ärztliches journal

CME ärztliches journal

Zertifizierte Fortbildung

Präventiosstrategien beim Mammakarzinom

Autorinnen:

Dr. med. Sabine Grill, PD Dr. med. Anne Siobhain Quante, Univ.-Prof. Dr. med. Marion Kiechle

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde der Technischen Universität München

Abb.: Colourbox/Syda Productions

Präventionsstrategien bem Mammakarzinom
Teil 1

Was bringen Lifestyle-Modifikationen?

Beim sporadischen Mammakarzinom wurde in mehreren prospektiven, klinischen Studien aufgezeigt, dass das Aktivitätslevel, die Ernährung, das Körpergewicht sowie der Alkoholkonsum von Frauen das Erkrankungsrisiko bzw. den Krankheitsverlauf entscheidend beeinflussen können[1].

Dr. med. Sabine Grill, PD Dr. med. Anne Siobhain Quante, Univ.-Prof. Dr. med. Marion Kiechle, München

Gewicht, Rauchen, Alkoholkonsum, Bewegung, Ernährung – diese im Akronym GRABE vereinten Risikofaktoren sind wichtige Gesundheitsdeterminanten für die Entwicklung zahlreicher chronischer Erkrankungen und können Menschen vorzeitig „zu Grabe tragen" – oder aber bei entsprechendem Verhalten, die Chancen auf ein langes Leben erhöhen.
Das Mammakarzinom ist die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen; GRABE-Risikofaktoren zeigen sich auch in diesem Kontext als risikomodulierende Faktoren.

Risikofaktor Adipositas und metabolisches Syndrom

Mehrere Studien belegen, dass Adipositas bzw. das Vorliegen eines metabolischen Syndroms in der Postmenopause nachweislich mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko vergesellschaftet ist[2,3,4]. Dabei korreliert bei postmenopausalen Frauen der Schweregrad des Übergewichts direkt mit dem Mammakarzinomrisiko: Übergewichtige Frauen zeigen ein um 10–20%, adipöse Frauen ein um 30% höheres Risiko. Der größte Effekt war dabei vor allem bei Adipositas Grad II und III festzustellen, mit einer 58%igen Risikosteigerung insbesondere für das hormonsensible Mammakarzinom[4,9,10].
Die Inzidenz des tripel negativen Mammakarzinoms scheint bei der postmenopausalen Patientin davon wenig beeinflusst zu sein[4,9,10].
Bei prämenopausalen Frauen stellt sich die Situation anders dar. Epidemiologische Studien suggerieren in diesem Fall eine inverse Korrelation zwischen BMI und Inzidenz eines hormonsensiblen Mammakarzinoms[5,6], wodurch dem Übergewicht hier eine gewisse Schutzwirkung zugeschrieben wird[5,6]. Demgegenüber impliziert die Datenlage in dieser Situation jedoch ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines aggressiveren hormonrezeptornegativen bzw. tripel negativen Mammakarzinoms[7,8].
Fakt ist, dass sowohl bei post- und prämenopausalen Frauen Übergewicht zu einer erhöhten Brustkrebsinzidenz führt, wobei sich die Tumorbiologie unterschiedlich darstellt.

Einfluss auf die Prognose

Aber nicht nur das Erkrankungsrisiko, sondern auch die Prognose wird entscheidend durch die Adipositas beeinflusst.
In Rahmen einer großen Metaanalyse, in die 82 Studien zu diesem Thema eingingen, geben Goodwin et al. für die Mortalität adipöser Patientinnen ein relatives Risiko von 1,41 (95% CI: 1,29–1,53) sowie ein relatives Risiko von 1,35 (95% CI: 1,24–1,47) für die brustkrebsspezifische Mortalität an[11]. Gemäß der Analyse wird auf eine lineare Verschlechterung des Überlebens mit steigendem BMI unabhängig vom Menopausenstatus verwiesen[11]. Pro 5-kg/m^2 Anstieg des BMI suggerieren die Autoren ein relatives Risiko von 1,18 für die brustkrebsspezifische Mortalität sowie 1,17 für die Gesamtmortalität[11]. Welche Signalkaskaden dem risikomodulierenden Effekt

Foto: Colourbox

von Adipositas und körperlicher Inaktivität zugrunde liegen, ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung[13].

