

Aus der Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und
Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Leiterin: Prof. Dr. sc. hum. Christel Weiß)

Ätiologische Faktoren und Präventionsmaßnahmen bei Brustkrebs –
ein europäischer Vergleich zwischen den Mitgliedsstaaten der EU

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Marie-Christin Winkler
aus
Sonneberg

2024

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referentin: Prof. Dr. sc. hum. Christel Weiß

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
------------------------------------	-----------

1 EINLEITUNG	1
---------------------------	----------

1.1	Mammakarzinom – Überblick	1
1.2	Pathogenese und Ätiologie.....	5
1.3	Diagnose und Behandlung	8
1.4	Epidemiologie und Ökonomie	10
1.5	Prävention	10
1.6	Stand der Forschung.....	12
1.7	Fragestellung und Zielsetzung	13

2 MATERIAL UND METHODEN	15
--------------------------------------	-----------

2.1	Übersicht Methodik der Promotion	15
2.2	Datenrekrutierung.....	16
2.3	Literaturrecherche	18
2.4	Altersstandardisierung	18
2.5	Korrelationsanalysen	19
2.6	Multiple Regressionsanalysen	20
2.7	Clusteranalyse	21
2.8	Einfaktorielle Varianzanalysen	22
2.9	Vergleich von Präventionsmaßnahmen und t-Test	23

3 ERGEBNISSE	26
---------------------------	-----------

3.1	Zweifaktorielle Varianzanalyse	26
3.2	Mortalitätsrangliste.....	27
3.3	Korrelationsanalysen	28
3.4	Multiple Regressionsanalysen	30

3.5	Clusteranalyse	31
3.6	Einfaktorielle Varianzanalyse zum Vergleich der Länder.....	32
3.7	Vergleich von Präventionsmaßnahmen.....	35
3.7.1	Einfaktorielle Varianzanalyse zum Einführungsjahrzehnt des Screenings	35
3.7.2	t-Test zum Vergleich des Finanzierungsmodells.....	36
3.7.3	t-Test zum Vergleich der aktiven Nachverfolgung positiver Screening-Ergebnisse.....	36
3.8	Zusammenfassende Darstellung.....	37
4	DISKUSSION	38
4.1	Datenqualität.....	38
4.2	Angewandte statistische Methoden	38
4.2.1	Zweifaktorielle Varianzanalyse.....	38
4.2.2	Korrelationsanalysen	39
4.2.3	Multiple Regressionsanalysen	39
4.2.4	Clusteranalyse	40
4.2.5	Einfaktorielle Varianzanalyse	41
4.2.6	Analysen zum Vergleich von Präventionsmaßnahmen	42
4.3	Einflussfaktoren auf Inzidenz, Mortalität und Prävention	43
4.3.1	Länderspezifische Faktoren	44
4.3.2	Sozioökonomische Faktoren.....	50
4.3.3	Gesundheitsfaktoren.....	52
5	ZUSAMMENFASSUNG	55
6	ANHANG.....	57
7	LITERATURVERZEICHNIS	58
8	LEBENS LAUF	71

9 DANKSAGUNG	72
---------------------------	-----------

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	Prozent
Abb.	Abbildung
adj.	adjustiert
AICR	American Institute for Cancer Research
aMR	adjusted mortality rate (bereinigte Sterblichkeitsrate)
ANOVA	analysis of variance (Varianzanalyse)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	Breast Cancer (Brustkrebs) Gen (1 und 2)
c-Myc	Protoonkogen
CHEK2	Checkpoint Kinase 2
cm	Zentimeter [Maßeinheit]
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CSC	cancer stem cells (Tumorstammzellen)
DMC1	Meiot-Rekombinationsprotein
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Dr.	Doktor
et al.	et alii (und andere)
EBCN	European breast cancer network
EC	Europäische Kommission
ECIBC	European Commission Initiative on Breast Cancer
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ER+	Östrogenrezeptor positiv
ER-	Östrogenrezeptor negativ
EU	Europäische Union
EUREF	European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services
EUROCARE-5	European Cancer Registry
Eurostat	Statistisches Amt der Europäischen Union
EUSOMA	European Society of Breast Cancer Specialists
exkl.	exklusiv(e)
g	Gramm [Mengeneinheit]
GDG	guideline development group
HER	human epidermal growth factor
HERA	Herceptin Adjuvant
HFA	European Health for All
HR+	Hormonrezeptor positiv
HR-	Hormonrezeptor negativ
hum.	Humanwissenschaften
IBC	Inflammatorisches Mammakarzinom
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
inkl.	inklusive(e)
kg	Kilogramm [Mengeneinheit]

KI	Konfidenzintervall
m	Meter
m ²	Quadratmeter [Maßeinheit]
max	maximum
med	Median
med.	Medicinae (Medizin)
min	minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
mTORC	mechanistic target of rapamycin
p-Wert	Überschreitungswahrscheinlichkeit/ Signifikanzwert
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PgR+	Progesteronrezeptor positiv
PgR-	Progesteronrezeptor negativ
PPP	purchasing power parity (deutsch: Kaufkraftparität)
Prof.	Professor
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
Pubmed	Public Medicine
R ²	Determinationskoeffizient
RAD51	DNA-bindendes Protein
RANK	Receptor Activator of nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells (Protein der Tumornekrosefaktoren)
RR	relatives Risiko
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
S3-Leitlinien	Leitlinie mit Durchlauf aller Elemente einer systematischen Entwicklung
sc.	scientiae
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
t-Test	Hypothesentest mit t-verteilter Testprüfgröße
TNBC	Triple-negativer Brustkrebs
US\$	United States Dollar (amerikanischer Dollar) [Währungseinheit]
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
Vitamin D	Calciferol
Vitamin B12	Cobalamin
WCRF	World Cancer Research Fund International
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel

1 EINLEITUNG

1.1 Mammakarzinom – Überblick

Brustkrebs ist weltweit die häufigste Krebserkrankung- und Todesursache bei Frauen (Zielonke et al., 2021). Im Jahr 2018 wurden insgesamt 2.088.849 neue Fälle diagnostiziert, 626.679 Menschen starben im gleichen Jahr an Brustkrebs (Bray et al., 2018).

Die Inzidenz hingegen ist geografisch nicht homogen verteilt, sondern es gibt große Unterschiede: In Zentral- und Ostasien, sowie in Afrika liegt die Zahl bei etwa 27 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern im Jahr. In Australien, Nordamerika und Westeuropa hingegen werden ungefähr 86 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr verzeichnet (Sancho-Garnier and Colonna, 2019). Nicht nur in Bezug auf die Inzidenz gibt es weltweit große Unterschiede, auch die Mortalität unterscheidet sich stark zwischen den Ländern. Im Jahr 2012 war die höchste Sterblichkeit in West- und Nordafrika zu verzeichnen, die niedrigsten Mortalitätsraten fanden sich in Zentralamerika und Ostasien. Am ungünstigsten ist das Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz in Teilen Afrikas, Süd- und Zentralasiens, am günstigsten ist das Verhältnis in Nordamerika, Australien/ Neuseeland und in Nord- und Südeuropa (DeSantis et al., 2015).

Obwohl Brustkrebs einst als Erkrankung der westlichen Frauen angesehen wurde, sind über die Hälfte der Neuerkrankungen (52%) und 62% der Todesfälle mittlerweile in den Entwicklungsländern zu finden (Torre et al., 2015). Diese Zahlen zeigen, dass es weltweit Unterschiede bezüglich Risikofaktoren, aber auch in der Verfügbarkeit von Früherkennung und effektiver Therapie gibt (DeSantis et al., 2015).

Weltweit erfolgt die Klassifizierung von Krankheiten und Diagnosen nach dem von der WHO herausgegebenen ICD-System („International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“) (Park et al., 2019). Die aktuell gültige Version ist die ICD-10, in Deutschland wird die ICD-10 GM (german modification) verwendet. Unter dem Code C50.-x wird Brustkrebs im Kapitel II der ICD-10 aufgeführt (World Health Organization, 2011). Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Erkrankung und Mortalität an Brustkrebs unter den ICD-10 Codes C50.-x (International statistical classification of diseases and related health problems, 2011).

C50.-	Bösartige Neubildung der Brustdrüse Inkl.: Bindegewebe der Brustdrüse Exkl.: Haut der Brustdrüse (C43.5) (C44.5)
C50.0	Brustwarze und Warzenhof
C50.1	Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse
C50.2	Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse
C50.3	Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse
C50.4	Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C50.5	Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C50.6	Recessus axillaris der Brustdrüse
C50.8	Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend
C50.9	Brustdrüse, nicht näher bezeichnet

Obwohl Brustkrebs überwiegend Frauen betrifft, gehört es dennoch zu den häufigsten Krebserkrankungen und Krebstodesursachen weltweit (siehe Abb. 1).

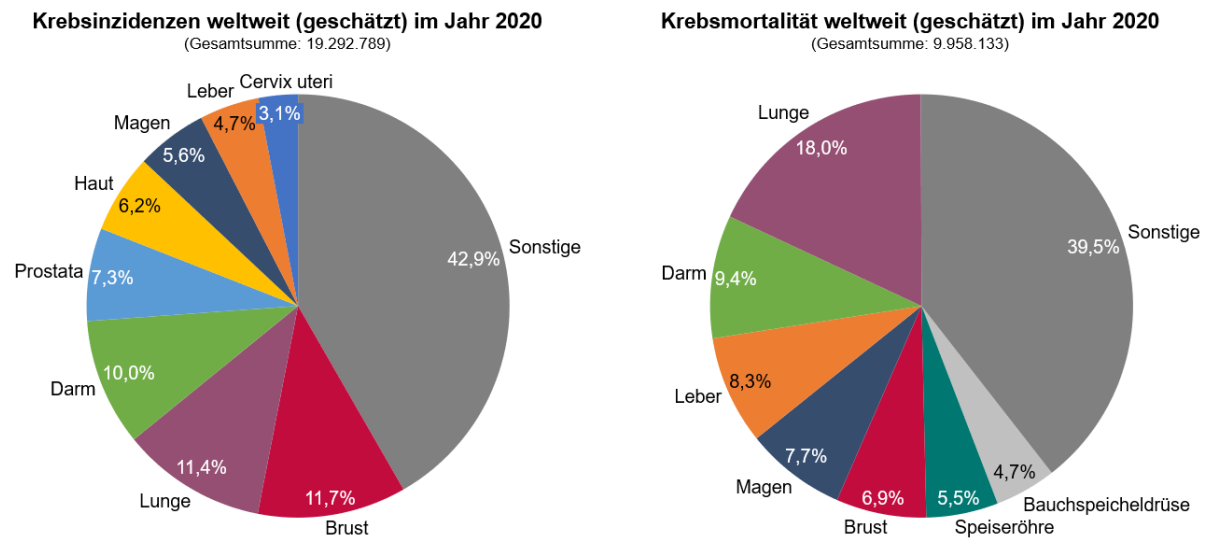


Abb. 1: Vergleich der weltweiten Krebsinzidenz- und Mortalitätsraten im Jahr 2020 (International Agency for Research on Cancer, 2022a)

Auch in Europa ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung und war lange die häufigste Krebstodesursache bei Frauen (Bray et al., 2018). Mittlerweile ist in Europa bei stetig sinkender Brustkrebs-Mortalität die Sterblichkeit an Lungenkrebs höher (Carioli et al., 2017; Dafni et al., 2019). Die Inzidenz in den Ländern der EU beträgt 29,2% aller Krebsfälle bei Frauen. In der EU war Brustkrebs 2015 für 3,6% aller weiblichen Todesfälle verantwortlich und im Jahr 2018 traten Schätzungen zufolge 404.920 neue Brustkrebsfälle auf (Dafni et al., 2019).

Trotz steigender Anzahl an Neuerkrankungen in Europa, sank die Brustkrebs-Sterblichkeit im Verlauf der letzten Jahrzehnte. Im Jahr 2002 starben noch 17,9/100.000 Frauen an Brustkrebs, 2002 waren es 15,2/100.000 Frauen und im Jahr 2020 Schätzungen zufolge nur noch 13,4/100.000 Frauen (Levi et al., 2005; Carioli et al., 2017; Dafni et al., 2019; Wojtyla et al., 2021). Der Rückgang der Sterblichkeit wurde in Nordeuropa früher und signifikanter verzeichnet (Carioli et al., 2017). Mittlerweile gleichen sich die Mortalitätsraten in Europa generell an und steigen eher in Zentral- und Osteuropa, wo sie in der Vergangenheit niedriger waren (Wojtyla et al., 2021). In Abb. 2 sind die Unterschiede in der Brustkrebs-Mortalität innerhalb Europas sichtbar.

Auch wenn sich diese Unterschiede in den letzten Jahren immer weiter verringerten, sind sie dennoch vorhanden (Carioli et al., 2017; Wojtyla et al., 2021). Für 2025 wird prognostiziert, dass die Brustkrebs-Sterblichkeit innerhalb Europas relativ einheitlich sein wird (Wojtyla et al., 2021).

In Deutschland stieg die Brustkrebsinzidenz bis zum Ende der 1980er-Jahre an und ging erst in den letzten Jahren deutlich zurück. Seit 1990 sind die Sterblichkeitsraten rückläufig (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021).

