

# Obésité et cancer du sein

M. ESPIÉ \*, F. COUSSY, M. LALLOUM  
(Paris)

## Résumé

*D'un point de vue épidémiologique, on note une action inverse de l'obésité en fonction de la ménopause. Avant la ménopause, les femmes obèses développent moins de cancers du sein. Après la ménopause, c'est l'inverse. Le cancer du sein est généralement diagnostiqué à un stade plus avancé chez les femmes obèses et pourrait s'accompagner de facteurs de plus mauvais pronostic. L'obésité gêne les traitements. Elle complique la technique du ganglion sentinelle et du curage axillaire, la radiothérapie est moins bien supportée. Il ne faut pas sous-doser la chimiothérapie. Pendant les traitements, les patientes ont souvent tendance à prendre du poids à l'inverse de ce qu'elles ont tendance à penser. Les femmes obèses ont souvent un taux de mortalité plus important que les femmes non obèses.*

*Mots clés : cancer du sein, obésité, poids, traitements*

Hôpital Saint-Louis - Centre des maladies du sein - 1 avenue Claude Vellefaux -  
75475 Paris cedex 10

\* Correspondance : marc.espie@sls.aphp.fr

## Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel et commercial en relation avec le sujet traité.

## I. DÉFINITION DE L'OBÉSITÉ

En Europe, on estime que 10 à 20 % des hommes et que 15 à 25 % des femmes sont obèses.

En Angleterre, il faut noter par exemple que l'obésité a triplé en 1980 et 1998, passant entre 16 et 64 ans de 6 à 17 % chez les hommes et de 8 à 21 % chez les femmes.

Il semble exister moins d'obèses en France puisque dans l'étude EPIC effectuée en collaboration avec la MGEN (Mutuelle générale de l'éducation nationale), on notait 5,8 % de femmes obèses. Il faut par ailleurs noter de manière paradoxale qu'il a été observé une diminution de l'apport calorique d'environ 20 % depuis 1970.

On distingue différents types d'obésité : les obésités centrales et obésités périphériques (Tableau 1).

Il est important de s'intéresser à la circonférence, à la taille par rapport à la circonférence au niveau des hanches, et on admet qu'il existe une obésité centrale si le rapport est supérieur à 0,95 chez les hommes et à 0,80 chez les femmes. C'est le rapport WHR des Anglo-Saxons (*Waist to Hip Ratio*).

Tableau 1 - Obésité

Grade	IMC	Description
Non gradé	IMC < 20	Poids insuffisant
Grade 0	IMC 20-24,9	Poids souhaitable
Grade 1	IMC 25-29,9	Surpoids
Grade 2	IMC 30-39,9	Obésité
Grade 3	IMC ≥ 40	Obésité morbide

IMC : indice de masse corporelle

## II. OBÉSITÉ ET RISQUE DE CANCER DU SEIN AVANT LA MÉNOPAUSE

De nombreuses études se sont intéressées à cette corrélation et en règle générale la majorité des études retrouve une diminution du risque de développer un cancer du sein chez les femmes obèses avant la ménopause (Tableau 2).

Tableau 2 - Obésité et incidence du cancer du sein avant la ménopause

Auteurs	Âge	Cas/témoins	IMC	RR
London [2]	30-55	658/115 534	< 21 > 29	1,0 0,6 (0,4-0,8)
Vatten [3-5]	20-49	164/25 336	< 22 > 27	1,0 0,6 (0,5-0,8)
Huang [6]	30-55	2 517/92 256	< 20 > 31	1,0 0,62 (0,45-0,86)

Une méta-analyse [1] regroupant 23 études a confirmé cette observation avec un risque relatif à 0,7 (0,54-0,91) pour les études de cohorte et un risque relatif à 0,8 (0,76-1,02) pour les études rétrospectives.

L'excès observé de cancers du sein chez les femmes minces semble d'autant plus net que les femmes sont plus jeunes (inférieur ou égal à 35 ans).