Insulinresistenz als Trigger

Bei Vorliegen einer Insulinresistenz, welche durch die Kombination aus körperlicher Inaktivität sowie Adipositas getriggert wird, resultieren erhöhte Plasmaspiegel von Insulin sowie IGF-1, welche über mitogene sowie antiapoptotische Eigenschaften einen entscheidenden Einfluss auf die Tumorprogression sowie Mortalität aufweisen. Über eine Hochregulation der entsprechenden Rezeptoren auf den Tumorzellen kommt es zu einer gesteigerten Aktivierung von Onkogenen (z.B. Ras-, MAPK-, und PI3K-Signalweg)[12,13,14].

Überdies zeigt sich das Fettgewebe als wichtiger Produktionsort von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin 6, TNFα sowie Leptin, welche wiederum die Tumorprogression unterstützen (Abb. 1). Gemäß aktueller Evidenz stellen sogenannte Tumor-assoziierte Adipozyten einen bedeutenden Faktor im Tumor-Environment im Brustgewebe dar, deren spezifisches Sekretionsprofil vor allem das Tumorwachstum unterstützt[12,13,14].

Sport und Prävention

Der Zusammenhang zwischen Sport und Mammakarzinomrisiko ist seit langem bekannt. Bereits 1985 beschrieben Frisch et al. ein reduziertes Erkrankungsrisiko für Frauen, die in der Jugend Athletinnen waren[15].

Im Rahmen umfangreicher prospektiver Beobachtungsstudien mit mehr als 25.000 Probandinnen konnte ein niedrigeres Risiko bei sportlich aktiven, schlanken Frauen bestätigt werden. Eine maximale Reduktion wurde in dieser Analyse insbesondere bei prämenopausalen Frauen festgestellt, die sich mehr als 4 Stunden pro Woche körperlich betätigten[16].

Der California Teachers Trial untersuchte dahingehend mehr als 110.000 prä- und postmenopausale Frauen und postulierte ein um 20% reduziertes Mammakarzinomrisiko durch regelmäßige körperliche Aktivität[17].

Um die Datenlage zusammenzufassen, führten Friedenreich et al. eine Metaanalyse durch, in welche 29 prospektive und 4 retrospektive Kohortenstudien, sowie 13 Krankenhaus-basierte Fall-Kontrollstudien und 24 Populations-basierte Studien eingingen[18].

Als Conclusio wurde sowohl für die präals auch postmenopausale Frau ein um 25% niedrigeres Mammakarzinomrisiko angegeben[18].

Eine weitere Bestätigung fanden die Daten in einem Review, 2016 von Pizot et al. publiziert, in den 38 prospektive Analysen zum Thema Brustkrebsinzidenz und körperliche Aktivität eingingen. Mit 4–5 Stunden körperlicher Aktivität pro Woche konnte eine Risikoreduktion des Mammakarzinoms um 20% demonstriert werden[19].

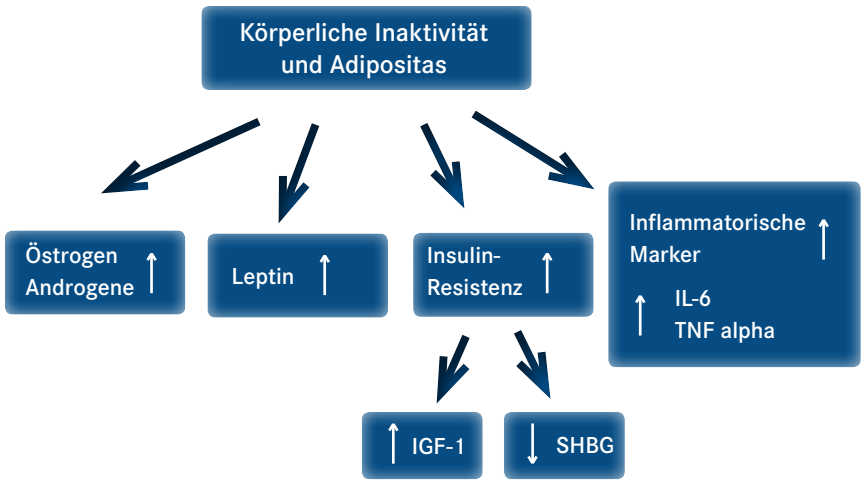
Als Resümee lässt sich festhalten, dass 4 Stunden leichten körperlichen Trainings pro Woche als Schwellenwert zur primären Prävention für die Entwicklung eines Mammakarzinoms angesetzt werden können. Dies entspricht ca. 11 MET (Metabolisches Äquivalent)-Stunden – per definitionem der Stoffwechselumsatz eines Menschen bezogen auf den Ruheumsatz im Verhältnis zu seinem Körpergewicht[20] – und wurde bereits von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in die Empfehlungen (http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity) aufgenommen.