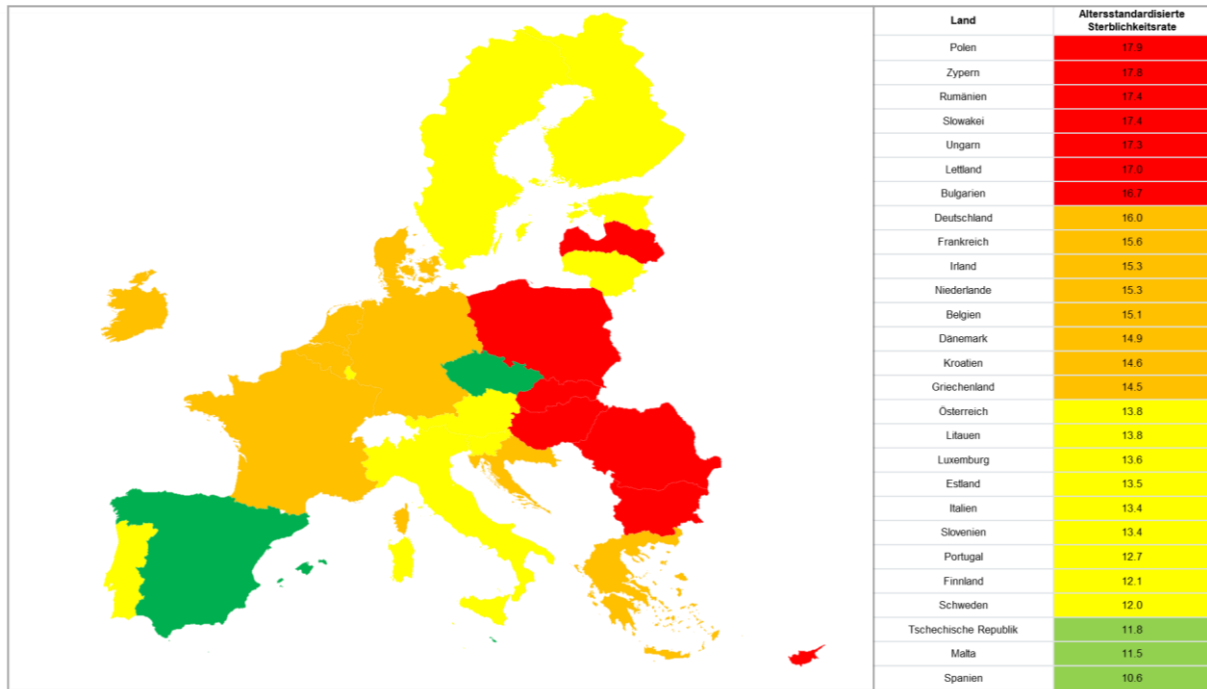


Abb. 2: Europäische Brustkrebs-Mortalität altersstandardisiert im Jahr 2020
(EUROPA DONNA - The European Breast Cancer Coalition, 2021)

In Deutschland ist Brustkrebs, wie in den anderen Ländern Europas, die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes sind im Jahr 2019 insgesamt 18.519 Frauen in Deutschland an Brustkrebs gestorben. Damit ist es in diesem Jahr für Frauen die vierthäufigste Todesursache und die häufigste Krebstodesursache gewesen. Im Jahr 2020 ist Brustkrebs nach Covid-19 auf Rang fünf in der weiblichen Mortalitätsstatistik gerückt (siehe Abb. 3).

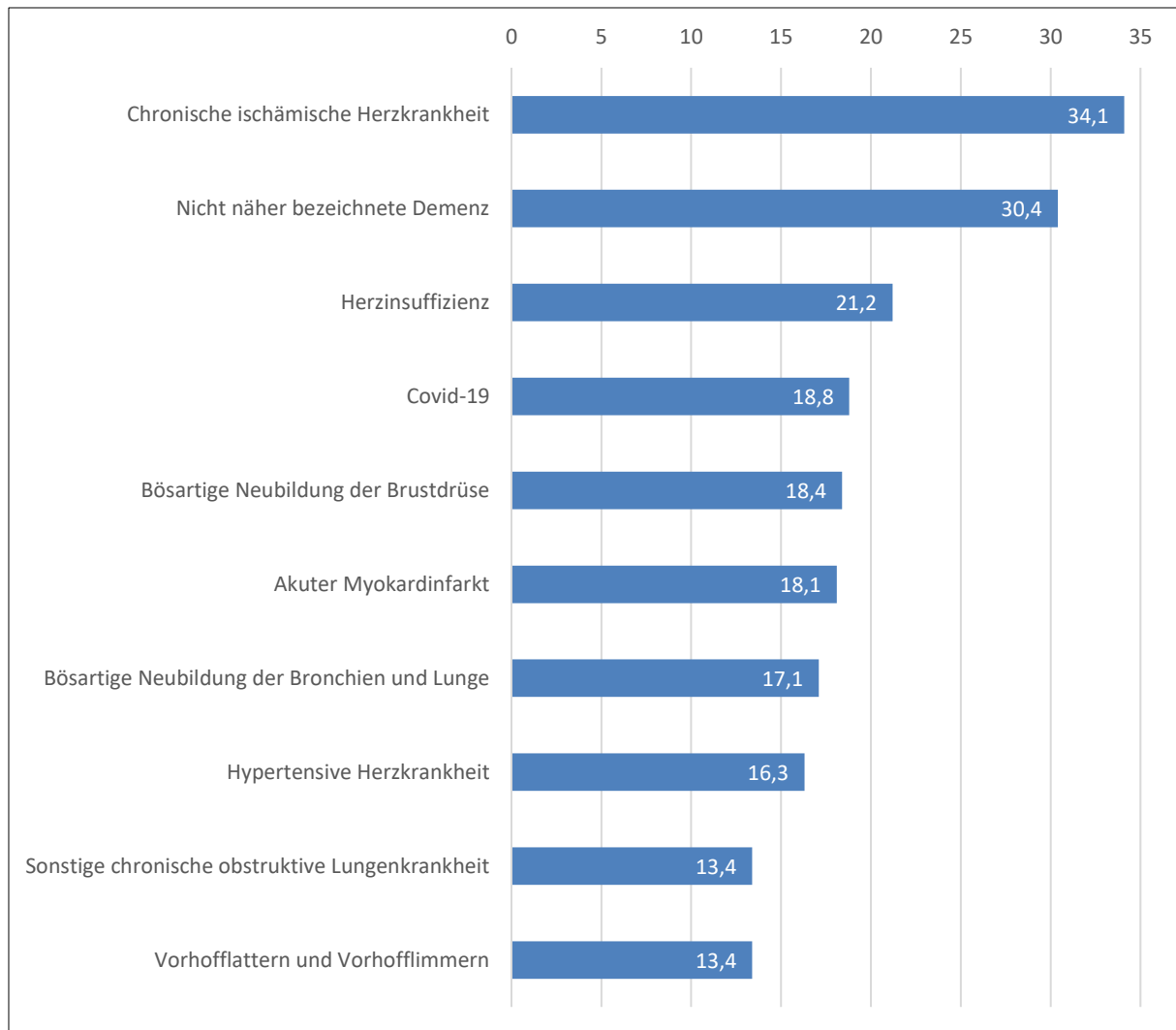


Abb. 3: Häufigste weibliche Todesursachen in Deutschland 2020 in Tausend (Statistisches Bundesamt, 2022).

Brustkrebs betrifft, anders als die meisten anderen Krebserkrankungen, auch junge Frauen. In Deutschland sind 30% der Frauen bei Diagnosestellung unter 55 Jahren (Tiemann and Mohokum, 2021). In den meisten Fällen sind dennoch Patientinnen mittleren oder hohen Alters betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren, schon ab 45 Jahren steigt das Risiko an Brustkrebs zu erkranken stetig an (Petru et al., 2014). Auch Männer können an Brustkrebs erkranken. Etwa ein Prozent aller neu diagnostizierten Fälle betreffen das männliche Geschlecht. Im Jahr 2014 gab es ungefähr 650 Brustkrebs-Neuerkrankungen bei Männern in Deutschland (Tiemann and Mohokum, 2021).

Die Entstehung von Brustkrebs ist ein Prozess aus zahlreichen Schritten der viele Zelltypen betrifft (Sun et al., 2017). Es gibt eine Vielzahl an Risikofaktoren, wie zum Beispiel das Geschlecht, das Alter, Östrogen, Familienanamnese, Genmutationen und ein ungesunder Lebensstil, die das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, erhöhen (Majeed et al., 2014). Brustkrebs metastasiert in andere Organe, wie zum Beispiel die Knochen, Leber, Lunge und das Gehirn. Bereits sechs Prozent der Patientinnen haben bei Diagnosestellung Fernmetastasen (Jansen et al., 2020). Eine metastasierte Brustkrebserkrankung geht mit einer deutlich schlechteren Prognose einher. Das

altersstandardisierte relative Fünf-Jahres-Überleben für Frauen mit primär-metastasiertem Brustkrebs lag in den Jahren 2015/2016 bei 28 Prozent (Jansen et al., 2020).

Das wichtigste Mittel, die Prognose deutlich zu verbessern und die Sterblichkeit zu minimieren, ist somit die Früherkennung (Sun et al., 2017). Die Mammographie ist das Mittel zur Früherkennung, das am weitesten verbreitet ist und für das nachgewiesen werden konnte, dass es die Sterblichkeit signifikant reduziert (Kuhl et al., 2005). In Europa werden durch das Mammographie-Screening bei 1000 gesunden Frauen zwischen 50 und 69 Jahren ungefähr acht Leben gerettet (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021).

In den letzten zehn Jahren wurden auch andere Früherkennungsmethoden, wie zum Beispiel das MRT (Magnetresonanztomographie), welches sensitiver ist als die Mammographie, untersucht (Drukteinis et al., 2013). Für keine der anderen bildgebenden Untersuchungen (MRT, Sonographie, Tomosynthese und weitere) gibt es ausreichend Evidenz für eine Reduktion der Brustkrebs-Mortalität (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021).

Eine frühe Diagnose ist eines der besten Mittel, um die Sterblichkeit zu minimieren. So liegt in einigen entwickelten Ländern der Welt das Fünf-Jahres-Überleben von Brustkrebspatientinnen bei über 80%, bedingt durch die frühe Diagnose. In den letzten zehn Jahren wurden große Fortschritte, sowohl im Verständnis der Erkrankung als auch in der Entwicklung von Präventionsmaßnahmen erzielt (Sun et al., 2017). In Europa liegt das Fünf-Jahres-Überleben von Frauen mit Brustkrebs bei 82%. Die Spannweite reicht von 74% in Osteuropa bis 85% in Nordeuropa (Sant et al., 2015). Der Rückgang der Mortalität ist neben den Fortschritten bei der Prävention und Diagnostik auch auf die Verbesserung der Therapiemöglichkeiten zurückzuführen (Baumann and Zopf, 2012). Grundsätzlich lässt sich ein Mammarkarzinom operativ, mit Strahlentherapie oder medikamentös mit Chemotherapie, antihormoneller oder antiproliferativer Therapie behandeln. Außerdem kann auch eine knochenschützende Therapie die Heilungsprognose verbessern (Schütz and Sohn, 2018).

1.2 Pathogenese und Ätiologie

Der Ausgangspunkt eines Mammarkarzinoms ist meist eine duktale Hyperproliferation, die sich im Verlauf und unter Einfluss von verschiedenen karzinogenen Faktoren zu einer Krebserkrankung entwickelt (Sun et al., 2017). Hierbei spielen Makrophagen eine Rolle, welche eine mutagene Entzündungsreaktion hervorrufen, die Angiogenese, Migration und Invasion von Tumorzellen unterstützen, sowie deren Mechanismen, sich vor dem körpereigenen Immunsystem zu schützen (Qian and Pollard, 2010; Dumars et al., 2016). Im Metastasierungsprozess bereiten Makrophagen das Zielgewebe auf die Tumorzellen vor. Eine weitere spezielle Makrophagen-Untergruppe begünstigt die Extravasation, das Überleben und das Wachstum der Tumorzellen (Qian and Pollard, 2010). Zwischen normalen Zellen und Tumorzellen wurden Unterschiede in der DANN-Methylierung beobachtet, die darauf hinweisen, dass epigenetische Veränderungen die Tumorzellen bei deren Ausbreitung unterstützen (Polyak, 2007). Zudem wurden unter anderem in Brustkrebszellen sogenannte Tumorstammzellen (cancer stem cells, CSC) nachgewiesen, die sich aus Stammzellen oder Progenitorzellen im Normalgewebe entwickeln. Diese Tumorstammzellen haben viele Eigenschaften, die den Tumorzellen bei der Vermehrung helfen: diese sind zum Beispiel die Fähigkeit der Selbsterneuerung, eine hohe Proliferationskapazität, ein hohes Differenzierungs-

potential, Resistenz gegenüber Apoptose-Stimuli, Zytostatika und Radiotherapie (Baumann et al., 2008; Smalley et al., 2013; Zhang et al., 2017). Neue Therapieansätze könnten darauf abzielen, die Brustkrebsstammzellen direkt zu beseitigen. Hierzu werden aber noch weitere Untersuchungen benötigt, um die genauen Mechanismen der Brustkrebsstammzellen zu verstehen (Sun et al., 2017).

Brustkrebs ist eine sehr heterogene Erkrankung (Tiemann and Mohokum, 2021). In zwei Dritteln der Fälle spielt der Einfluss von Hormonen eine wesentliche Rolle bei der Ausbreitung (Gompel, 2019). In der überwiegenden Anzahl der Erkrankungsfälle tritt eine sporadische, das heißt zufällige und nicht vererbte Veränderung in den Genen auf, die die Krankheit auslöst (Tiemann and Mohokum, 2021). Bei ungefähr 30% der erkrankten Frauen besteht eine familiäre Belastung mit Brustkrebs (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021). Dies kann ein Hinweis auf eine vererbte genetische Ursache sein. Dennoch lassen sich in nur 5-10% aller Brustkrebsfälle Mutationen in Brustkrebsgenen, wie z.B. BRCA1 und BRCA2 nachweisen. Weitere Gene, für die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs zu erkranken nachgewiesen werden konnten, sind beispielsweise CHEK2, PALB2 und RAD51C (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021). Der Erkrankungszeitpunkt liegt für Frauen mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation rund 20 Jahre früher als für Frauen ohne familiäres Risiko. Für Frauen mit BRCA1- oder BRCA2-Mutation besteht lebenslang ein Risiko von durchschnittlich 60% an einem Mammakarzinom zu erkranken (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021). Die Vererbung der BRCA1- oder BRCA2-Mutation folgt einem autosomal dominanten Erbgang. Um Träger oder Trägerin zu sein, reicht also ein erkranktes Allel aus und sowohl Mutter als auch Vater können Überträger sein (Sun et al., 2017).