Certains auteurs se sont intéressés au poids à la puberté et au risque ultérieur de développer un cancer du sein, comme par exemple l'étude de la MGEN [7]. Quatre-vingt-dix mille cinq cent neuf femmes ont été suivies pendant 11,4 ans et 3 491 cas de cancers du sein sont apparus.

Le risque de cancer du sein est dans cette étude inversement corrélé au volume de la silhouette corporelle tant à 8 ans qu'à la puberté avec respectivement un risque relatif à 0,73 (0,53-0,99) et un risque relatif à 0,82 (0,66-1,02).

Il n'y a pas d'explication claire sur cet effet protecteur de la surcharge pondérale à l'adolescence. Certains évoquent qu'il serait lié à des cycles anovulatoires puisque c'est l'action conjointe des œstrogènes et de la progestérone qui pourrait stimuler la prolifération et non l'action des œstrogènes seuls.

D'autres études européennes ont confirmé ou retrouvé les mêmes données.

L'étude de Weiderpass [8] retrouve un risque à 0,69 entre les filles les plus fortes et les filles les plus minces à l'âge de 7 ans, l'étude de Ahlgren [9] retrouve un risque relatif à 0,84 (0,75-0,94) entre les filles

avec un indice de masse corporelle élevé par rapport à un indice de masse corporelle bas à l'âge de 14 ans, et l'étude de De Stavola [10] retrouve également un risque diminué en cas de surpoids entre 2 et 4 ans.

L'étude danoise de Ahlgren s'est donc intéressée à la morphologie corporelle et à l'évolution du poids dans l'enfance en corrélation avec le risque ultérieur de cancer du sein.

Cent dix-sept mille quatre cent quinze femmes nées entre 1930 et 1975 ont été observées.

Trois mille trois cent quarante cas de cancers du sein sont apparus. Les auteurs ont retrouvé qu'il existait un risque majoré de cancer du sein en cas de fort poids de naissance, de pics de croissance rapide, de grande taille et d'un indice de masse corporelle bas à l'âge de 14 ans. Une grande taille à huit ans et un accroissement rapide de la taille entre 8 et 14 ans étaient également des facteurs de risque de survenue ultérieure de cancers du sein.

Les auteurs ont estimé que le risque attribuable était de 7 % pour le poids de naissance, 15 % pour la taille à 14 ans, 15 % pour l'indice de masse corporelle bas à 14 ans et de 9 % pour le pic de croissance.

L'étude des infirmières américaines publiée par Baer [11] concerne 7 582 femmes atteintes d'un cancer du sein parmi 180 860 femmes.

Ces auteurs ont également retrouvé qu'une surcharge pondérale à un âge jeune était inversement corrélée au risque ultérieur de cancer du sein avant et après la ménopause avec un risque relatif à 0,57 ( $p = 0,001$  entre les femmes les plus grosses et les plus maigres).

L'étude des infirmières américaines toujours s'est intéressée au poids de la mère et aux prises de poids de la mère pendant la grossesse et du risque éventuel que cela pouvait engendrer chez leur fille.

Ils ont donc comparé 814 mères d'infirmières atteintes d'un cancer du sein à 1 809 mères d'infirmières sans cancer du sein.

Ils n'ont retrouvé aucun lien avec la prise de poids pendant la grossesse, que celle-ci ait été importante ou non. Ils n'ont pas retrouvé non plus de risque si l'indice de masse corporelle de la mère était élevé avant la grossesse avec un risque relatif à 0,77 (0,34-1,74).

### III. OBÉSITÉ ET RISQUE DE CANCER DU SEIN APRÈS LA MÉNOPAUSE

Toutes les études retrouvent un excès de risque de développer un cancer du sein chez les femmes qui sont ménopausées et qui présentent une obésité.

On estime qu'il existe un sur-risque de 18 % par 5 kg/m<sup>2</sup> d'élévation de l'indice de masse corporelle (Tableau 3).