Positive Effekte auch bei bereits erkrankten Frauen

Aber nicht nur für die primäre Prävention, sondern auch für die sekundäre und tertiäre Prävention nach Diagnosestellung eines Mammakarzinoms hat sich körperliche Aktivität als bedeutender, positiver Faktor erwiesen.

Im Rahmen der Nurses Health Study wurden knapp 3.000 Krankenschwestern, welche an einem Mammakarzinom erkrankt waren, in Abhängigkeit ihrer körperlichen Aktivität auf das Rezidivrisiko sowie Mortalität untersucht[21]. Frauen, die 9–4 Met-h pro Woche erreichten, wiesen um ein 50% geringeres brustkrebsspezifisches Risiko (RR)

Abbildung 1: Einfluss von körperlicher Inaktivität und Adipositas



Dr. med. Sabine Grill
Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde
Technische Universität
München

PD Dr. med.
Anne Siobhain Quante
Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde
Technische Universität
München

Univ.-Prof. Dr. med.
Marion Kiechle
Leiterin der Klinik und
Poliklinik für Frauenheilkunde
Technische Universität
München

auf verglichen mit Frauen, die weniger als 3 MET-h pro Woche erreichten (RR 0,5; 95% CI: 0,31–0,82)[21]. Den größten Benefit zeigten in diesem Kontext adipöse Patientinnen[21].

Die Women's Health Initiative Study, eine prospektive Beobachtungsstudie, konnte an über 4.600 Mammakarzinom-Patientinnen veranschaulichen, dass bei einer körperlichen Aktivität von mehr als 9 MET-h pro Woche im Vergleich zu körperlich inaktiven Patientinnen die brustkrebsspezifische Mortalität sowie Gesamtmortalität signifikant gesenkt werden konnte (HR 0,61; 95% CI: 0,44–0,87; p=0,01 und HR 0,61; 95% CI: 0,35–0,99; p=0,049)[22].

Risikofaktor Rauchen

Auch Rauchen gilt mittlerweile als gesicherter Risikofaktor für die Entwicklung eines sporadischen Mammakarzinoms[39]. Besonders risikobehaftet ist der Nikotinkonsum in der Altersperiode Jugend bis erste Schwangerschaft[40,41]. Zu dieser Zeit ist die Brustdrüse noch nicht vollständig ausdifferenziert und zeigt eine erhöhte Suszeptibilität gegenüber chemischen Noxen[40,41]. Es zeigt sich, dass junge Frauen, die über eine Zeitspanne von über 10 Jahren vor ihrer ersten Geburt geraucht haben, ein 60% höheres Mammakarzinomrisiko gegenüber Nichtraucherinnen aufweisen[41–43].

Ernährung und Prävention

Zum Thema Ernährung existiert mittlerweile eine Vielzahl von Ratgebern für diverse Diätformen, die das Mammakarzinomrisiko senken sollen. Für die meisten Ernährungskonzepte, wie z.B. ketogene Diäten oder vegane Ernährung, konnten bislang jedoch nicht mit solider Evidenz untermauert werden, dass das Risiko an Brustkrebs zu erkranken abnimmt.