BRCA1 und BRCA2 sind Anti-Onkogene, die sich auf Chromosom 17q21 und 13q12 befinden. Beide kodieren Tumorsuppressor-Proteine, die beschädigte DNA in vielen Zellen reparieren (Sun et al., 2017). BRCA1 ist in alle Phasen des Zellzyklus involviert, eine Mutation führt zur Dysregulation des Zellzyklus, abnormaler Zentrosom Verdopplung, genetischer Instabilität und Apoptose (Deng, 2006; Dine and Deng, 2013). BRCA2 kodiert für Proteine, die DNA-Doppelstrangbrüche reparieren, indem es mit RAD51 und DMC1 interagiert (Sánchez et al., 2017). Trägerinnen einer BRCA2-Mutation neigen eher zu hochgradig invasiv duktalem Karzinomen mit einem luminalen Phänotyp (Bane et al., 2007). Neu erforschte Brustkrebsgene sind z.B. RAD51C, CHEK2 und PALB2. CHEK2 geht mit einem moderaten Brustkrebsrisiko einher, PALB2 hat ein ähnlich hohes Risiko wie BRCA1 und BRCA2 (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021).

In der Entstehung von Brustkrebs spielen Hormone wie Östrogen oder Progesteron eine wichtige Rolle, da sie das Wachstum von Brusttumorzellen beeinflussen. Die Hormone docken an Oberflächenrezeptoren der Zelle an, die das Wachstumssignal an das Zellinnere weiterleiten (Tiemann and Mohokum, 2021). Die HR+ (Hormonrezeptor positiven) Mammakarzinome machen ca. 75-80% aller Mammakarzinome aus und sind entweder ER+ (Östrogenrezeptor positiv), PgR+ (Progesteronrezeptor positiv) oder beides. In aller Regel ist die Prognose deutlich besser als bei HR- (Hormonrezeptor negativen) Karzinomen (Tiemann and Mohokum, 2021). Die Bewertung als ER-positiv oder PgR-positiv erfordert mindestens ein Prozent der positiven Tumorzellkerne (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021).

Ein weiteres Oberflächenmerkmal auf Brustkrebs Tumorzellen ist der HER2-Rezeptor (human epidermal growth factor receptor 2). Er befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 17 (17q12). Die Expression des HER2 Gens wird hauptsächlich durch Gen-Amplifikation aktiviert. Das HER2-Protein ist ein epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR), der zur Gruppe der Tyrosinkinasen gehört und mit anderen Liganden gebundenen Rezeptoren wie HER3 und HER4 Heterodimere bildet, um Signalwege zu aktivieren (Harbeck and Gnant, 2017). Eine Überexpression von HER2, die in 20% der Primärtumoren der Brust nachweisbar ist, verursacht eine Erhöhung der Krebsstammzellen durch die Signalwege PTEN/Akt/mTORC1 und weist auf eine schlechtere Prognose hin (Davis et al., 2014).

Eine besonders schlechte Prognose besteht bei Tumoren, bei denen keines der drei Oberflächenmerkmale (ER+, PgR+, HER2) vorhanden ist. Man spricht hier vom Tripel negativen Mammakarzinom (TNBC), welches ungefähr 10-15% aller neu diagnostizierten Erkrankungen ausmacht. Die schlechte Prognose liegt auch an den schlechten Therapiemöglichkeiten (Liedtke, 2017).

Ein weiteres relevantes Gen für die Entstehung von Brustkrebs ist EGFR. Es befindet sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 7 (7p12). Das EGFR-Protein gehört ebenfalls zur Familie der Tyrosinkinasen. Eine Überexpression findet sich in mehr als 30% der inflammatorischen Mammakarzinome (IBC). Das inflammatorische Mammakarzinom, welches durch ein schnelles und aggressives subepidermales Wachstum gekennzeichnet ist, macht etwa 1-2% aller Mammakarzinome aus. EGFR-positive inflammatorische Mammakarzinome haben eine schlechtere Prognose als EGFR-negative Tumore (Alanazi and Khan, 2016; Sun et al., 2017). Mehr als die Hälfte der TNBC haben ebenfalls eine EGFR-Überexpression (Kim et al., 2017). Mit dem EGFR/HER2-Inhibitor Lapatinib ist bereits ein zielgerichtetes Medikament zur Therapie von fortgeschrittenem oder metastasiertem, HER2-positivem Brustkrebs im Einsatz (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021).

Ebenfalls in Verbindung mit der Entstehung von Brustkrebs steht das Gen c-Myc. Es befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 8 (8q24) und kodiert für das Myc-Protein. Das Myc-Protein ist ein Transkriptionsfaktor. 15% aller vorhandenen Gene werden durch das Myc-Protein reguliert. Einige Gene, die durch dieses Protein reguliert werden, spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung und Verbreitung von Brustkrebs. Eine Überexpression von c-Myc ist vor Allem in den hochgradig invasiven Stadien des Mammakarzinoms zu beobachten (Chen and Olopade, 2008; Jung et al., 2017).

Einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs ist das Alter. Im Jahr 2016 gehörten 99,3% bzw. 71,2% aller brustkrebs-assoziierten Todesfälle zur Altersgruppe über 40 bzw. über 60 Jahre (Siegel et al., 2017). Auch deshalb kommt der Früherkennung durch das Mammographie-Screening eine besondere Bedeutung zu.

Bei der Entstehung von Brustkrebs spielen auch Umweltfaktoren eine Rolle. Studien an Frauen aus Ländern mit geringer Brustkrebsinzidenz, die in Länder mit hoher Inzidenz auswanderten, zeigen, dass das Risiko an Brustkrebs zu erkranken sich innerhalb von zwei Generationen an das neue Land anpasste (Tiemann and Mohokum, 2021).

Die wichtigsten nachgewiesenen Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs sind (Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie; Petru et al., 2014):

- Alter
- Familiäre Belastung
- Situationen mit hormonellem Ungleichgewicht bzw. Hormon(ersatz)-therapie
- Nahrungsmittelzusammensetzung, z.B. fettreiche Ernährung
- Nikotin- und Alkoholkonsum
- Übergewicht und Diabetes Typ II
- geringe körperliche Aktivität
- Bestrahlungen des Brustkorbes in der Kindheit (z.B. bei Lymphom)
- Späte erste Schwangerschaft (über 30 Jahren) oder Kinderlosigkeit
- Keine oder nur kurze Stillzeit
- Frühe Menstruation oder späte Menopause

Aus diesen bekannten Einflussfaktoren lassen sich primär-, sekundär-, und tertiär-präventive Maßnahmen ableiten. Auf die Gestaltung dieser Präventionsmaßnahmen wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit noch genauer eingegangen.

1.3 Diagnose und Behandlung

Die Diagnose Mammakarzinom bedarf immer einer histologischen Sicherung. Folgende Möglichkeiten der Brustuntersuchung gibt es (Petru et al., 2014):

- Inspektion
- Palpation
- Mammasonographie
- Mammographie
- Tomosynthese
- Magnetresonanztomographie (MRT)
- Stanzbiopsie, Feinnadelpunktion, Vakuumsaugbiopsie

Zur Behandlung des Mammakarzinoms stehen in Abhängigkeit von der Ausbreitung des Tumors neben lokalen auch systemische Therapiemöglichkeiten zur Verfügung (siehe Abb. 4).

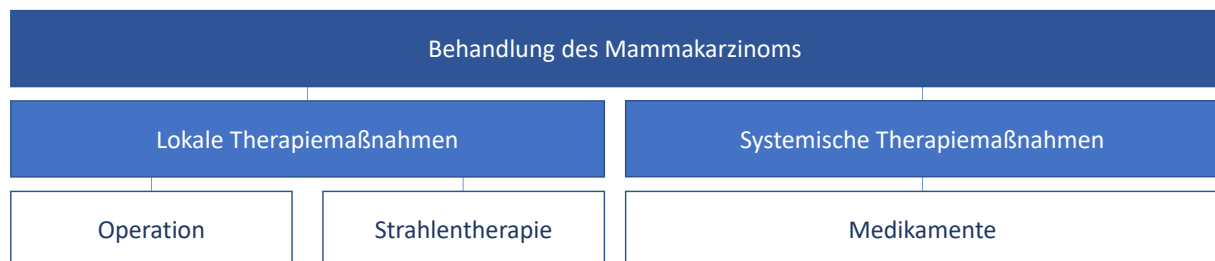


Abb. 4: Überblick über Behandlungsmöglichkeiten des Mammakarzinoms

Die Operation oder Bestrahlung sind lokale Therapien, die nur im Bereich der Brust wirken. Die medikamentöse Therapie ist eine Systemtherapie, die im ganzen Körper wirkt und auch bereits vorhandene Mikrometastasen bekämpfen kann (Schütz and Sohn, 2018). In den letzten Jahren sind stetig neue Medikamente zugelassen und große Fortschritte in der Therapie erzielt worden. Einen aktuellen Überblick über

medikamentöse Brustkrebstherapien bildet die Abbildung „Hallmarks of Cancer: The Next Generation“ im Anhang. So konnte die Prognoseverbesserung bei Brustkrebs hauptsächlich durch die konsequente medikamentöse und zielgerichtete Therapie erreicht werden (Schütz and Sohn, 2018).

Der primäre kurative Therapieansatz beim Mammakarzinom ist die operative Resektion. Beim invasiven Karzinom hat der Resektionsrandstatus entscheidenden prognostischen Wert und ist Voraussetzung für ein niedriges Lokalrezidivrisiko (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021). Der Operation kann bei fortgeschrittenen Tumoren oder bei invasiven Karzinomen eine neoadjuvante Chemotherapie oder Bestrahlung vorgeschaltet werden (Petru et al., 2014). Hierbei soll der Lokalbefund verkleinert werden, damit die vollständige Resektion des Tumors und ein primärer Wundverschluss möglich sind (Hortobagyi et al., 1988). Auch die adjuvante Strahlen- und Systemtherapie haben Einfluss auf die Lokalrezidivrate, allerdings können die positiven Effekte nur nach R0-Resektion nachgewiesen werden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021). Die Brust-erhaltende Therapie (BET) ist heute das Standard-Operationsverfahren und unter Berücksichtigung bestimmter klinischer und histologischer Parameter bezüglich des Überlebens gleichwertig zur Mastektomie (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2005; Petru et al., 2014; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021; Magnoni et al., 2021; Yu et al., 2022). Im Gegensatz zur radikalen Mastektomie ist nach einer BET aber immer noch eine Bestrahlung der Restbrust notwendig (Schütz and Sohn, 2018; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021). Hofvind et al. Sprechen sogar von einer Verbesserung des Gesamtüberlebens bei BET im Vergleich zur Mastektomie bei lokal begrenzten Tumoren. Sie untersuchten knapp 10.000 Frauen mit invasivem Mammakarzinom ohne Fernmetastasen im Zeitraum von 2005 bis 2011. Die Frauen, die brusterhaltend operiert wurden, hatten ein signifikant geringeres Risiko an Brustkrebs zu versterben im Vergleich zur Mastektomie-Gruppe. Eine Mastektomie ist nur dann indiziert, wenn der Tumor nach BET oder Nachresektion unvollständig entfernt wurde, oder beim inflammatorischen Mammakarzinom, wenn eine notwendige Nachbestrahlung aufgrund von Kontraindikationen nicht durchführbar wäre oder wenn dies der ausdrückliche Wunsch der aufgeklärten Patientin ist (Fisher and Anderson, 1994; Voogd et al., 2001; Brackstone et al., 2015; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021). Bei HR+Tumoren sollte außerdem eine adjuvante systemische Therapie erfolgen. Für prämenopausale Patientinnen wird Tamoxifen 20 mg/Tag über fünf Jahre empfohlen, bei postmenopausalen Patientinnen wird nach den Konsensus-Empfehlungen St. Gallen von 2007 (Goldhirsch et al., 2007) folgendes empfohlen:

- Aromatasehemmer 5 Jahre
- Sequenz Tamoxifen (2–3 Jahre), gefolgt von einem Aromatasehemmer oder Tamoxifen 20 mg/Tag (5 Jahre)

Bei HER2+ Tumoren wird außerdem nach der HERA-Studie eine einjährige Anti-HER2 Therapie empfohlen, zum Beispiel mit den monoklonalen Antikörpern Trastuzumab und Pertuzumab (Smith et al., 2007; Petru et al., 2014). Außerdem kommen in der adjuvanten Therapie postmenopausaler Patientinnen Bisphosphonate oder der RANK-Ligand Denosumab zum Einsatz. In Studien wurde gezeigt, dass hierdurch das rezidivfreie Überleben verlängert werden konnte (Petru et al., 2014).

1.4 Epidemiologie und Ökonomie

Brustkrebs ist mit einer Inzidenz von einer Million jährlich weltweit die häufigste Krebserkrankung bei Frauen und macht 18% aller Tumore aus. Aktuell erkrankt in etwa jede achte Frau in Deutschland und Europa im Verlauf ihres Lebens an Brustkrebs (Ferrini et al., 2015). Im Jahr 2018 wurden weltweit 2,089 Millionen neue Brustkrebsfälle diagnostiziert, was 11,6% aller Krebserkrankungen beider Geschlechter ausmacht (International Agency for Research on Cancer, 2022b). Nach den Daten von Ferlay et al. lag die Inzidenz in den höher entwickelten Ländern im Jahr 2018 bei 54,4 von 100.000 Frauen, die Mortalität bei 11,6 von 100.000 Frauen. In den weniger entwickelten Ländern ist der gegensätzliche Verlauf zu beobachten: Die Inzidenz ist mit 31,3 pro 100.000 Frauen zwar deutlich geringer, dennoch ist, aufgrund schlechterer Früherkennung, Diagnostik und Behandlung, die Sterblichkeit mit 14,9 pro 100.000 Frauen deutlich höher als in den am weitest entwickelten Ländern (Bray et al., 2018). Es sind außerdem große regionale Unterschiede zu beobachten: In den USA betrifft Brustkrebs eine von acht Frauen, in Asien erkrankt nur eine von 35 Frauen (Akram et al., 2017). Nicht nur weltweit gibt es große Unterschiede in der Brustkrebsinzidenz. Auch innerhalb Europas differieren die Inzidenzraten. Im Jahr 2012 haben 58,6 von 100.000 Frauen in Griechenland und 147,5 von 100.000 Frauen in Belgien die Diagnose Brustkrebs erhalten (Ferlay et al., 2013).