Tableau 3 - Obésité et cancer du sein après la ménopause

Auteurs	Âge	Cas/témoins	IMC	RR
London [2]	30-55	420/115 534	< 21 > 29	1,0 1,0 (0,8-1,5)
Tretli [13]		7 000/570 000	+1 g/cm	1,1 (0,7-1,9)
Folsom [14]	55-69	229/1 839	< 24,4 > 28,3	1,0 1,1 (0,8-1,5)
Morimoto [15]	50-79	1 030/85 917	< 22,6 > 31,1	1,0 2,52 (1,6-3,9)
Sellers [16]	55-69	493/37 105	< 22,9 27,5-30,7 > 30,7	1,0 1,3 (1,0-1,8) 1,5 (1,1-2,1)
Tornberg [17]	> 55	1 466/47 003	< 22 ≥ 28	1 1,13 (1,01-1,1)
Huang [18]	30-55	2 517/95 256	< 20 28,1-31 > 31	1 1,24 (0,97-1,59) 1,13 (0,87-1,46)
Li [19]	50-64	479/435	≤ 21,5 ≥ 27,6	1,0 1,5 (1,1-2,3)
Lahmann [20] EPIC	40-86	1 405/ 103 344	< 25 > 30	1 1,31 (1,08-1,59)
Van den Brandt [21, 22]	≥ 50	4 385/ 337 819	< 21 ≥ 28	1 1,26 (1,09-1,46)

Une méta-analyse [12] a retrouvé des données similaires avec 16 % de sur-risque par 5 kg/m<sup>2</sup> d'élévation de l'indice de masse corporelle.

Il existe cependant semble-t-il un plateau, les très fortes obésités ne majorant plus le risque, comme si la protection acquise avant la ménopause compensait le sur-risque ultérieur.

Cécilia Magnusson [23] a mené une étude cas-témoins en Suède chez des femmes de 50 à 74 ans et s'est intéressée aux modifications du poids au cours de leur vie.

Elle a noté que les femmes les plus minces à l'âge de 7 ans avaient eu un risque de cancer du sein multiplié par trois par rapport aux plus fortes aux mêmes âges (p = 0,0009). Elle a confirmé qu'un surpoids à l'âge de 18 ans a eu un effet protecteur mais que par contre les femmes qui avaient pris 30 kilos et plus depuis l'âge de 18 ans avaient eu un risque accru de cancer du sein avec un odds ratio à 2,02 (1,20-3,48) par comparaison à celles qui avaient gardé un poids stable par rapport à leur poids à l'âge de 18 ans.

D'un point de vue biologique, il semble que le sur-risque de cancer du sein chez les obèses soit surtout lié à l'excès d'œstradiol libre [24].

En fait, plus que l'obésité en soi, il semble qu'il soit important de s'intéresser aux « *Waist to Hip ratio* ». Ce sont essentiellement les obésités de type androïde qui majorent le risque et ceci avant ou après la ménopause, comme le montre l'étude de Connolly [25] qui retrouve globalement un risque relatif à 1,62 (1,28-2,04). Dans cette étude, en cas d'obésité androïde, le risque est majoré avant la ménopause avec un risque relatif à 1,79 (1,22-2,69) ainsi qu'après la ménopause avec un risque relatif à 1,5 (1,10-2,04). La répartition des graisses pourrait donc être plus importante que la surcharge pondérale en soi.

Il faut noter que l'obésité après la ménopause serait associée aux cancers RE +, RP + et non au RH - [26].

Quelles tentatives d'explications pourrait-on apporter ?