Solide Daten liegen derzeit ausschließlich für die mediterrane Ernährungsform vor. Die EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)-Studie, eine europäische Kohortenstudie, beobachtete über einen Zeitraum von 11 Jahren 335.000 prä- und postmenopausale Frauen. Das mediterrane Ernährungskonzept war mit einem moderat reduzierten Mammakarzinomrisiko bei postmenopausalen Frauen (HR 0,93; 95% CI: 0,87–0,99), insbesondere der hormonrezeptornegativen Tumoren (HR 0,80; 95% CI: 0,65–0,99), assoziiert[23].

Zur Evaluation der Effektivität mediterraner Ernährung wurde im Folgenden der Predimed Trial initiiert, die erste prospektive randomisierte Interventionsstudie, die den Effekt einer langfristigen Ernährungsumstellung auf die Brustkrebsinzidenz nachweisen konnte[24]. 4.282 postmenopausale Frauen wurden in die Studie eingeschlossen und dreiarmig randomisiert. Verglichen wurde eine mediterrane Ernährung mit hohem Nussanteil oder extra Olivenölanteil versus eine Kontrollgruppe.

Insgesamt ergab sich für das mediterrane Ernährungskonzept mit extra Olivenölanteil eine Hazard Ratio von 0,32 (95% CI: 0,13–0,79), für die Gruppe mit einer mediterranen Ernährung und extra Nussanteil wurde eine HR von 0,59 (95% CI: 0,26–1,35) im Vergleich zur Kontrollgruppe errechnet[24]. Die Hazard Ratio für jede 5%ige Kalorieensteigerung durch die Aufnahme einer weiteren Olivenölportion lag bei 0,72 (95% CI: 0,57–0,90).

Im Hinblick auf den Alkoholkonsum ist die Datenlage dagegen unumstritten. Es zeigt sich ein linearer Zusammenhang zwischen der täglich konsumierten Menge an Alkohol und der Mammakarzinominzidenz. Bereits im Jahr 1998 publizierten Smith-Warner et al. eine Analyse, wonach das relative Risiko bei einer Aufnahme von 10g Alkohol pro Tag bei 1,09 angesetzt wurde und bei einem Verzehr von 30–60g/Tag auf 1,41 anstieg[37].

Liu et al. bestätigten diese Daten und suggerierten bereits bei einer geringen, regelmäßig zugeführten Alkoholmenge eine Risikoerhöhung sowohl für prä- als auch postmenopausale Patientinnen[38]. ■

Dr. med. Sabine Grill
PD Dr. med. Anne Siobhain Quante
Univ.-Prof. Dr. med. Marion Kiechle
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde der Technischen Universität München
E-Mail: sabine.grill@tum.de

Fotos: privat

Dem Krebs davonlaufen: Je sportlicher Mutationsträgerinnen in der Jugend sind, desto geringer ist ihr späteres Erkrankungsrisiko.

BRCA 1/2-Mutationsträgerinnen sehen sich mit einem kumulativen Erkrankungsrisiko für ein Mammakarzinom von etwa 70 bis 80% konfrontiert. In Anbetracht dieser hohen Erkrankungsrisiken stellt die Prävention ein zentrales Thema im klinischen Management dar.

Präventionsstrategien beim Mammakarzinom, Teil 2

Was bringen Lifestyle-Modifikationen bei BRCA-Mutationsträgerinnen?

Dr. med. Sabine Grill, PD Dr. med. Anne Siobhain Quante, Univ.-Prof. Dr. med. Marion Kiechle, München

Inwieweit das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, bei BRCA-Mutations-Trägerinnen durch einen gesunden Lebensstil reduziert wird, lässt sich bislang nicht hinreichend beantworten. Es liegt eine gewisse Evidenz vor, dass regelmäßige körperliche Aktivität sowie ein gesundes Körpergewicht insbesondere im Jugend- und jungen Erwachsenenalter einen schützenden Einfluss auch bei BRCA-Mutationsträgerinnen aufzuweisen scheinen. Bislang ungeklärt bleibt die Frage, in welchem Umfang das Risiko tatsächlich reduziert werden kann. In diesem Kontext ist es wichtig zu verstehen, dass sich die Mechanismen, die der Prädisposition von BRCA-Mutationsträgerinnen zugrunde liegen, von denen der Allgemeinbevölkerung unterscheiden.[29] Es wird vermutet, dass Faktoren, welche die physiologische BRCA-Expression steigern und konsekutiv zu einer Normalisierung der Proteinlevel führen, den Effekt einer BRCA-Keimbahnmutation ausgleichen könnten. Erste Ergebnisse einer in vivo Studie im Tierversuch zeigen eine Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und einer Steigerung der BRCA1 mRNA-Expression auf.[30]