In der EU wurden im Jahr 2009 insgesamt 126 Milliarden Euro für Krebserkrankungen ausgegeben. Nach den Schätzungen von Luengo-Fernandez et al. Aus dem Jahr 2013 wurden hierzu die Kosten für das Gesundheitswesen und Medikamente gezählt. Außerdem wurden die Kosten für unbezahlte Pflege durch Verwandte oder Freunde dazu geschätzt, verlorene Einnahmen nach vorzeitigem Tod und die Kosten, die durch zeitweises oder dauerhaftes Verlassen einer Anstellung wegen einer Krebserkrankung entstanden sind. Die Kosten für Brustkrebs machen mit 15 Milliarden Euro 12% der Kosten aller Krebserkrankungen aus. Nur die Ausgaben für Lungenkrebs sind mit 18,8 Milliarden Euro noch höher, wobei Lungenkrebs bei beiden Geschlechtern eine häufige Tumorerkrankung ist. Darmkrebs macht mit 13,1 Milliarden Euro etwa 10% der Gesamtkosten aus, das Prostatakarzinom mit 8,43 Milliarden Euro ungefähr 7%. Die Kosten durch Produktivitätsverlust bei früherem Versterben durch Krebserkrankungen wurden für das Jahr 2009 in der EU auf 42,6 Milliarden Euro geschätzt. Die Kosten durch ausgefallene Arbeitstage auf 9,43 Milliarden Euro. Auch die Pro-Kopf Ausgaben für Krebs unterscheiden sich deutlich zwischen den EU-Ländern: In 2009 reicht die Spannweite von 184 Euro pro Person in Luxemburg bis 16 Euro pro Einwohner in Bulgarien (Luengo-Fernandez et al., 2013).

1.5 Prävention

Unter Prävention (lat. Praeventio: das Zuvorkommen) versteht man alle Maßnahmen, welche:

- zur Vermeidung des Auftretens,
- des Fortschreitens,
- der Verbreitung bestimmter Krankheiten oder Gesundheitsstörungen beitragen
- und die Entstehung von Folgeerkrankungen und weiteren Einschränkungen aufgrund dieser Krankheiten oder Gesundheitsstörungen verhindern (Tiemann and Mohokum, 2021).

Umgangssprachlich wird der Begriff oftmals mit „Vorbeugung“ übersetzt. Prävention geht aber weit über die reine Vorbeugung hinaus (Strametz, 2017). Nach Gerald Caplan wird seit 1964 zwischen drei verschiedenen Formen der Prävention unterschieden, 1986 wurde durch Marc Jamouille noch eine vierte Form ergänzt (Strametz, 2017):

- Primärprävention
- Sekundärprävention
- Tertiärprävention
- Quartärprävention

Die Zielgruppe der Primärprävention sind bisher gesunde Personen, die noch keinerlei Krankheitsanzeichen haben. Es geht darum, Maßnahmen zu treffen, bevor eine Krankheit eingetroffen ist, um diese wirkungsvoll zu verhindern (Tiemann and Mohokum, 2021). Ein Beispiel für eine primäre Präventionsmaßnahme ist die Impfung. Oftmals lassen sich diese Maßnahmen nicht von gesundheitsfördernden Maßnahmen abgrenzen. Die Maßnahmen der primären Prävention lassen sich am ehesten mit dem umgangssprachlichen Begriff der Vorbeugung in Verbindung bringen (Tiemann and Mohokum, 2021).

Die Sekundärprävention zielt darauf ab, die Prognose einer bereits bestehenden Erkrankung durch frühzeitiges Erkennen zu verbessern oder ihr Fortschreiten zu verhindern (Strametz, 2017; Tiemann and Mohokum, 2021). Beispiele hierfür sind das Neugeborenen-Screening in den ersten Lebenstagen oder das Brustkrebs-Screening durch Mammographie. Screening bedeutet hier, dass eine große Anzahl an asymptomatischen Personen untersucht wird, um diejenigen herauszufiltern, bei denen eine Krankheit (möglichst im Frühstadium) besteht, um negative Folgen der Krankheit durch frühzeitige Therapie zu verbessern (Strametz, 2017). Bei solchen Screening-Programmen muss die Teilnehmendenzahl hoch sein, um auf die Bevölkerung bezogen einen deutlichen sekundärpräventiven Effekt zu erzielen (Tiemann and Mohokum, 2021). Negative Effekte solcher Maßnahmen sind die psychische Belastung durch unklare Befunde und die Überdiagnose, das heißt das Feststellen von Befunden, die ohne Screening niemals auffällig geworden wären und sich nicht auf die Lebenserwartung ausgewirkt hätten (Tiemann and Mohokum, 2021). Damit einher gehen aber möglicherweise weitere, durchaus mental belastende Diagnoseverfahren. Es gibt Bewertungsinstrumente, die die Qualität von Screening-Programmen überprüfen. Hierauf wird im weiteren Verlauf der Arbeit im Rahmen des Brustkrebs-Screenings noch näher eingegangen.

Die Tertiärprävention beschreibt Maßnahmen, die einen Krankheitsverlauf positiv beeinflussen sollen oder das Wiederauftreten einer Krankheit verhindern sollen (Strametz, 2017). Klassisches Beispiel für eine tertiärpräventive Maßnahme ist die Rehabilitation (Strametz, 2017). Unter Quartärprävention versteht man die Verhinderung nicht bedarfsgerechter Medizin. Dies bezieht sich sowohl auf die Vermeidung unnötiger Früherkennung und Diagnostik, als auch auf unnötige Therapie (Kühlein et al., 2022).

Im Bereich der Suchtmedizin versteht man unter Quartärprävention das Verhindern eines Rückfalls (Strametz, 2017). Zusätzlich zu den bereits genannten wird noch zwischen den Begriffen Primordialprävention, Verhaltensprävention und Verhältnisprävention unterschieden. Ein Beispiel für Ersteres ist das generelle Rauchverbot oder

die Maskenpflicht zur Verhinderung der Verbreitung von Covid-19. Verhaltenspräventive Maßnahmen stellen zum Beispiel Gesundheitsschulungen wie Diabetesschulungen oder Raucher-Entwöhnungsprogramme dar, Verhältnisprävention soll die Lebens- und Arbeitsbedingungen verbessern (Strametz, 2017). Es gibt Quellen, die Umweltfaktoren in der Entstehung von Karzinomen einen Einfluss von bis zu 70%, bei Brustkrebs sogar bis zu 95% beimessen (Castelló et al., 2015; Kolak et al., 2017). In vielen Ländern gibt es daher Programme, die sowohl primär- als auch sekundärpräventive Maßnahmen beinhalten, um die Brustkrebs-Morbidität und Mortalität zu verringern (Kolak et al., 2017; Follmann, 2019). Ein wichtiges Mittel der Primärprävention ist es, Frauen darüber zu schulen, welchen Einfluss sie selbst auf das Erkrankungsrisiko haben (Kolak et al., 2017). Zwar gibt es in allen Ländern der EU Formen der Brustkrebs Früherkennung (Sekundärprävention), die Qualität der Screening-Programme unterscheidet sich aber deutlich (Zielonke et al., 2021). So konnte nachgewiesen werden, dass der Unterschied in der Mortalität bei Screening-Teilnehmerinnen im Vergleich zu Frauen, die nicht am Brustkrebs-Screening teilnahmen, zwischen 33% und 43% in Nordeuropa, zwischen 43% und 45% in Südeuropa und zwischen 12% und 58% in Westeuropa lag (Zielonke et al., 2020). In der Metaanalyse von Zielonke et al. konnte gezeigt werden, dass organisiertes Brustkrebs-Screening die Brustkrebs-Mortalität in allen europäischen Regionen senken konnte, wo ein organisiertes und qualitätsgesichertes Screening stattfand (Zielonke et al., 2020).

Um europaweit einheitliche Bedingungen zu schaffen, wurde im Rahmen des 1988 gestarteten Programms „Europe against cancer“ im Auftrag der europäischen Kommission (EC, in Kooperation von EUREF, EBCN und EUSOMA) eine konsensbasierte Leitlinie für die Qualitätssicherung in Brustkrebs-Screening und Diagnose publiziert. Die erste Version erschien 1993, die vierte Auflage wurde im Jahr 2006 veröffentlicht (Follmann, 2019). Weil die EC diese Arbeit nicht fortsetzen wollte, wurde die „European Commission Initiative on Breast Cancer“ (ECIBC) initiiert. Erklärtes Ziel der Initiative ist die Entwicklung einer evidenzbasierten Leitlinie und deren Qualitätssicherung. Im Jahr 2019 wurden durch die ECIBC die europäischen Leitlinien für Brustkrebs-Screening und Diagnose aktualisiert. Ziel der gemeinsamen europäischen Leitlinie ist es, die Brustkrebs-Mortalität innerhalb der EU zu senken und die Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen den Ländern zu reduzieren, sowie allen Frauen in Europa Zugang zu einer qualitativ hochwertigen Versorgung und zu einheitlichen Screening-Programmen zu verschaffen (Amendoeira and et al, 2013; Follmann, 2019).

1.6 Stand der Forschung

Viele nationale und internationale Studien haben sich mit der Frage nach den Ursachen und der Prävention von Brustkrebs beschäftigt. Trotz steigender Inzidenz sinkt die Sterblichkeit in den letzten Jahren. Dies ist sowohl auf die bessere Nutzung von populationsbezogenen Screening-Programmen als auch auf die Verbesserungen in Diagnostik und Therapie zurückzuführen (Rojas and Stuckey, 2016). Es wurden viele nationale Programme entwickelt, die sowohl primäre als auch sekundäre Präventionsmaßnahmen beinhalten, um die Erkrankungsrate und die Sterblichkeit an Brustkrebs zu verringern. Auch wenn erste Erfolge schon sichtbar sind, gibt es in Europa dennoch zu wenige Frauen, die am Brustkrebs-Screening teilnehmen (Kolak et al., 2017). Außerdem variiert die Qualität der angebotenen Screening-Programme stark zwischen den einzelnen Ländern (Zielonke et al., 2021). Eine groß angelegte Studie zum Vergleich der Mortalitätsraten an Brustkrebs und weiteren gynä-

kologischen Tumoren innerhalb der EU, war die EUROCORE-5 Studie. Hier wurde die Zahl der Neuerkrankungen und die Sterblichkeit in 29 EU-Ländern (eingeteilt in 5 Gruppen nach der Geografie) zwischen 1999 und 2007 analysiert (Sant et al., 2015). Auch diese Studie konnte zeigen, dass die Prognose für Brustkrebs zwischen den Regionen und Ländern der EU nicht einheitlich ist. Das Fünf-Jahres-Überleben war im Beobachtungszeitraum am niedrigsten in Litauen (67%) und Lettland (69%), in Schweden war es mit 84,4% am höchsten (Sant et al., 2015). Carioli et al. untersuchten die Trends und Vorhersagen der Brustkrebs-Sterblichkeit in Europa für 2020 (Carioli et al., 2017) und fanden eine Verringerung der Mortalität für nahezu alle EU-Länder bis auf Zentral- und Osteuropa vor. In den USA ist das „Surveillance, Epidemiology, and End Results“ (SEER) Programm die größte Datenquelle bezüglich Inzidenz, Prävalenz und Mortalität an Brustkrebs (Ban and Godellas, 2014). In Europa gibt es wie bereits im Abschnitt „Prävention“ beschrieben die Leitlinieninitiative der europäischen Kommission: „European Guidelines for quality assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis“ (Amendoeira and et al, 2013). In Deutschland stützt sich die evidenzbasierte Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms auf die aktuellste Version der S3-Leitlinie Mammakarzinom von 2021 (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021).

1.7 Fragestellung und Zielsetzung

Brustkrebs ist die häufigste Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland, Europa und der Welt. Obwohl in den letzten Jahren deutliche Fortschritte in der Prävention, Früherkennung und Behandlung erzielt werden konnten, sind Unterschiede in den Mortalitätsraten zwischen den verschiedenen EU-Ländern vorhanden (Sant et al., 2015). Um diese Unterschiede zu verringern, wurde die Leitlinieninitiative der europäischen Kommission gegründet. Ziel ist es, allen Frauen in Europa Zugang zu einem populationsbezogenen Mammographie-Screening und einer qualitativ hochwertigen Versorgung zu ermöglichen (Amendoeira and et al, 2013). Es gibt bereits viele Risikofaktoren, für die klare Evidenz besteht, dass sie zur Brustkrebsentwicklung beitragen. Diese sind beispielsweise hormonelle Faktoren und Adipositas. Für andere Einflussfaktoren gibt es keine klare Evidenz, ihr Zusammenhang zum Brustkrebsrisiko wurde aber in vielen Untersuchungen immer wieder diskutiert. Diese sind zum Beispiel der Vitamin-D Spiegel, Vitamin-B12 Spiegel, Fehlgeburten und Abtreibungen (La Puente-Yagüe et al., 2018; Essén et al., 2019; Tong et al., 2020).

Ziel dieser Arbeit ist es, die Risikofaktoren mittels statistischer Auswertung in Relation zu den unterschiedlichen Mortalitätsraten in den EU-Ländern zu setzen und gegebenenfalls neue, noch unbekannte Einflussfaktoren herauszufiltern sowie bereits bekannte Faktoren zu bestätigen. Außerdem sollen durch eine Recherche zu den Präventionsmaßnahmen Unterschiede zwischen den Ländern deutlich gemacht werden, um so zu einer Verbesserung der primären und sekundären Prävention beizutragen. Folgende Fragen sollen dabei beantwortet werden:

- Welche der möglichen Einflussfaktoren haben den größten Zusammenhang zur Mortalitätsrate in den EU-Ländern?
- Gibt es Faktoren, die die Unterschiede in den Mortalitätsraten der Länder erklären können?
- Kommen, zu den bereits bekannten, neue Faktoren dazu, welche die Entstehung von Brustkrebs erklären können?

- Lassen sich die Unterschiede zwischen den EU-Ländern, zumindest teilweise, durch Unterschiede in den Präventionsmaßnahmen erklären?
- Können neue wichtige Erkenntnisse im Zusammenhang mit der Brustkrebs-Prävention gewonnen werden?

Dies ist insbesondere bei Brustkrebs so wichtig, weil diese Erkrankung zu einem sehr großen Teil durch unseren modernen, westlichen Lebensstil mitverursacht wird (Kolak et al., 2017) und durch eine Verbesserung der Präventionsmaßnahmen und Aufklärung von Risikofaktoren die Inzidenz und Mortalität an Brustkrebs reduziert werden könnten (Kolak et al., 2017).