- Le cancer du sein pourrait être lié à la durée de l'imprégnation hormonale. Comme nous l'avons déjà dit, c'est l'action conjointe des œstrogènes et de la progestérone qui entraîne une accélération de la prolifération cellulaire. Cette prolifération peut faciliter la survenue d'anomalies génétiques durant la réplication de l'ADN et en l'absence de corrections avec des anti-oncogènes de type p53 ou BRCA et cela pourrait bien entraîner la survenue d'un phénotype cancéreux.
- Certains auteurs avancent l'effet protecteur des cycles anovulatoires lors de l'adolescence.
- Il pourrait y avoir également un risque majoré après la ménopause par la conversion périphérique des androgènes en œstrogènes.
- L'obésité est associée à des taux bas de SHBG, ce qui accroît la bio-disponibilité des œstrogènes.
- La résistance à l'insuline est accrue chez les femmes obèses de même que l'hyper-insulinémie et l'insuline peut *in vitro* stimuler la croissance de l'épithélium mammaire par le biais de l'IGF 1 qui peut avoir une action de synergie avec les œstrogènes dans la carcinogénèse :

- le rapport circonférence abdominale sur tour de hanches est un marqueur de résistance à l'insuline et d'hyper-insulinémie.

L'obésité est associée à des règles précoces, à une infertilité et à une ménopause tardive, ce qui augmente le nombre de cycles ovulatoires et accroît la durée globale d'exposition aux hormones sexuelles d'épithélium mammaire.

Il faut noter cependant que les études ajustées sur ces facteurs tendent à retrouver l'obésité comme étant un facteur de risque en soi.

Il ne faut pas oublier cependant que l'obésité est associée à des milieux socio-économiques défavorisés, notamment aux États-Unis (Noirs américains) et à une alimentation et un environnement spécifiques ainsi qu'à un moindre accès aux soins.

#### IV. OBÉSITÉ ET DIAGNOSTIC

Chez les femmes obèses le diagnostic de cancer du sein est plus tardif avec un stade avancé. Plusieurs études ont retrouvé ces données, probablement liées à un examen clinique plus difficile chez des femmes présentant de plus fortes poitrines. Il faut également noter qu'aux États-Unis les femmes obèses font moins de mammographies.

L'obésité s'accompagnerait de facteurs de plus mauvais pronostic : la taille tumorale des cancers est généralement plus volumineuse. On retrouve pour certains un envahissement ganglionnaire plus précoce et plus fréquent. Certains auteurs retrouvent un grade plus élevé, notamment dans l'étude WHI ainsi qu'un KI 67 plus élevé. Les études sont contradictoires par rapport aux récepteurs hormonaux (Tableau 4).

Tableau 4 - Obésité et caractéristiques des tumeurs [27]

Critères	Maigreur	Surpoids	Obèse I	Obèse II/III
KS OR	1,03	1,12	1,20	1,30 *
T	0,71	1,16	1,31	1,42 *
Stade	0,78	1,10	1,56	1,82 *
RE	1,10	1,17	1,25	1,34 *
RP	0,86	0,96	0,98	0,95

\* : statistiquement significatif

#### V. OBÉSITÉ ET TRAITEMENTS

– Chirurgie : en cas de masse corporelle supérieure à 30, il a été observé un risque infectieux majoré, un curage axillaire plus difficile et plus à risque de complications et davantage d'échecs en cas d'utilisation de la technique du ganglion sentinelle.

– Par rapport à la radiothérapie, il existe des difficultés techniques de centrage et également davantage de complications à type d'épithélite post-radique. Un adage fréquent en radiothérapie est que « le gras n'aime pas les rayons ».

– Quant à la chimiothérapie, l'obésité va entraîner une modification de la clairance des agents cytotoxiques. Elle va être moins souvent responsable d'aménorrhée chimio-induite et surtout il existe un sous-dosage fréquent responsable d'une moindre efficacité des médicaments comme cela a été démontré récemment. Les recommandations de la Société américaine d'oncologie clinique sont de donner des doses de chimiothérapie complètes chez les patientes obèses et de ne pas réduire leur surface corporelle en calculant la dose comme il est fréquent de le faire [28].

– Concernant le tamoxifène, il n'a pas été observé de différence d'efficacité en fonction de l'indice de masse corporelle. Certains auteurs ont cependant retrouvé un excès ultérieur de survenue de cancers du sein controlatéraux et de seconds cancers chez des femmes obèses [29].

