giornalmente ⁽⁶²⁾, corrispondente a circa un bicchiere di vino, una lattina di birra o un bicchierino di liquore.

Conclusioni

Il quadro delle conoscenze eziologiche per il CM è radicalmente cambiato rispetto ai decenni trascorsi. Si è ora sulla soglia di importanti modifiche nella strategia di studio epidemiologico del CM in campo ormonale e alimentare. Dagli studi di tipo eziologico che hanno fornito le basi informative si è ora proiettati allo sviluppo di studi d'intervento di prevenzione primaria e per il controllo della progressione della malattia e presto ci si avvierà all'implementazione di programmi di prevenzione frutto dei risultati della ricerca epidemiologica. Per una strategia preventiva sostenibile nella quotidianità dell'organizzazione di vita moderna è ragionevole raccomandare di evitare il sovrappeso, di praticare tutti i giorni un po' di attività fisica (almeno una camminata veloce di mezz'ora), di privilegiare i cibi a basso indice glicemico e a basso contenuto di grassi saturi, di evitare i trattamenti ormonali in menopausa (in particolare le associazioni con progestinici di sintesi).

Bibliografia

1. Muir C et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. V. IARC Scientific Publications No. 88. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1987.
2. Parkin DM et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI. IARC Scientific Publications No. 120. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1994.
3. Parkin DM et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII IARC Scientific Publications No. 143. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1997.
4. Zanetti R et al. Cancer in Italy: Incidence Data from Cancer Registries, 1993-1997. Il Pensiero Scientifico, 2002.
5. Capocaccia R et al. Breast cancer incidence and prevalence estimated from survival and mortality. Cancer Causes Control 1990; 1: 23-9.

6. Kelsey JL et al. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1996; 17: 47-67.
7. Hulka BS. Epidemiology of susceptibility to breast cancer. *Prog Clin Biol Res* 1996; 395: 159-74.
8. Henderson BE et al. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? *Cancer* 1985; 56 (5): 1206-8.
9. Bruzzi P et al. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *BMJ* 1988; 297: 1096-8.
10. Vaino et al. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Agents. Weight control and physical activity. *Handbook of Cancer Prevention*. Lyon: IARC Press, 2002.
11. Friedenreich CM. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10 (1): 15-32.
12. Verkasalo PK et al. Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre and postmenopausal women (United Kingdom). *Cancer Causes Control* 2001; 12 (1): 47-59.
13. Corbould AM et al. Expression of types 1, 2, and 3 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in subcutaneous abdominal and intra-abdominal adipose tissue of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Jan; 83 (1): 187-94.
14. Bernstein L et al. The effects of moderate physical activity on menstrual cycle patterns in adolescence: implications for breast cancer prevention. *Br J Cancer* 1987; 55 (6): 681-5.
15. McTiernan A et al. Energy balance-an etiologic factor in human cancer: randomized trial of exercise effect on breast cancer biomarkers. *Int J Cancer* 2002; 100 (suppl 13): 64a.
16. Zumoff B. Hormonal profiles in women with breast cancer (review). *Anticancer Res* 1988 Jul-Aug; 8 (4): 627-36.
17. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl. Cancer Inst* 2002; 94 (8): 606-16.
18. Key TJ et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (16): 1218-26.
19. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
20. Rossouw JE et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288 (3): 321-33.
21. Fournier A et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2004; in press.
22. Lahmann PH et al. Body size and breast cancer risk: Findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004; 111 (5): 762-71.
23. Micheli A et al. Endogenous sex hormones and subsequent breast cancer in pre-menopausal women. *Int J Cancer* 2004; 112: 312-8.
24. Secreto G et al. Abnormal production of androgens in women with breast cancer. *Anticancer Res* 1994; 14 (5B): 2113-7.
25. Key TJ et al. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24 (1): 29-43.
26. Travis RC et al. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2003; 5 (5): 239-47. Epub 2003 Jul 28.
27. Muti P et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16alpha-hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women. *Epidemiology* 2000; 11 (6): 635-40.
28. Meilahn EN et al. Do urinary oestrogen metabolites predict breast cancer? Guernsey III cohort follow-up. *Br J Cancer* 1998; 78 (9): 1250-5.
29. Russo J et al. Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003; 87 (1): 1-25.
30. Pollak MN et al. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004; 4 (7): 505-18.
31. Muti P et al. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11 (11): 1361-8.
32. Kaaks R et al. Prospective study of IGF-I, IGF-binding proteins, and breast cancer risk, in northern and southern Sweden. *Cancer Causes Control* 2002; 13 (4): 307-16.
33. Berrino F et al. Reducing bioavailable sex hormones through a comprehensive change in diet: the diet and androgens (DIANA) randomized trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2001; 10 (1): 25-33.
34. Kaaks R et al. Effects of dietary intervention on IGF-I and IGF-binding proteins, and related alterations in sex steroid metabolism: the Diet and Androgens (DIANA) Randomised Trial. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(9): 1079-88.

35. Giovannucci E et al. Nutritional predictors of insulin-like growth factor I and their relationships to cancer in men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2003; 12 (2): 84-9.
36. Holmes MD et al. Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2002; 11 (9): 852-61.
37. Vainio H et al. Fruit and vegetables. *Handbooks of Cancer Prevention*. Lyon: IARC Press, 2003.
38. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington: American Institute for Cancer Research, 1997.
39. Gandini S et al. 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.
40. Riboli E et al. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(3 suppl): 595S-69S.
41. Smith-Warner SA et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 2001; 285 (6): 769-76.
42. Zhang S et al. Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. *J Natl. Cancer Inst* 1999; 91 (6): 547-56.
43. Zhang SM. Role of vitamins in the risk, prevention, and treatment of breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16 (1): 19-25.
44. Zhang SM et al. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (5): 373-80.
45. Sellers TA et al. 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 Oct; 11 (10 Pt 1): 1104-7.
46. Grace PB et al. Phytoestrogen concentrations in serum and spot urine as biomarkers for dietary phytoestrogen intake and their relation to breast cancer risk in European prospective investigation of cancer and nutrition-norfolk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13 (5): 698-708.
47. Keinan-Boker L et al. Dietary phytoestrogens and breast cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (2): 282-8.
48. McCann SE et al. Dietary lignan intakes and risk of pre- and postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer* 2004; 111 (3): 440-3.
49. Linseisen J et al. Dietary phytoestrogen intake and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *Int J Cancer* 2004; 110 (2): 284-90.
50. Smith-Warner SA et al. Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2001; 92 (5): 767-74.
51. Boyd NF et al. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 2003; 89 (9): 1672-85.
52. Cho E et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (14): 1079-85.
53. Frazier AL et al. Adolescent diet and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 2004; 15 (1): 73-82.
54. Pala V et al. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective Italian study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (14): 1088-95.
55. Chajes V et al. Fatty-acid composition in serum phospholipids and risk of breast cancer: an incident case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1999; 83 (5): 585-90.
56. Saadatian-Elahi M et al. Serum fatty acids and risk of breast cancer in a nested case-control study of the New York University Women's Health Study. *IARC Sci Publ* 2002; 156: 227-30.
57. Saadatian-Elahi M et al. Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2004; 111 (4): 584-91.
58. Gago-Dominguez M et al. 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.
59. Missmer SA et al. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2002; 31 (1): 78-85.
60. Moorman PG et al. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (1): 5-14.
61. Singletary KW et al. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001; 286 (17): 2143-51.
62. Hamajima N et al. 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 (11): 1234-45.