In dieser Arbeit wurden die Daten aus den 28 EU-Ländern in den Jahren 2010 bis 2015 verglichen. Da Großbritannien bis 2020 ein Mitgliedsstaat der EU war, wird es in den Analysen mitbetrachtet.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Übersicht Methodik der Promotion

In dieser Arbeit wurde auf verschiedene Methodiken zurückgegriffen, die in Abb. 5 übersichtlich dargestellt werden.

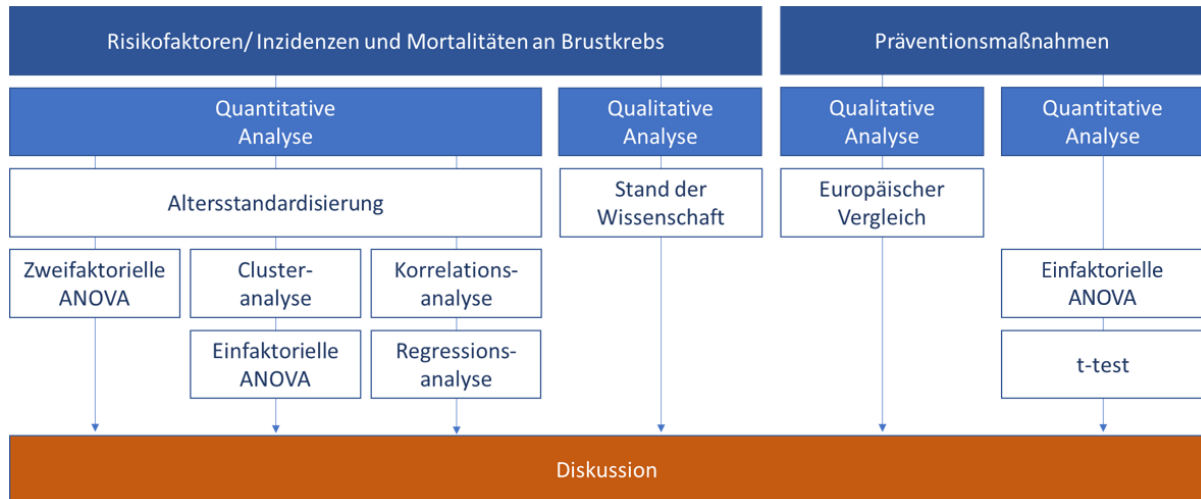


Abb. 5: Graphische Darstellung der Vorgehensweise und angewandten Methodiken dieser Arbeit

Zunächst wurden mit Hilfe der WHO-Datenbank „health for all“ (HFA) mögliche Einflussfaktoren, die sich auf die Brustkrebs-Mortalität in den jeweiligen EU-Ländern auswirken könnten, ermittelt. Hierbei wurden die Jahre 2010-2015 betrachtet. In der HFA-Datenbank finden sich ca. 600 quantitative demographische, sozio-ökonomische und ökologische Faktoren, welche möglicherweise einen Einfluss auf die Gesundheit des Individuums haben könnten. Im ersten Schritt wurden hieraus 30 Faktoren ausgewählt, die sich potenziell auf die Brustkrebs-Mortalität auswirken könnten. Dies sind einerseits Faktoren, deren Zusammenhang mit Brustkrebs bereits erwiesen sind, andererseits auch neue, insbesondere sozioökonomische Faktoren, um möglicherweise neue Erkenntnisse zur Brustkrebsinzidenz und Mortalität zu erhalten.

Parallel dazu erfolgte eine Recherche über Einfluss- und Risikofaktoren von Brustkrebs. Die statistische Auswertung der Einflussfaktoren in dieser Arbeit wurde dann in Relation zur aktuellen Studienlage gesetzt, Gemeinsamkeiten und Unterschiede wurden herausgearbeitet. Zunächst wurden aus der WHO-Datenbank die Mortalitätsraten an Brustkrebs für die Jahre 2010-2015 entnommen. Männer und Frauen wurden jeweils getrennt betrachtet. In dieser Arbeit wurde die Erkrankung Brustkrebs thematisiert, weil Brustkrebs zu den zehn häufigsten Todesursachen bei Frauen zählt. Brustkrebs bei Männern ist eine sehr seltene Erkrankung und gehört dementsprechend nicht zu den häufigen Todesursachen von Männern. Alle weiteren Analysen wurden daher sowohl aus Gründen der Relevanz als auch der besseren statistischen Aussagekraft nur für Frauen durchgeführt. Die bisher bestehenden Maßnahmen zu Screening und Prävention zielen nur auf Frauen ab, daher wurden auch in diesen Betrachtungen die Männer nicht miteinbezogen. Um zu vermeiden, dass die signifikanten Unterschiede innerhalb der Mortalitätsraten aufgrund der unterschiedlichen Altersstrukturen in den verglichenen Ländern auftraten, wurde eine

direkte Altersstandardisierung mit Deutschland als Referenzland durchgeführt. Parallel wurden die Mortalitätsraten an Brustkrebs bei Frauen zwischen den EU-Ländern verglichen. Um herauszufinden, ob es zwischen den Ländern und zwischen den Jahren Unterschiede in den Mortalitätsraten an Brustkrebs gibt, wurde zunächst eine 2-faktorielle Varianzanalyse (ANOVA, englisch „analysis of variance“) mit den Faktoren „Jahr“ und „Land“ durchgeführt. Anschließend wurden mittels Korrelationsanalysen Zusammenhänge zwischen den Mortalitätsraten in den 28 EU-Ländern und den potenziellen 30 Einflussfaktoren aus der WHO-Datenbank geprüft. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson zeigt die Stärke und die Richtung eines Zusammenhangs an. Die Korrelationsanalyse weist lediglich nach, ob ein Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen besteht, sagt aber nichts über dessen Kausalität aus. Daher wurden anschließend multiple Regressionsanalysen durchgeführt. Diese sollen zeigen, wie die Faktoren gemeinsam die Zielgröße beeinflussen. Da hier nicht für alle Länder und Jahre vollständige Daten vorlagen, wurden die jeweils fehlenden Daten durch multiple Imputation vervollständigt. Zur besseren statistischen Übersicht wurde eine Clusteranalyse durchgeführt, um die verglichenen EU-Mitgliedsstaaten aufgrund der altersstandardisierten Mortalitätsraten in homogene Gruppen einzuteilen. Mit einer einfaktoriellen ANOVA wurden die Cluster hinsichtlich der ausgewählten Einflussfaktoren miteinander verglichen. Damit sollten Unterschiede zwischen den Clustern nachgewiesen und somit die bestehenden Unterschiede in den Mortalitätsraten der Cluster durch diese Einflussfaktoren begründet werden.

Außerdem wurde eine Recherche zu den Präventionsmaßnahmen gegen Brustkrebs in den EU-Mitgliedsländern durchgeführt. Hierbei wurde besonderes Augenmerk auf gemeinsame EU-weite Leitlinien und deren Einhaltung gelegt. Mögliche Unterschiede zwischen den Ländern wurden mit einer einfaktoriellen ANOVA und dem t-Test untersucht. Alle Berechnungen in dieser Arbeit wurden mit dem Statistikprogramm SAS, Release 9.4 durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt.

2.2 Datenrekrutierung

Für die Datengewinnung in dieser Arbeit wurde die WHO-Datenbank „Health for all“ (HFA) verwendet. Zum einen finden sich hier Mortalitätszahlen vieler Länder. Zum anderen finden sich zahlreiche Faktoren, welche möglicherweise einen Einfluss auf die Gesundheit des Individuums haben könnten. Mit dem fachlichen Hintergrundwissen aus dem Gebiet der Frauenheilkunde wurden die Faktoren ausgewählt, die einen bekannten Einfluss auf das Brustkrebsrisiko haben. Darüber hinaus wurden auch solche Faktoren ausgewählt, die die Unterschiede in den Gesundheitssystemen und der Sozioökonomie der Länder abbilden, um herauszufinden, welche dieser Faktoren sich möglicherweise auf die Sterblichkeit an Brustkrebs auswirken. Die Mortalitätsdaten aus der HFA-Datenbank (<https://www.who.int/data/data-collection-tools/who-mortality-database>) wurden für den ICD-10 Code C50 (Mammakarzinom) generiert.

Es wurden die Mortalitätsraten und Einflussfaktoren folgender 28 EU-Mitgliedsstaaten analysiert (in alphabetischer Reihenfolge):

- Belgien
- Bulgarien
- Dänemark
- Deutschland
- Estland
- Finnland
- Frankreich
- Griechenland
- Großbritannien
- Irland
- Italien
- Kroatien
- Lettland
- Litauen
- Luxemburg
- Malta
- Niederlande
- Österreich
- Polen
- Portugal
- Rumänien
- Schweden
- Slowakei
- Slowenien
- Spanien
- Tschechien
- Ungarn
- Zypern

Folgende Faktoren wurden für die Analyse ausgewählt:

1. Länderspezifische Faktoren

- Anzahl an Abtreibungen je 1.000 Lebendgeburten
- Jährlicher reiner Alkoholkonsum pro Kopf in Liter
- Anteil an gestillten Säuglingen im Alter von 3 Monaten
- Prozentuale Verbreitung von Diabetes in der Gesamtbevölkerung
- Durchschnittliche Menge an Obst und Gemüse, die pro Person pro Jahr zur Verfügung steht (in kg)
- Anteil der Tabakraucher in der Bevölkerung (ab 15 Jahren)
- Anteil fettleibiger Personen (altersstandardisiert) an der Gesamtbevölkerung
- Brustkrebsinzidenz pro 100.000 Einwohner
- Anteil der Bevölkerung (über 50 Jahren) mit sozialem Netz
- Anteil aller Lebendgeburten von Müttern über 35 Jahren
- Anteil aller Lebendgeburten von Müttern unter 20 Jahren

2. Sozioökonomische Faktoren

- Bruttonationaleinkommen pro Kopf (in US\$)
- Gesundheitsausgaben gesamt pro Kopf (in US\$ kaufkraftbereinigt)
- Anteil der Gesundheitsausgaben des Privatsektors an den Gesamtausgaben
- Anteil der Gesundheitsausgaben des öffentlichen Sektors an den Gesamtausgaben
- Alphabetisierungsrate in der Bevölkerung (ab 15 Jahren)
- Arbeitslosenquote
- Anteil der städtischen Bevölkerung an der Gesamtbevölkerung

3. Gesundheitsfaktoren

- Anzahl an Geburtshelfern und Gynäkologen pro 100.000 Einwohner
- Anteil der pharmazeutischen Ausgaben an den Gesundheitsausgaben
- Geschätzte Lebenserwartung bei Geburt
- Sterblichkeitsrate pro 1.000 Einwohner
- Anzahl an Hausärzten pro 100.000 Einwohner
- Anzahl an Akutkrankenhausbetten pro 100.000 Einwohner
- Anzahl an Mammographen pro 100.000 Einwohner
- Anzahl aller verfügbaren Mammographen
- Anzahl an MRT-Geräten pro 100.000 Einwohner
- Anzahl an Geräten zur Positronen-Emissions-Tomographie pro 100.000 Einwohner
- Anzahl an Bestrahlungsgeräten pro 100.000 Einwohner
- Anzahl an Geräten zur Computer-Tomographie pro 100.000 Einwohner

2.3 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte von September 2020 bis Juli 2021. Es wurden die Datenbanken Pubmed und die Suchmaschine „Google Scholar“ benutzt, zusätzlich erfolgte eine einfache Internetrecherche via Google. Schlagwörter waren: „breast cancer mortality“, „breast cancer mortality reduction“, „breast cancer screening“, „screening guidelines“, „Mammakarzinom“, „S3-Leitlinien Mammakarzinom“, „Sterblichkeit Mammakarzinom“, „EU-Leitlinien Mammakarzinom“, „Mammographie“, „breast cancer risk actors“. Zur Datengewinnung wurde die Website der WHO mit der Datenbank zu Mortalitätsraten, die HFA-Datenbank und die Eurostat Datenbank verwendet. Außerdem erfolgte eine Recherche zur Prävention im Vergleich zwischen den Ländern auf der Website der europäischen Kommission. Weiterer Input wurde aus der Lektüre von Fachbüchern zur Pathogenese, Ätiologie, Behandlung und Prävention des Mammakarzinoms gewonnen.

2.4 Altersstandardisierung

Die rohen Mortalitätsdaten verschiedener Länder zu vergleichen ist wenig sinnvoll, da unterschiedliche Mortalitätsraten oftmals in einer unterschiedlichen Altersstruktur begründet sind. Da die Gesamtmortalität abhängig von der Altersstruktur ist, sollte eine Altersstandardisierung durchgeführt werden (Weiß, 2019, Kapitel 14). In dieser Arbeit erfolgte eine Altersstandardisierung, weil die EU-Länder, deren Mortalitätsraten miteinander verglichen wurden, allesamt eine unterschiedliche Altersstruktur aufweisen. Prinzipiell besteht die Möglichkeit, eine direkte oder eine indirekte Standardisierung vorzunehmen. Die indirekte Standardisierung ist insbesondere dann sinnvoll, wenn es sich um sehr kleine Subpopulationen handelt (Weiß, 2019, Kapitel

14). In dieser Arbeit wurde eine direkte Standardisierung durchgeführt, da nicht nur für das Referenzland Deutschland, sondern für alle Länder Daten zur Altersstruktur vorhanden waren. Hierbei wurde eine Standardpopulation mit ihrer vorhandenen Altersstruktur zugrunde gelegt. Weil die Arbeit aus Deutschland stammt und Brustkrebs zu den häufigsten Todesursachen bei Frauen in Deutschland zählt, wurde Deutschland als Standardpopulation gewählt. Um eine direkte Altersstandardisierung zu berechnen, müssen von allen zu vergleichenden Populationen die Mortalitätsraten jeder Altersgruppe bekannt sein. In dieser Arbeit wurden in Abhängigkeit vom Alter der Frauen folgende Klassen (k) für die Mortalität an Brustkrebs verwendet: $k_1=15-40$ Jahre, $k_2=40-60$ Jahre, $k_3=\text{über } 60$ Jahre. Dann wurde eine fiktive Population gebildet. Dazu wurden die Größe der bekannten Population sowie die rohen Mortalitätsdaten zugrunde gelegt. Basierend auf den Populationsanteilen der Standardpopulation wurde im Anschluss die Anzahl der Bewohner in den einzelnen Altersgruppen berechnet. Somit wurde die Anzahl der Bewohner jeder Altersgruppe ermittelt, wenn die gegebene Population die gleiche Altersstruktur wie die Standardpopulation aufweisen würde. Im nächsten Schritt wurde die Anzahl der Toten berechnet, die man theoretisch erwarten würde, wenn die gegebenen Populationen dieselbe Altersstruktur aufweisen würden wie die Standardpopulation. Die dadurch berechneten altersstandardisierten Mortalitätsraten der EU-Länder konnten dann direkt miteinander verglichen werden (Weiß, 2019, Kapitel 14).