– Concernant les inhibiteurs de l'aromatase, les résultats en termes d'efficacité sont contradictoires en fonction des études. Dans l'essai ATAC, il a été observé une diminution de l'efficacité de l'anastrozole chez les femmes en surpoids [30]. À la différence de ce qui a été observé sous exemestane ou dans l'essai Team, il n'a pas été observé de différence de survie chez les femmes en surpoids ou obèses par rapport à un indice de masse corporelle normal.

## VI. PRISE DE POIDS ET TRAITEMENTS

La majorité des femmes sous chimiothérapie ont tendance à prendre du poids. Il est important d'en discuter avec elles puisque la majorité d'entre elles pensent que cela va être l'inverse.

Cette prise de poids par la chimiothérapie est identique chez les femmes ménopausées ou non ménopausées et en fait, ce sont surtout les femmes qui avaient déjà tendance à prendre du poids avant le traitement qui vont en prendre lors du traitement.

La chimiothérapie désorganise les repas et pousse au grignotage pour couper les nausées. Se faire plaisir en mangeant est un mécanisme de compensation aux agressions de la maladie et des traitements.

Il faut noter que par ailleurs la dépression réactionnelle peut faciliter cette prise de poids.

Dans l'étude de Saquib [31], 3 088 patientes ont été pesées lors du diagnostic et régulièrement pendant leur suivi. Sous chimiothérapie, le risque de prise de poids a été majoré avec un odds ratio à 1,65 (1,12-2,43). Il n'a pas été observé de prise de poids dans cette étude sous tamoxifène. Toutes les chimiothérapies, quel que soit leur type, ont été associées à cette prise de poids et il faut noter que dans cette étude, moins de 10 % des femmes ont récupéré leur poids initial.

Une étude de cohorte effectuée aux Pays-Bas a retrouvé une prise de poids en moyenne de 2 kg lors de la première année, mais 29 % des femmes ont pris 5 kilos dans les trois ans du suivi.

Les femmes ayant eu un traitement adjuvant ont pris 4,5 kilos en moyenne contre 2 kg chez les femmes non traitées ( $p < 0,05$ ) et dans cette étude, c'est l'association chimiothérapie + hormonothérapie qui était responsable des prises de poids les plus importantes [32].

## VII. OBÉSITÉ ET MORTALITÉ PAR CANCER DU SEIN

Plusieurs études montrent qu'il existe un excès de mortalité corrélé à l'élévation de l'indice de masse corporelle. Cet excès de mortalité n'est cependant pas toujours lié au cancer du sein mais à d'autres pathologies, notamment cardiovasculaires.

Cependant, l'étude de Petrelli [33] retrouve un taux de mortalité accru avec un risque relatif à 3,08 entre les femmes les plus maigres et les femmes les plus grosses. Il en est de même pour l'étude de Bastarrachea [34], l'étude de Berclaz [35] ou l'étude de Enger [36].

L'étude ADEBAR [37] a randomisé 1 500 patientes entre un FEC 120 et une chimiothérapie de type EC-T. Il a été observé une diminution significative de la survie globale et de la survie sans rechute chez les femmes obèses par rapport aux femmes qui ont un indice de masse corporelle normal ou qui sont en surpoids. Ces auteurs ont donc envisagé de mettre sur pied une étude d'intervention en proposant de modifier le mode de vie des patientes après un traitement adjuvant pour éviter une prise de poids important. Les résultats de cette étude ne sont pas encore connus.

Une méta-analyse a été publiée en 2010 [38].

Quarante-trois études ont été retenues. Elles retrouvent qu'en cas d'obésité au diagnostic, il existe une moins bonne survie avec un hazard ratio à 1,33 (1,21-1,47). L'effet de l'obésité sur la survie est plus marqué en pré-ménopause qu'en post-ménopause. Les auteurs insistent

bien sûr l'absence d'explication causale à cette observation, ce d'autant que dans ces études il n'y a pas eu de bénéfice démontré à l'amélioration du pronostic lié à une perte de poids.