Prävention durch Sport

In einer ersten retrospektiven Arbeit diskutierten King et al. 2003 eine spätere Erkrankungsmanifestation bei Anlageträgerinnen, die im Jugendalter sportlich aktiv waren.[31] Pijpe et al. unterstützten diese Ergebnisse durch eine retrospektiv-prospektive Fall-Kontroll-Studie an 725 BRCA1/2-Mutationsträgerinnen, wonach mit steigendem Maß an sportlicher Betätigung, eine signifikante Risikoreduktion beobachtet werden konnte. Einen maximalen Effekt, mit einer 42%igen Risikoreduktion für Brustkrebs, erreichten Frauen die vor dem 30. Lebensjahr ca. 4 Stunden pro Woche sportlich aktiv waren (HR 0.58; 95% CI 0.35–0.94).[32]

Die Rolle des BMI

Kostopoulos et al. konnten in der bislang größten Studie zu diesem Thema, mit über 2.000 BRCA1/2-Mutationsträgerinnen, aufzeigen, dass insbesondere BRCA1-Mutationsträgerinnen, die zwischen dem 18. und 30. Lebensjahr mehr als 4,5kg an Gewicht zunahmen, ein 44% höheres Risiko hatten, an Brustkrebs zu erkranken (OR 1.44; 95% CI 1.01–2.04).[33] King et al. berichteten weiterhin, dass

Foto: Colourbox

ein Normalgewicht im Jugend- und jungen Erwachsenenalter mit einer signifikanten Verzögerung der Erkrankungsmanifestation assoziiert war.[34] Ein hoher BMI war hingegen nachweislich mit einem risikosteigernden Effekt für die Entwicklung eines postmenopausalen Mammakarzinoms bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen korreliert worden.[26]

Risikofaktor Rauchen

Nikotinkonsum gilt mittlerweile als gesichertes Karzinogen für die Entwicklung eines sporadischen Mammakarzinoms. Inwieweit diese Assoziation auch auf genetisch prädisponierte Frauen mit einer BRCA-Mutation angewendet werden kann, galt lange Zeit als unklar. Im Rahmen einer retrospektiven Analyse mit 68 BRCA1/2-Mutationsträgerinnen der LIBRE I Studie, konnte eine erhöhte Mammakarzinomprävalenz bei Raucherinnen nachgewiesen werden.[36] Dahingehend ließ sich bereits in dieser Arbeit die Hypothese einer Nikotin-getriggerten Risikoerhöhung generieren.[36]

Eine aktuelle prospektive Multizenterstudie von Kostopoulos et al. bestätigte nun diese Daten an 4.276 gesunden BRCA-Mutationsträgerinnen.[45] Demnach ergibt sich in der Gruppe der Raucherinnen (total pack-years 4,3–9,8) eine Hazard ratio von 1,33 für die Entwicklung eines Mammakarzinoms.[45] Zusammenfassend lässt sich ein möglicher Einfluss der Lebensstilfaktoren auch bei genetisch prädisponierten Frauen mit einer BRCA1/2-Mutation feststellen, jedoch fehlt die gesicherte Evidenz in Form von groß angelegten prospektiven Studien.

LIBRE-Pilotstudie

Diese Fragstellung fokussierend wurde die LIBRE-Studie (**L**ebensstil-**I**ntervention bei Frauen mit erblichem **BR**ust- und **E**ierstockkrebs und Nachweis einer BRCA-Mutation) als erste prospektiv-randomisierte Interventionsstudie für Anlageträgerinnen in Deutschland initiiert (www.bcaction.de/bcaction/libre-studie/).