2.5 Korrelationsanalysen

Um einen Zusammenhang zwischen zwei quantitativen Merkmalen mathematisch zu belegen, kann eine Korrelationsanalyse durchgeführt werden. Korrelation beschreibt, ganz allgemein, die Beziehung zwischen zwei Merkmalen (Hedderich and Sachs, 2020). Die sachliche Deutung dieser stochastischen Abhängigkeit findet nicht durch die statistischen Berechnungen, sondern durch sachlogische Überlegung (Fachwissen) statt. In der Korrelationsanalyse betrachtet man zwei Variablen x und y , wobei x das unabhängige und y das abhängige Merkmal ist. Durch sachlogische Überlegung sollte abgewogen werden, welches Merkmal das abhängige und welches das unabhängige ist. Falls hier keine Entscheidung möglich ist, dienen die Buchstaben nur zur Unterscheidung der Merkmale. Voraussetzung für eine Korrelationsanalyse ist, dass beide zu untersuchenden Merkmale quantitativ sind, der Zusammenhang annähernd linear ist und die Beobachtungseinheiten voneinander unabhängig sind (Weiß, 2019, Kapitel 5).

In dieser Arbeit wurde mit möglichen Einflussfaktoren aus der HFA-Datenbank der WHO auf die Mortalitätsrate an Brustkrebs jeweils eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Zunächst wurden aus der Vielzahl aller Faktoren (ca. 800) diejenigen ausgewählt, welche potenziell einen Einfluss auf die Sterblichkeit an Brustkrebs haben könnten. Die Korrelationsanalyse diente dann zur statistischen Bestätigung dieser Auswahl. Im weiteren Verlauf wurden dann nur mit den statistisch signifikanten Faktoren weitere Analysen durchgeführt. Die potenziellen Einflussfaktoren wurden als die unabhängige Variable (x) und die Mortalitätsrate an Brustkrebs die abhängige Variable (y) festgelegt. Es wurde davon ausgegangen, dass bei statistisch signifikanter Korrelation ein Zusammenhang zwischen Einflussfaktor und Mortalitätsrate besteht. Eine Aussage zur Kausalität kann durch eine Korrelationsanalyse jedoch nicht getroffen werden. Bei denjenigen Faktoren, die nicht mit der Mortalitätsrate korrelierten ($p > 0,05$), wurde ein Zusammenhang für unwahrscheinlich gehalten. Als Maß für die Stärke eines linearen Zusammenhangs dient der Korrelationskoeffizient r . Da r normiert ist, nimmt dieses Maß immer einen Wert zwischen -1 und $+1$ an. Wenn $r > 0$

ist, liegt ein gleichsinniger Zusammenhang vor. Wenn $r < 0$ ist, liegt ein gegensinniger Zusammenhang vor. Je näher sich der Wert an den Grenzwerten -1 und $+1$ befindet, desto stärker ist die Korrelation. Wenn $r=0$ gilt, liegt kein Zusammenhang vor (Hedderich and Sachs, 2020).

2.6 Multiple Regressionsanalysen

Um die Kausalität der Faktoren aus der Korrelationsanalyse statistisch zu überprüfen, wurden anschließend multiple Regressionsanalysen durchgeführt. Damit lässt sich herleiten, inwiefern sich bestimmte Einflussfaktoren auf die Mortalitätsrate auswirken und welcher der Faktoren den stärksten Einfluss auf die Sterblichkeit hat. Ganz allgemein ist die Aufgabe einer Regressionsanalyse, eine mathematische Gleichung herzuleiten, welche die Art des Zusammenhangs zwischen zwei quantitativen Merkmalen beschreibt. Anhand dieser Gleichung kann dann der Wert des abhängigen Merkmals y , mithilfe eines oder mehrerer unabhängiger Merkmale, prognostiziert werden (Weiß, 2019, Kapitel 13).

In dieser Arbeit wurde mit der multiplen Regressionsanalyse zunächst der Einfluss der unabhängigen Merkmale (Faktoren) auf das abhängige Merkmal (Mortalitätsrate an Brustkrebs) untersucht. Dies nennt man auch „Regression von Y auf X“ (Hedderich and Sachs, 2020). Dieses Vorgehen ist nur dann erlaubt, wenn beide Merkmale quantitativ sind, falls dies nicht der Fall wäre, würde lediglich eine Korrelationsanalyse durchführbar sein. Außerdem muss der Zusammenhang annähernd linear sein. Die einfachste Darstellungsform ist dann eine Gerade. Da das y -Merkmal meist von mehreren x -Merkmalen (Einflussfaktoren) abhängt, können bei stochastischen Zusammenhängen nie alle Punkte auf einer Geraden liegen. Daher wird die „Methode der kleinsten Quadrate“ angewandt, um die Regressionsgerade so zu konstruieren, dass „das durchschnittliche Abstandsquadrat der Beobachtungspunkte von der Geraden minimal ist. Die Gerade ist eindeutig definiert durch die Steigung und den y -Achsenabschnitt“ (Weiß, 2019, Kapitel 13). Der Regressionskoeffizient ist definiert als die „mittlere Veränderung der abhängigen Variablen, wenn die freie Variable um eine Einheit zunimmt“ (Gaus and Muche, 2014). Analog zum Korrelationskoeffizient besteht bei positivem Regressionskoeffizient ein gleichsinniger, bei negativem ein gegensinniger Zusammenhang.

Um die Qualität der Schätzung durch die Regressionsgerade beurteilen zu können, wird das Bestimmtheitsmaß (auch als Determinationskoeffizient bezeichnet) R^2 bestimmt. Die Gesamtvarianz, im Falle dieser Arbeit also die Unterschiede in den Mortalitätsraten, besteht aus den beiden Teilen erklärte Varianz (welche sich durch die Gleichung der Regressionsgeraden erklären lässt) und Residualvarianz. Diese begründet sich durch die Abweichung der Datenpunkte von der Regressionsgeraden (Weiß, 2019, Kapitel 13).

Es gilt:

$$R^2 = \frac{\text{erklärte Varianz}}{\text{Gesamtvarianz}}$$

R^2 kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei $R^2=0$ einem unbrauchbaren und $R^2=1$ einem idealen Modell entspräche. Ein gutes Modell liegt vor, wenn R^2 bei mindestens 0,8 liegt. In dieser Arbeit zeigt R^2 , zu welchem Anteil die Unterschiede in

den Mortalitätsraten durch die Einflussfaktoren erklärt werden können. $R^2=0,8$ würde beispielsweise bedeuten, dass 80% des Unterschieds in den Mortalitätsraten durch die ausgewählten Einflussfaktoren erklärt werden können. Ein $R^2=0,2$ würde bedeuten, dass nur 20% der Varianz der Mortalitätsrate durch die ausgewählten Faktoren erklärt werden könnte (Gaus and Muche, 2014). In letzterem Falle wäre davon auszugehen, dass entscheidende Faktoren nicht miteinbezogen wurden. Um diejenigen Faktoren herauszufinden, die den größten Einfluss auf die Mortalitätsrate haben (größtes R^2) wurden im Verlauf der Arbeit mit verschiedenen Einflussfaktoren Regressionsanalysen durchgeführt.

Weil die Sterblichkeit an Brustkrebs (Regressand) von mehreren Einflussfaktoren (Regressoren), oder ganz allgemein die abhängige Variable von mehreren unabhängigen Variablen beeinflusst wird, kommt die multiple Regression zur Anwendung (Puhani, 2020). In dieser Arbeit wurden bei diesen multiplen Regressionsanalysen mehrere Einflussfaktoren simultan untersucht. Die Zielgröße ist dabei die aMR. Dabei wurden alle Einflussvariablen berücksichtigt, die bei den Korrelationsanalysen einen signifikanten Zusammenhang mit der Zielgröße aMR zeigten. Das Bestimmtheitsmaß R^2 im multiplen Modell kann auch dann ansteigen, wenn weitere Faktoren hinzugefügt werden, selbst wenn diese keinen kausalen Zusammenhang zur Gesamtvarianz haben. Um dieser Problematik Rechnung zu tragen, wurden in dieser Arbeit ausschließlich Einflussfaktoren mit, durch Korrelationsanalyse nachgewiesenem, signifikantem Zusammenhang zur Gesamtvarianz verwendet. In dieser Arbeit erfolgte die schrittweise Regression automatisiert durch das Statistikprogramm SAS 9.4 mit der SAS-Procedure PROC REG. Dabei wird mit einem leeren Modell gestartet, und bei jedem Schritt die signifikanteste Variable hinzugefügt. Nach dem Hinzufügen neuer Variablen wurde von der Software stets automatisch geprüft, ob es sinnvoll ist, alle bereits vorhandenen Variablen zu belassen oder bestimmte wieder zu entfernen. Fehlende Datensätze wurden mit dem Missing-Data Verfahren der Multiplen Imputation ergänzt.

2.7 Clusteranalyse

In dieser Arbeit wurden 28 verschiedene Länder hinsichtlich der Mortalität an Brustkrebs und möglicher Einflussfaktoren verglichen. Zur besseren Anschaulichkeit bei dieser hohen Anzahl an Vergleichsobjekten wurden die Länder in mehrere, hinsichtlich ihrer Sterblichkeitsrate an Brustkrebs, ähnliche Cluster eingeteilt. Ganz allgemein ist eine Clusteranalyse ein statistisches Verfahren, welches beispielsweise im Target Marketing praktische Anwendung findet. Aus dem gesamten verfügbaren Markt werden Zielmengen extrahiert, die sich in bestimmten Eigenschaften ähnlich sind und damit deutlich vom gesamten übrigen Markt unterscheiden (Cleff, 2015). „Ein Cluster definiert sich also als Gruppe von Objekten oder Subjekten mit ähnlichen (homogenen) Ausprägungen zuvor festgelegter Eigenschaften. Die Ausprägung der Eigenschaften unterscheidet sich dabei gleichzeitig sehr stark von den Objekten oder Subjekten anderer Gruppen (Cluster)“. Der Zweck der Clusteranalyse ist folglich, eine oder mehrere Gruppen (Cluster) an homogenen Objekten oder Subjekten in einer heterogenen Gesamtmenge zu finden (Cleff, 2015). Man spricht in der Statistik auch davon, dass die Cluster intern kohärent, aber extern isoliert sind (Handl, 2017). Die Eigenschaften, hinsichtlich derer die Cluster aus der Gesamtmenge gebildet werden, müssen vorher festgelegt werden. In der vorliegenden Arbeit stellt die Mortalitätsrate an Brustkrebs die unabhängige Variable dar, hinsichtlich derer die 28 EU-Länder (Objekte) verglichen und in homogene Cluster eingeteilt wurden. Wichtig ist, dass die Clusteranalyse nur eine erste Segmentierung einer großen Anzahl an Vergleichs-

objekten anbietet, nicht aber eine Aussage über das tatsächliche Vorhandensein statistisch signifikanter Unterschiede der unabhängigen Variablen trifft (Cleff, 2015). Nach Bildung der Cluster wurden weitere einfaktorielle ANOVAs durchgeführt, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob die Unterschiede in der Mortalitätsrate an Brustkrebs der Länder auf die signifikanten Einflussfaktoren zurückzuführen sind. Dass es zwischen den Ländern Unterschiede in der Brustkrebs-Mortalität gibt, wurde in der anfangs durchgeführten zwei-faktoriellen Varianzanalyse bestätigt. Es besteht eine Vielzahl an Möglichkeiten, eine Clusteranalyse durchzuführen. In dieser Arbeit wurde eine hierarchische Clusteranalyse erstellt. Eine agglomerativ-hierarchische Clusteranalyse sieht zunächst jedes Objekt bzw. Subjekt als einzelnes Cluster. Somit wurde zunächst für jedes der 28 Länder ein einzelnes Cluster gebildet. Die Anzahl der Länder $n=28$ entsprach somit im ersten Schritt der Anzahl der Cluster. Dann wurde die Distanz aller Cluster zueinander bestimmt und das Paar mit dem geringsten Abstand bildete ein neues gemeinsames Cluster. Dann war die Anzahl aller Cluster noch $n-1$. Mit den übrigen Clustern wurde dieser Schritt so lange wiederholt, bis der Abstand zwischen zwei Beobachtungseinheiten so groß war, dass sie nicht mehr in einem Cluster zusammengefasst werden konnten. Wie groß dieser Abstand sein darf, muss vorher festgelegt werden. Hierzu wird die Euklidische Distanz, eine Erweiterung des Satz des Pythagoras für R-dimensionale Räume, verwendet. Da mit jedem Fusionierungsschritt die Distanz zwischen den Objekten größer wird, wurden die Gruppen immer heterogener (Cleff, 2015).

Es gibt diverse Möglichkeiten eine Clusteranalyse durchzuführen. Dies liegt vor Allem darin begründet, dass es sehr viele Möglichkeiten gibt, die Messpunkte für die Distanzmessung zwischen den Objekten festzulegen (Cleff, 2015). In dieser Arbeit wurde das „Centroid Linkage“ Verfahren verwendet. Dieses Verfahren berechnet für jedes Cluster einzeln den Mittelpunkt aus den zugehörigen Beobachtungen (Cleff, 2015). Auf jeder Stufe wird der quadrierte euklidische Abstand von jeweils zwei Clustern bestimmt. Auf einer Stufe werden die beiden Cluster verschmolzen, bei denen der quadrierte euklidische Abstand der Mittelwerte am kleinsten ist (Handl, 2017). Dies könnte so lange weitergeführt werden, bis sich alle Länder im gleichen Cluster befinden. Daher wurde für diese Arbeit die Grenze, bei deren Überschreitung eine zu hohe Heterogenität der Cluster vorläge, bei $R^2 \geq 0,8$ festgelegt. Hierbei ist R^2 definiert als Quotient der Varianz zwischen den Clustern und der Gesamtvarianz.