Les auteurs avancent l'hypothèse à nouveau d'un sous-dosage de chimiothérapie en cas d'obésité.

Enfin, certains retrouvent un excès de risque de mortalité en fonction de la répartition des graisses et à nouveau le rapport WHR a été directement lié à la mortalité par cancer du sein, notamment chez les femmes ménopausées dans l'étude de Borujian [39], avec un risque relatif à 3,3 (1,1-10,4). Il faut noter l'importance de l'intervalle de confiance.

## CONCLUSION

L'obésité est donc un facteur de risque modéré de survenue d'un cancer du sein après la ménopause.

L'obésité gêne la prise en charge des patientes atteintes tant au niveau du diagnostic, de la chirurgie, de la radiothérapie qu'au niveau de la chimiothérapie. Les patientes obèses traitées pour un cancer du sein ont souvent des doses infra-optimales de chimiothérapie.

Le pronostic du cancer du sein semble plus mauvais dans un contexte d'obésité mais il est difficile de faire la part des choses avec d'autres co-facteurs. Il faut faire attention à ne pas extrapoler les données nord-américaines à la France, le contexte socio-économique et de prise en charge étant également tout à fait important.

## Bibliographie

- [1] Ursin G, Longnecker MP, Haile RW, Greenland S. A meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer. *Epidemiology* 1995;6(2):137-41.
- [2] London SJ, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of relative weight, height and risk of breast cancer. *J Am Med Assoc* 1989; 262:2853-8.
- [3] Vatten LJ, Kvinnsland S. Body mass index and risk of breast cancer. A prospective study of 23,826 Norwegian women. *Int J Cancer* 1990;45:440-4.
- [4] Vatten LJ, Kvinnsland S. Prospective study of height, body mass index and risk of breast cancer. *Acta Oncologica* 1992;31:195-200.
- [5] Vatten LJ, Kvinnsland S. Body height and risk of breast cancer. A prospective study of 23,831 Norwegian women. *Br J Cancer* 1990;61(6):881-5.
- [6] Huang Z, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Manson JE, Rosner B *et al.* Waist circumference, waist: hip ratio, and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:1316-24.
- [7] Tehard B, Kaaks R, Clavel-Chapelon F. Body silhouette, menstrual function at adolescence and breast cancer risk in the E3N cohort study. *Br J Cancer* 2005;92(11):2042-8.
- [8] Weiderpass E, Braaten T, Magnusson C, Kumle M, Vainio H, Lund E *et al.* A prospective study of body size in different periods of life and risk of premenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 Jul;13(7): 1121-7.
- [9] Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sorensen TI. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med* 2004;351(16):1619-26.
- [10] De Stavola BL, dos Santos Silva I, McCormack V, Hardy RJ, Kuh DJ, Wadsworth ME. Childhood growth and breast cancer. *Am J Epidemiol* 2004 Apr 1;159(7):671-82.
- [11] Baer HJ, Tworoger SS, Hankinson SE, Willett WC. Body fatness at young ages and risk of breast cancer throughout life. *Am J Epidemiol* 2010 Jun 1;171(11):1183-94.
- [12] Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91(3):421-30.
- [13] Tredi S. Height and weight in relation to breast cancer morbidity and mortality. A prospective study of 570 000 women in Norway. *Int J Cancer* 1989;44:23-30.
- [14] Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ, Potter JD, Gapstur SM, Wallace RB. Increased incidence of carcinoma of the breast associated with abdominal adiposity in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1990;131:794-803.
- [15] Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L *et al.* Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13(8):741-51.
- [16] Sellers TA, Gapstur SM, Potter JD, Kushi LH, Bostick RM, Folsom AR. Association of body fat distribution and family histories of breast and ovarian cancer with risk of postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1993 1993;138:799-803.
- [17] Tornberg SA, Holm LE, Carstensen JM. Breast cancer risk in relation to serum cholesterol, serum beta-lipoprotein, height, weight, and blood pressure. *Acta Oncolog* 1988;27:31-7.
- [18] Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE *et al.* Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997;278:1407-11.
- [19] Li CI, Malone KE, Daling JR. Interactions between body mass index and hormone therapy and postmenopausal breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2006 Jun;17(5):695-703.
- [20] Lahmann PH, Schulz M, Hoffmann K, Boeing H, Tjonneland A, Olsen A *et al.* Long-term weight change and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Br J Cancer* 2005 Sep 5;93(5):582-9.
- [21] Van den Brandt PA, Van't Veer P, Goldbohm RA *et al.* A prospective cohort study on dietary fat and the risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Res* 1993;53(7):75-82.
- [22] Van den Brandt FC, Van den Brandt PA. Height, weight, weight change, and postmeno-