Unter Anwendung eines strukturierten Lebensstil-Interventionsprogrammes soll die Hypothese verifiziert werden, dass die Erkrankungsrisiken und Mortalität durch eine Ernährungsumstellung und körperliches Training bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen reduziert werden können.

Die Pilotstudie LIBRE I konnte die Machbarkeit und Umsetzbarkeit des Lebensstilinterventionsprogrammes bereits erfolgreich an 68 Probandinnen aufzeigen.[35] Zur Erfassung und Korrelation von Risikofaktoren wurde zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine retrospektive Arbeit an 68 BRCA1/2-Mutationsträgerinnen durchgeführt.[36] Wie bereits vorab beschrieben, ergab die Analyse, dass Frauen, die in ihrer Jugend körperlich aktiv waren bzw. nicht rauchten, eine signifikant geringere Mammakarzinomprävalenz aufweisen.[36]

LIBRE II-Studie

Aktuell rekrutiert die Hauptstudie LIBRE II an 18 Zentren deutschlandweit (www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/) unter Förderung der deutschen Krebshilfe. Eine Randomisierung erfolgt im Verhältnis 1:1 in 2 Gruppen. Die Kontrollgruppe erhält Basisinformationen zur Umsetzung eines gesunden Lebensstils, während die Interventionsgruppe über einen Zeitraum von 3 Monaten an einem regelmäßigen körperlichen Training und an einer Ernährungsberatung teilnimmt. Im Folgenden werden die Abstände der gemeinsamen Treffen prolongiert. Mittels Telefonkontakten soll die Lebensstiländerung verfestigt und die Aufrechterhaltung der körperlichen Fitness auch weiterhin unterstützt werden.

Dr. med. Sabine Grill
Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde
Technische Universität
München

PD Dr. med.
Anne Siobhain Quante
Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde
Technische Universität
München

Univ.-Prof. Dr. med.
Marion Kiechle
Leiterin der Klinik und
Poliklinik für Frauenheilkunde
Technische Universität
München

Conclusio: Die aktuelle Datenlage bietet bereits zum jetzigen Zeitpunkt eine gesicherte Evidenz, dass die Risiken, an einem sporadischen Brustkrebs zu erkranken, durch körperliche Aktivität sowie die Aufrechterhaltung eines gesunden Körpergewichtes beeinflusst werden können. Zu welchem Ausmaß diese These auch auf genetisch prädisponierte BRCA1/2-Mutationsträgerinnen übertragbar ist, kann derzeit noch nicht ausreichend beantwortet werden. Dazu wird die laufende LIBRE-Studie Antworten liefern. Das ultimative Ziel liegt in der Etablierung von evidenzbasierten Empfehlungen, um diesen Hochrisiko-Patientinnen, neben den prophylaktischen Operationen, weitere sichere und effektive, jedoch weniger radikale Strategien zur Prävention offerieren zu können. ■

Dr. med. Sabine Grill
PD Dr. med. Anne Siobhain Quante
Univ.-Prof. Dr. med. Marion Kiechle
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde der Technischen Universität München
E-Mail: sabine.grill@tum.de

Fotos: privat

Literaturliste zum Beitrag „Präventionsstrategien beim Mammakarzinom: Was bringen Lifestyle-Modifikationen?“

1 Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. Lancet Oncol. 2017;18(8):e457-e71.

2 Morimoto LM1, White E, Chen Z, McTiernan A. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women‘s Health Initiative (United States).Cancer Causes Control. 2002 Oct;13(8):741-51.

3 Bjørge T, Lukanova A, Engeland A. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Jul;19(7):1737-45. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0230.

4 Neuhouser ML, Aragaki AK, Anderson GL et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women‘s Health Initiative Randomized Clinical Trials. JAMA Oncol. 2015 Aug;1(5):611-21. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1546.

5 Potischman N, Swanson CA, Siiteri P, Hoover RN: Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. Journal of the National Cancer Institute 1996, 88(11):756-758.

6 van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L et al: Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. American journal of epidemiology 2000, 152(6):514-527.