Eine graphische Darstellungsmöglichkeit stellt das Dendrogramm dar. Die Anfangscluster (28 EU-Länder) sind auf der y-Achse mit waagrechten Strichen aufgelistet, die x-Achse entspricht der Distanz zwischen den Cluster-Centroiden. Je länger die einzelnen Verästelungen, desto größer ist die Heterogenität des jeweiligen Clusters (Cleff, 2015).

2.8 Einfaktorielle Varianzanalysen

Einfaktorielle Varianzanalysen oder Englisch „Analysis of variance“, ANOVA, werden in der Statistik dazu verwendet, um die Mittelwerte mehrerer Stichproben zu vergleichen. Würden lediglich die Mittelwerte zweier Stichproben verglichen, wäre dies identisch mit dem t-Test. Die Varianzanalyse bietet sich also an, um mehrere unverbundene Stichproben hinsichtlich einer quantitativen Zielgröße zu vergleichen. Die einfache Varianzanalyse untersucht die Auswirkung eines qualitativen Faktors A mit k Ausprägungen (k =Anzahl der Stichproben) auf einer normalverteilten Variable (Weiß, 2019, Kapitel 12). Übertragen auf diese Arbeit bedeutet dies, dass die

Variabilität in den Mittelwerten der Mortalitätsraten (oder einer anderen quantitativen Zielgröße) mittels eines k-fach gestuften Faktors (Cluster) erklärt werden soll.

Für die Zielgröße aMR lässt sich folgende Nullhypothese aufstellen:

„Die mittlere Mortalitätsrate an Brustkrebs unterscheidet sich nicht zwischen den Clustern.“

Die Alternativhypothese wäre dann:

„Die mittlere Mortalitätsrate ist für mindestens zwei Cluster unterschiedlich.“

Bei anderen Zielgrößen sind die Hypothesen entsprechend umzuformulieren. Es wurden alle Variablen untersucht, die signifikant mit der aMR korreliert sind.

Die Aufgabe einer Varianzanalyse ist die Zerlegung der Gesamtvarianz aller Messwerte. Es wird also die Varianz der Zielvariablen durch einen qualitativen Einflussfaktor (Cluster) erklärt. Die Streuung (Varianz) zwischen den Gruppen wird mit der Streuung innerhalb der Gruppe verglichen, hieraus berechnet sich die Prüfgröße F (angelehnt an den Entwickler der Varianzanalyse Sir Ronald Aylmer Fisher):

$$F = \frac{\text{Varianz zwischen den Gruppen}}{\text{Varianz innerhalb der Gruppen}}$$

Je größer die Varianz zwischen den Gruppen im Vergleich zur Varianz innerhalb der Gruppe ist, desto besser ist das statistische Modell. Bei Übereinstimmung aller Mittelwerte nimmt F den Wert 0 an, bei F=1 gilt, dass die Mittelwerte zwischen den Gruppen genauso variieren wie innerhalb der Gruppen, was einer Bestätigung der Nullhypothese entspricht. Je größer die Prüfgröße F ist, desto mehr spricht für die Alternativhypothese. Nun weiß man aber nur, dass die Gruppen sich signifikant unterscheiden. Um herauszufinden, zwischen welchen einzelnen Gruppen Unterschiede bestehen, wurden in dieser Arbeit post-hoc Tests nach Scheffé durchgeführt, mit Hilfe derer sich die Mittelwerte vergleichen lassen (Weiß, 2019, Kapitel 12).

Zusätzlich zu den einfaktoriellen Varianzanalysen wurde in dieser Arbeit außerdem eine zweifaktorielle ANOVA durchgeführt. Diese untersuchte die Mittelwerte der altersstandardisierten Mortalitätsrate an Brustkrebs (quantitative Zielgröße) in Bezug auf die qualitativen Einflussfaktoren „Jahr“ und „Land“ (Weiß, 2019). Mit zwei- oder mehrfaktoriellen ANOVAs lässt sich der Einfluss von mindestens zwei qualitativen Faktoren auf die Zielgröße untersuchen. Hierbei kann zusätzlich zur isolierten Wirkung des jeweiligen Einflussfaktors auf die Zielgröße auch die Wirkung, die sich aus der Interaktion der beiden Faktoren ergibt, untersucht werden. In dieser Arbeit bedeutet das, dass sich drei Nullhypothesen aufstellen ließen. Die Haupteffekte sind die Auswirkungen der Faktoren „Jahr“ und „Land“ auf die aMR. Die Interaktion zwischen den Faktoren „Jahr“ und „Land“ ist ein weiterer Effekt, der mittels zweifaktorieller Varianzanalyse untersucht wurde (Weiß, 2019).

2.9 Vergleich von Präventionsmaßnahmen und t-Test

Das wichtigste messbare Präventionsinstrument zur Früherkennung (Sekundärprävention) von Brustkrebs ist die Mammographie. Europaweit gibt es Leitlinien für die Qualitätssicherung des Brustkrebs-Screenings und der Diagnose, die erstmals 2006 von der europäischen Kommission herausgegeben wurden (Perry et al., 2008;

Amendoeira and et al, 2013). Bereits 2003 forderte das europäische Parlament die Entwicklung eines Programms, welches die Brustkrebs-Mortalität in der EU um 25% senken sollte und eine 5%-Reduktion der Unterschiede in den Mortalitätsraten zwischen den Mitgliedsstaaten zum Ziel haben sollte (Perry et al., 2008). Dennoch ist die Durchführung eines organisierten, populationsbezogenen Mammographie-Screenings in Europa immer noch nicht einheitlich. Die Qualität des Screenings hängt sehr von der Organisation des Gesundheitssystems, der Politik der verschiedenen Länder und den vorhandenen Ressourcen ab (Deandrea et al., 2016).

Seit die vierte Auflage der europäischen Leitlinien für Brustkrebs-Screening und Diagnose 2006 veröffentlicht wurde, gab es Neuerungen bezüglich Mammakarzinom und Leitlinien-Methodik, sodass die ECIBC (European Commission Initiative on Breast Cancer) die Leitlinien 2019 aktualisiert hat (Perry et al., 2008). Die europäischen Brustkrebs-Leitlinien wurden von der „guideline development group“ (GDG) der europäischen Kommission entwickelt und sollen Frauen, Mitarbeitende im Gesundheitswesen und Politikerinnen und Politiker über wichtige Fragen bezüglich eines organisierten Mammographie-Screenings und der Brustkrebsdiagnostik informieren. Die Empfehlungen richten sich vor Allem an Frauen mit durchschnittlichem Brustkrebsrisiko ohne eine genetisch, ethnische oder hormonelle Prädisposition (Schünemann et al., 2020). Für Frauen mit familiärem Risiko gibt es ebenfalls ECIBC-Empfehlungen. Einige Empfehlungen beziehen sich auf Frauen mit hoher Brustdicke und suspekten Läsionen im Screening (Schünemann et al., 2020). Es gibt dennoch große Unterschiede in den Mortalitätsraten an Brustkrebs zwischen den EU-Ländern (Carioli et al., 2017) und in der Qualität des Mammographie-Screenings (Deandrea et al., 2016). Da das Mammographie-Screening nachweislich die Sterblichkeit an Brustkrebs reduziert (Kuhl et al., 2005) und die Mortalitätsunterschiede EU-weit ausgeglichen werden sollen (Perry et al., 2008), wurden in dieser Arbeit die Einhaltung und Umsetzung der europäischen Leitlinien und mögliche Auswirkungen auf die Brustkrebs-Sterblichkeit untersucht. Die europäische Kommission hat im Jahr 2017 einen Bericht zur Umsetzung der Leitlinien veröffentlicht. Hier wurden alle europäischen Länder befragt, ob die Qualitätsstandards zum Brustkrebs-Screening eingehalten wurden. Zur Ermittlung diente ein ausführlicher Fragebogen, der alle einzelnen Punkte aus den europäischen Leitlinien zur Brustkrebs-Früherkennung abfragt (World Health Organization, 2017). Der Fragebogen besteht aus 24 Fragen aus den Themenbereichen allgemeine Informationen (z.B. Screening Intervall), Programmorganisation (z.B. „gibt es eine nationale Screening-Politik?“), Einladung zur Untersuchung (z.B. „wird die Einladung per Post verschickt?“), Programm-Monitoring und Qualitätssicherung (z.B. „werden die Mammographien immer von zwei unabhängigen Untersuchern befundet?“) und Einwilligungserklärung zum Screening. Vertreter aus allen befragten Ländern haben diesen Fragebogen beantwortet. Um herauszufinden, ob die Anwendung eines einheitlichen Screening-Programms die Sterblichkeit an Brustkrebs reduzieren kann, wurden die Länder nach dem Zeitpunkt der Initiierung des Screening-Programms in verschiedene Gruppen eingeteilt. Dann wurde mittels einer ANOVA überprüft, ob sich die Länder, die das Screening schon früh eingeführt haben, in der Brustkrebs-Mortalität von den Ländern unterscheiden, die das Screening erst spät oder gar nicht eingeführt haben. Laut Implementierungsreport der europäischen Kommission gibt es nur in Bulgarien, Griechenland und der Slowakei kein populationsbezogenes, einheitliches Screening-Programm. Alle anderen Länder haben ein populationsbasiertes Programm, allerdings variiert der Zeitpunkt der Einführung stark: Während in Spanien schon seit 1990 ein Screening-Programm etabliert ist, wurde selbiges in

Österreich und Rumänien erst 2014 und 2015 initiiert (World Health Organization, 2017). Im nächsten Schritt wurde der Faktor „ist die Krankenversicherung eine Finanzierungsquelle?“ untersucht. Mittels t-Test wurden diejenigen Länder, in denen sich die Krankenkassen an der Finanzierung des Mammographie-Screenings beteiligten mit denen verglichen, in denen es keine finanzielle Unterstützung gab. Ein weiterer t-Test wurde mit dem Faktor „werden die Frauen mit auffälligen Befunden im Screening automatisch für weitere Untersuchungen eingeladen?“ durchgeführt. Hier wurden die Länder verglichen, die im Rahmen ihres Screening-Programmes die Frauen mit positivem Screening-Ergebnis automatisiert für weitere Untersuchungen einluden. Demgegenüber standen die Länder, die dies nicht taten. Die Durchführung eines t-Tests ist sinnvoll, wenn man zwei Stichproben bezüglich ihrer Mittelwerte vergleichen möchte. In dieser Arbeit wurden t-Tests für zwei unverbundene Stichproben durchgeführt. Voraussetzung ist theoretisch, dass die Stichprobendaten aus zwei normalverteilten Grundgesamtheiten mit der gleichen Varianz, sowie zwei unverbundene Stichproben und deren Mittelwerte vorliegen (Weiß, 2019).

3 ERGEBNISSE

3.1 Zweifaktorielle Varianzanalyse

In einer ersten, zweifaktoriellen Varianzanalyse wurden die aMR an Brustkrebs bei Frauen bezüglich der Faktoren „Jahr“ und „Land“ verglichen.

Tabelle 1: Ergebnisse der zweifaktoriellen ANOVA mit den beiden Einflussgrößen auf die Brustkrebs-Mortalität Land und Jahr

Einfluss	F-Wert	P-Wert	Signifikanz
Land	3,53	<0,0001	ja
Jahr	3,79	0,0542	nein
Land und Jahr Interaktion	3,52	<0,0001	ja

Für den Faktor Land ist der F-Wert 3,53. Mit einem p-Wert von <0,0001 zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied der aMR zwischen den Ländern, nicht aber zwischen den betrachteten Jahren (F-Wert 3,79; p-Wert von 0,0542). Die Interaktion zwischen den Faktoren Land und Jahr ist mit einem p-Wert von <0,0001 ebenfalls signifikant, der F-Wert beträgt hier 3,52.

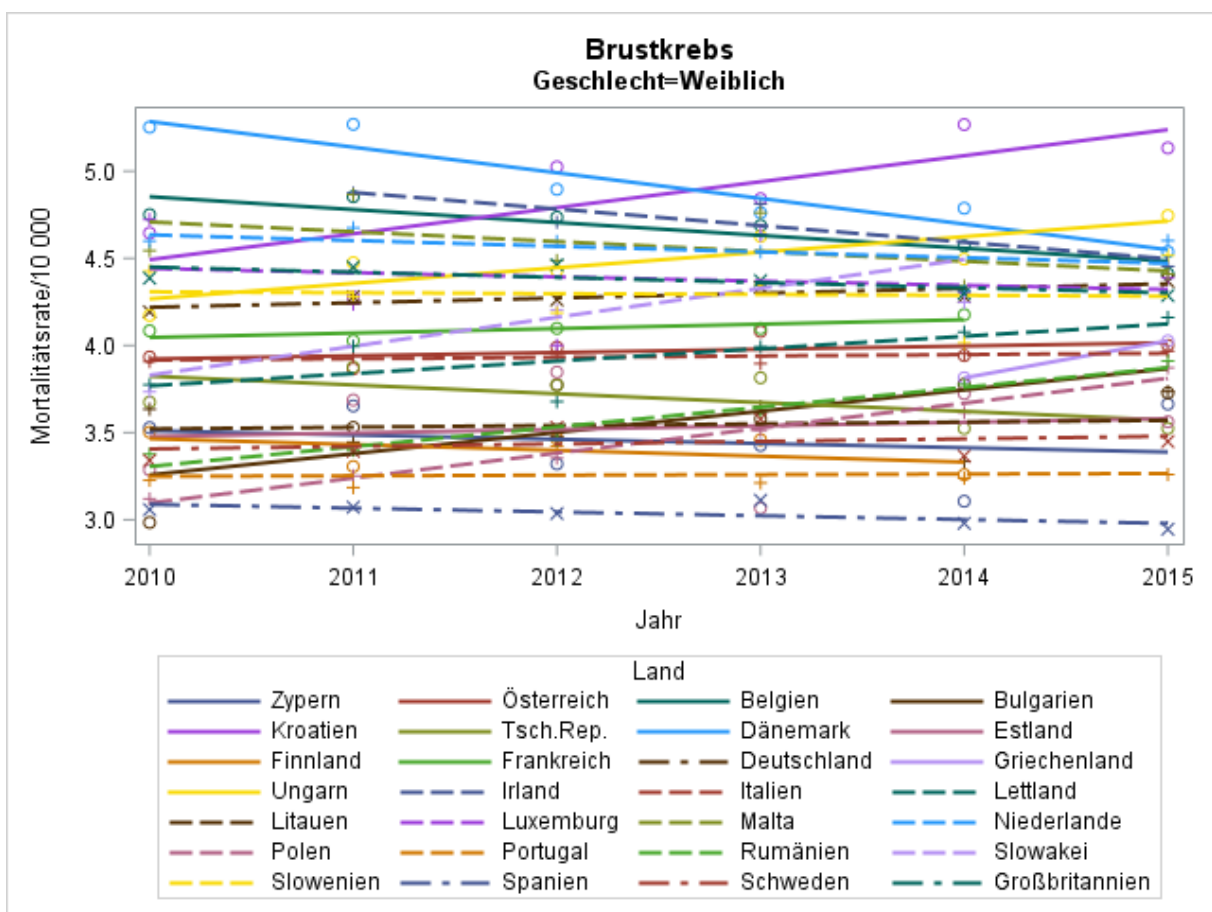


Abb. 6: aMR an Brustkrebs bei Frauen in den verschiedenen Ländern im zeitlichen Verlauf (2010-2015) dargestellt