- pausal breast cancer risk: the Netherlands cohort study. *Cancer Causes Control* 1997;8(1): 39-47.
- [23] Magnusson C, Baron J, Persson I, Wolk A, Bergstrom R, Trichopoulos D *et al.* Body size in different periods of life and breast cancer risk in post-menopausal women. *Int J Cancer* 1998;76(1):29-34.
- [24] Key TJ, Appleby PN, Reeves G, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C *et al.* Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(16):1218-26.
- [25] Connolly BS, Barnett C, Vogt KN, Li T, Stone J, Boyd NF. A meta-analysis of published literature on waist-to-hip ratio and risk of breast cancer. *Nutr Cancer* 2002;44(2):127-38.
- [26] Vrieling A, Buck K, Kaaks R, Chang-Claude J. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010 Oct;123(3):641-9.
- [27] Kerlikowske K, Walker R, Miglioretti DL, Desai A, Ballard-Barbash R, Buist DS. Obesity, mammography use and accuracy, and advanced breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2008 Dec 3;100(23):1724-33.
- [28] Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM *et al.* Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012 May 1;30(13): 1553-61.
- [29] Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, Fisher B, Xu L, Mamounas EP. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003 Oct 1;95(19): 1467-76.
- [30] Sestak I, Distler W, Forbes JF, Dowsett M, Howell A, Cuzick J. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol* 2010 Jul 20;28(21):3411-5.
- [31] Saquib N, Flatt SW, Natarajan L, Thomson CA, Bardwell WA, Caan B *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 Oct; 105(2):177-86.
- [32] Heideman WH, Russell NS, Gundy C, Rookus MA, Voskuil DW. The frequency, magnitude and timing of post-diagnosis body weight gain in Dutch breast cancer survivors. *Eur J Cancer* 2009 Jan;45(1):119-26.
- [33] Petrelli JM, Calle EE, Rodriguez C, Thun MJ. Body mass index, height, and postmenopausal breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *Cancer Causes Control* 2002 May;13(4):325-32.
- [34] Bastarrachea J, Hortobagyi GN, Smith TL, Kau SW, Buzdar AU. Obesity as an adverse prognostic factor for patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Intern Med* 1994 Jan 1;120(1):18-25.
- [35] Berclaz G, Li S, Price KN, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Rudenstam CM *et al.* Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. *Ann Oncol* 2004 Jun;15(6):875-84.
- [36] Enger SM, Greif JM, Polikoff J, Press M. Body weight correlates with mortality in early-stage breast cancer. *Arch Surg* 2004 Sep;139(9): 954-58; discussion 8-60.
- [37] Hepp PGM *et al.* ADEBAR. SABC 2010; Abstract 2-2.
- [38] Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010 Oct;123(3):627-35.
- [39] Borugian MJ, Sheps SB, Kim-Sing C, Olivotto IA, Van Patten C, Dunn BP *et al.* Waist-to-hip ratio and breast cancer mortality. *Am J Epidemiol* 2003 Nov 15;158(10):963-8.