7 Pierobon M, Frankenfeld CL: Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. Breast cancer research and treatment 2013, 137(1):307-314.

8 Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, Gaudet M, Schmidt MK, Broeks A, Cox A et al: Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. Journal of the National Cancer Institute 2011, 103(3):250-263.

9 Agresti R, Meneghini E, Baili P, Minicozzi P, Turco A, Cavallo I, Funaro F, Amash H, Berrino F, Tagliabue E et al: Association of adiposity, dysmetabolisms, and inflammation with aggressive breast cancer subtypes: a cross-sectional study. Breast cancer research and treatment 2016, 157(1):179-189.

10 Ligibel JA, Strickler HD: Obesity and its impact on breast cancer: tumor incidence, recurrence, survival, and possible interventions. American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO American Society of Clinical Oncology Meeting 2013:52-59.

11 Jiralerspong S, Goodwin PJ. Obesity and Breast Cancer Prognosis: Evidence, Challenges, and Opportunities. J Clin Oncol. 2016 Dec 10;34(35): 4203-4216. Epub 2016 Nov 7.

12 Howe LR, Subbaramaiah K, Hudis CA, Dannenberg AJ: Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer. Clin Cancer Res 2013, 19(22):6074-6083.

13 Gunter MJ, Wang T, Cushman M, Xue X, Wassertheil-Smoller S, Strickler HD, Rohan TE, Manson JE, McTiernan A, Kaplan RC et al: Circulating Adipokines and Inflammatory Markers and Postmenopausal Breast Cancer Risk. Journal of the National Cancer Institute 2015, 107(9).

14 Schmidt S, Monk JM, Robinson LE, Mourtzakis M. The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: potential effects of exercise. Obes Rev. 2015 Jun; 16(6): 473–487, doi: [10.1111/obr.12281]

15 Frisch RE, Wyshak G, Albright NL, Albright TE, Schiff I, Jones KP, Witschi J, Shiang E, Koff E, Marguglio M: Lower prevalence of breast cancer and cancers of the reproductive system among former college athletes compared to non-athletes. Br J Cancer 1985, 52(6):885-891.

16 Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M: Physical activity and the risk of breast cancer. N Engl J Med 1997, 336(18):1269-1275.
17 Dallal et al., Arch Int Med 2007

18 Friedenreich CM: Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer 2011, 188:125-139.

19 Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, Autier P: Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 2016, 52:138-154.

20 Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Jr., Montoye HJ, Sallis JF, Paffenbarger RS, Jr.: Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. Medicine and science in sports and exercise 1993, 25(1):71-80.

21 Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA: Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. JAMA : the journal of the American Medical Association 2005, 293(20):2479-2486.

22 Irwin ML, McTiernan A, Manson JE, Thomson CA, Sternfeld B, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Craft L, Lane D, Martin LW et al: Physical activity and survival in postmenopausal women with breast cancer: results from the women‘s health initiative. Cancer prevention research (Philadelphia, Pa) 2011, 4(4):522-529.

23 Buckland G, Travier N, Cottet V et al. Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. Int J Cancer 2013; 132: 2918-2927

24 Toledo et al.: Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial. Jama Inter Med 2015 Nov;175(11):1752-60. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.4838.

24. King MC, Marks JH, Mandell JB: Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science (New York, NY) 2003, 302(5645):643-646.

25. Pijpe A, Manders P, Brohet RM, Collee JM, Verhoef S, Vasen HF, Hoogerbrugge N, van Asperen CJ, Dommering C, Ausems MG et al: Physical activity and the risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. Breast cancer research and treatment 2010, 120(1):235-244.

26. Manders P, Pijpe A, Hooning MJ, Kluijt I, Vasen HF, Hoogerbrugge N, van Asperen CJ, Meijers-Heijboer H, Ausems MG, van Os TA et al: Body weight and risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. Breast cancer research and treatment 2011, 126(1):193-202.

27. Kiechle M, Engel C, Berling A, Hebestreit K, Bischoff S, Dukatz R, Gerber WD, Siniatchkin M, Pfeifer K, Grill S et al: Lifestyle intervention in BRCA1/2 mutation carriers: study protocol for a prospective, randomized, controlled clinical feasibility trial (LIBRE-1 study). Pilot and feasibility studies 2016, 2:74.

28. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, Garber JE, Neuhausen SL, Matloff E, Eeles R et al: Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA : the journal of the American Medical Association 2010, 304(9):967-975.

29 Salmena L, Narod S (2012) BRCA1 haploinsufficiency: consequences for breast cancer. Womens Health (Lond Engl) 8(2):127–129. doi:10.2217/whe.12.2

30 Wang M, Yu B, Westerlind K, Strange R, Khan G, Patil D,Boeneman K, Hilakivi-Clarke L (2009) Prepubertal physical activity up-regulates estrogen receptor beta, BRCA1 and p53 mRNA expression in the rat mammary gland. Breast Cancer ResTreat 115(1):213–220. doi:10.1007/s10549-008-0062-x

31 King MC, Marks JH, Mandell JB: Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science (New York, NY) 2003, 302(5645):643-646.

32 Pijpe A, Manders P, Brohet RM, Collee JM, Verhoef S, Vasen HF, Hoogerbrugge N, van Asperen CJ, Dommering C, Ausems MG, Aalfs CM, Gomez-Garcia EB, Hebon Van't Veer LJ, van Leeuwen FE, Rookus MA (2010) Physical activity and the risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat 120(1):235–244. doi:10.1007/s10549-009-0476-0

33 Kotsopoulos J, Olopado OI, Ghadirian P, Lubinski J, Lynch HT,Isaacs C, Weber B, Kim-Sing C, Ainsworth P, Foulkes WD, Eisen A, Sun P, Narod SA (2005) Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.Breast Cancer Res 7(5):R833–R843. doi:10.1186/bcr1293

34 King MC, Marks JH, Mandell JB (2003) Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science 302(5645):643–646. doi:10.1126/science.1088759

35 Kiechle M, Engel C, Berling A, Hebestreit K, Bischoff S, Dukatz R, Gerber WD, Siniatchkin M, Pfeifer K, Grill S et al: Lifestyle intervention in BRCA1/2 mutation carriers: study protocol for a prospective, randomized, controlled clinical feasibility trial (LIBRE-1 study). Pilot and feasibility studies 2016, 2:74.

36 Grill S, Yahiaoui-Doktor M, Dukatz R, Lammert J, Ullrich M, Engel C, Pfeifer K et al.Smoking and physical inactivity increase cancer prevalence in BRCA-1 and BRCA-2 mutation carriers: results from a retrospective observational analysis. Arch Gynecol Obstet. 2017 Dec;296(6):1135-1144. doi: 10.1007/s00404-017-4546-y. Epub 2017 Oct 3.

37 Smith-Warner SA, Spiegelmann D, Yaun SS et al. Alcohol amd breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. JAMA 1998; 279.535-540

38 Liu Y, Ngyen N, Colditz G. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. Women Health 2015; 11:65-77

39 Chelsea Catsburg, Anthony B. Miller, Thomas E. Rohan (2014) "Active cigarette smoking and risk of breast cancer". Int J Cancer 2014.

40 Reynolds P. (2013) "Smoking and breast cancer". J Mammary Gland BiolNeoplasia

41 Glantz SA, Johnson KC (2014). "The surgeon general report on smoking and health 50 years later: breast cancer and the cost of increasing caution". Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.

42 Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J et al.. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2013 Apr 17;105(8):515-25.

43 Bjerkaas E, Parajuli R, Weiderpass E et al.. Smoking duration before first childbirth: an emerging risk factor for breast cancer? Results from 302,865 Norwegian women. Cancer Causes Control. 2013 Jul;24(7):1347-56.

44 Dossus L, Boutron-Ruault MC, Kaaks R et al.. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. Int J Cancer. 2014 Apr 15;134(8):1871-88.

45 Ko KP, Kim SJ, Huzarski T, Kotsopoulos J et al. The association between smoking and cancer incidence in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Int J Cancer. 2018 Jun 1;142(11):2263-2272. doi: 10.1002/ijc.31257. Epub 2018 Jan 25.