In Abb. 6 zeigt sich eine insgesamt eher gleichbleibende Sterblichkeit an Brustkrebs bei Frauen zwischen 2010 und 2015 in den verglichenen EU-Ländern. Eine Ausnahme bildet hier Dänemark, wo die Mortalität zwischen 2010 und 2015 deutlich rückläufig war. Auch in Belgien nahm die Mortalität leicht ab. Allerdings gehören diese beiden Länder auch zu den Spitzenreitern der Mortalitätsranglisten an Brustkrebs. In einigen Ländern zeigten sich aber auch steigende Mortalitätsraten an Brustkrebs, hierzu zählen insbesondere Kroatien, Ungarn, die Slowakei und Polen.

3.2 Mortalitätsrangliste

In Abb. 7 sind die Mittelwerte der aMR pro 10.000 Einwohner an Brustkrebs bei Frauen in den Jahren 2010-2015 in den verglichenen Ländern nach Rang sortiert dargestellt.

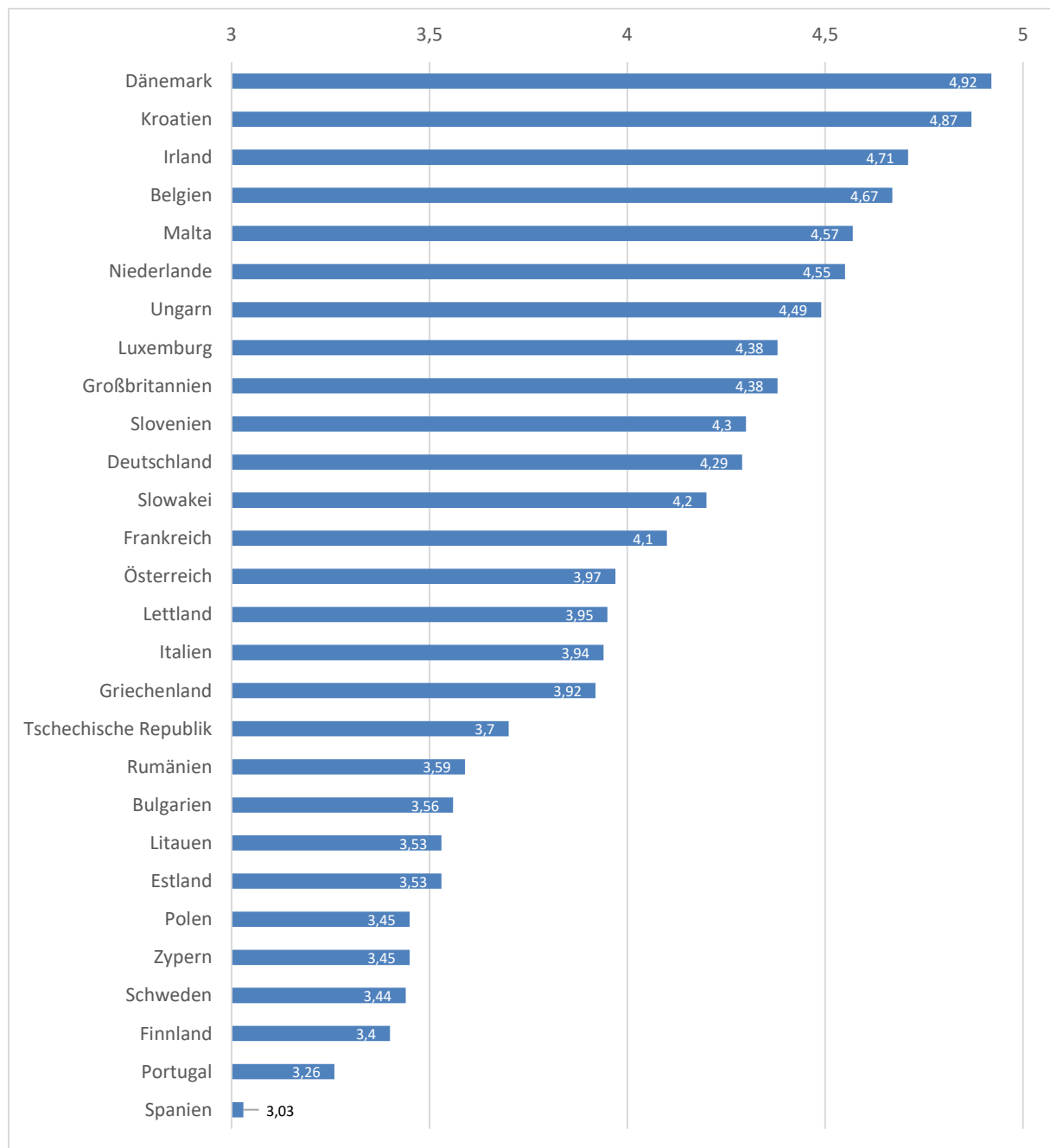


Abb. 7: Mittelwert der Mortalitätsraten pro 10.000 Einwohner (2010-2015)

Abb. 7 zeigt, dass Dänemark in den Jahren 2010-2015 trotz deutlicher Verbesserung der Brustkrebs-Sterblichkeit weiterhin Spitzenreiter im Ländervergleich der EU war. In Portugal, Spanien und Finnland sterben deutlich weniger Frauen an der Erkrankung. Deutschland befindet sich auf Rang 11 von 28.

3.3 Korrelationsanalysen

Zwischen allen ausgewählten potenziellen Einflussfaktoren aus der HFA-Datenbank und der aMR in den Jahren 2010-2015 der EU-Länder wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Hierbei zeigten dann 15 von 30 potenziellen Einflussfaktoren einen signifikanten Zusammenhang zur Brustkrebs-Mortalität. Das Bestimmtheitsmaß R^2 in der darauffolgenden multiplen Regressionsanalyse betrug 0,75. Dies bedeutet, dass 75% der Varianz in den Mortalitätsraten durch die ausgewählten Einflussfaktoren erklärbar ist. In Tabelle 2 finden sich die Ergebnisse der Korrelationsanalysen mit 15 signifikanten Einflussfaktoren.

Tabelle 2: Korrelationsanalysen mit den Einflussfaktoren bei Frauen

Name des Einflussfaktors	Korrelationskoeffizient nach Pearson	p-Wert	Signifikanz
Anzahl an Geräten zur Positronen-Emissions-Tomographie pro 100.000 Einwohner	0,51252	<0,0001	Ja
Brustkrebsinzidenz pro 100.000 Einwohner	0,43907	<0,0001	Ja
Anteil der Gesundheitsausgaben des öffentlichen Sektors an den Gesamtausgaben	0,38327	<0,0001	Ja
Bruttonationaleinkommen pro Kopf (in US\$)	0,30812	<0,0001	Ja
Arbeitslosenquote	-0,32941	<0,0001	Ja
Anzahl an Bestrahlungsgeräten pro 100.000 Einwohner	0,40811	0,0001	Ja
Anteil der Gesundheitsausgaben des Privatsektors an den Gesamtausgaben	-0,32973	0,0001	Ja
Anteil der pharmazeutischen Ausgaben an den Gesundheitsausgaben	-0,32252	0,0017	Ja
Anzahl an Abtreibungen je 1.000 Lebendgeburten	-0,26745	0,0022	Ja
Anzahl an Geburtshelfern und Gynäkologen pro 100.000 Einwohner	-0,29375	0,0036	Ja
Gesundheitsausgaben gesamt pro Kopf (in US\$ kaufkraftbereinigt)	0,42692	0,0060	Ja
Anzahl an Hausärzten pro 100.000 Einwohner	0,25170	0,0092	Ja
Anteil der Tabakraucher in der Bevölkerung (ab 15 Jahren)	-0,26303	0,0184	Ja
Anteil aller Lebendgeburten von Müttern unter 20 Jahren	-0,18294	0,0214	Ja
Anteil der Bevölkerung (über 50 Jahren) mit sozialem Netz	0,28716	0,0353	Ja
Geschätzte Lebenserwartung bei Geburt	0,14259	0,0739	Nein
Anteil der städtischen Bevölkerung an der Gesamtbevölkerung	0,25716	0,0745	Nein
Durchschnittliche Menge an Obst und Gemüse, die pro Person pro Jahr zur Verfügung steht (in kg)	0,17160	0,0786	Nein

Name des Einflussfaktors	Korrelationskoeffizient nach Pearson	p-Wert	Signifikanz
Anzahl aller verfügbaren Mammographen	-0,20234	0,0817	Nein
Anteil an gestillten Säuglingen im Alter von 3 Monaten	-0,15921	0,2203	Nein
Jährlicher reiner Alkoholkonsum pro Kopf in Liter	-0,09594	0,2305	Nein
Anzahl an MRT-Geräten pro 100.000 Einwohner	-0,12323	0,2527	Nein
Anteil fettleibiger Personen (altersstandardisiert) an der Gesamtbevölkerung	0,07644	0,3398	Nein
Sterblichkeitsrate pro 1.000 Einwohner	-0,05946	0,4759	Nein
Prozentuale Verbreitung von Diabetes in der Gesamtbevölkerung	0,07675	0,4904	Nein
Anzahl an Mammographien pro 100.000 Einwohner	0,06361	0,5877	Nein
Anzahl an Geräten zur Computer-Tomographie pro 100.000 Einwohner	-0,03360	0,7465	Nein
Alphabetisierungsrate in der Bevölkerung (ab 15 Jahren)	-0,06360	0,8020	Nein
Anteil aller Lebendgeburten von Müttern über 35 Jahren	-0,01306	0,8706	Nein
Anzahl an Akutkrankenhausbetten pro 100.000 Einwohner	0,00766	0,9311	Nein

Es wird sichtbar, dass insgesamt 15 der 30 möglichen ausgesuchten Einflussfaktoren statistisch signifikant mit der Mortalitätsrate an Brustkrebs korrelieren. Die wichtigsten Faktoren mit dem höchsten Korrelationskoeffizient sind „Anzahl an Geräten zur Positronen-Emissions-Tomographie pro 100.000 Einwohner“, „Brustkrebsinzidenz pro 100.000 Einwohner“ und „Gesundheitsausgaben gesamt pro Kopf (in US\$ kaufkraftbereinigt)“. Weitere signifikante Faktoren sind: „Anteil der Gesundheitsausgaben des öffentlichen Sektors an den Gesamtausgaben“, „Bruttonationaleinkommen pro Kopf (in US\$)“, „Anzahl an Bestrahlungsgeräten pro 100.000 Einwohner“, „Anzahl an Hausärzten pro 100.000 Einwohner“ und „Anteil der Bevölkerung (über 50 Jahren) mit sozialem Netz“. Eine signifikante Negativkorrelation mit der Mortalitätsrate an Brustkrebs gibt es mit folgenden Einflussfaktoren: „Arbeitslosenquote“, „Anteil der Gesundheitsausgaben des Privatsektors an den Gesamtausgaben“, „Anteil der pharmazeutischen Ausgaben an den Gesundheitsausgaben“, „Anzahl an Abtreibungen je 1.000 Lebendgeburten“, „Anzahl an Geburtshelfern und Gynäkologen pro 100.000 Einwohner“, „Anteil der Tabakraucher in der Bevölkerung (ab 15 Jahren)“, „Anteil aller Lebendgeburten von Müttern unter 20 Jahren“. Mit den in der Korrelationsanalyse signifikanten Faktoren wurden im Anschluss Regressionsanalysen durchgeführt.

3.4 Multiple Regressionsanalysen

In Tabelle 3 sind die multiplen Regressionsanalysen mit den korrelierenden Faktoren aus der Korrelationsanalyse dargestellt.

Tabelle 3: Multiple Regressionsanalysen der korrelierenden Faktoren

<u>Regressionsanalyse</u>	Schrittweise multiple Regressionsanalyse		
Risikofaktor	p-Wert	Prüfgröße F	Koeffizient
Anzahl an Bestrahlungsgeräten pro 100.000 Einwohner	<0,0001	172,09	1,95
Anteil der Bevölkerung (über 50 Jahren) mit sozialem Netz	<0,0001	107,08	-0,06
Anzahl an Hausärzten pro 100.000 Einwohner	<0,0001	106,34	0,02
Anzahl an Geburtshelfern und Gynäkologen pro 100.000 Einwohner	<0,0001	76,99	0,42
Gesundheitsausgaben gesamt pro Kopf (in US\$ kaufkraftbereinigt)	<0,0001	65,61	-1,95
Anteil aller Lebendgeburten von Müttern unter 20 Jahren	<0,0001	59,92	-0,14
Anteil der Gesundheitsausgaben des Privatsektors an den Gesamtausgaben	<0,0001	58,16	0,07
Anteil der Gesundheitsausgaben des öffentlichen Sektors an den Gesamtausgaben	<0,0001	53,23	2,10
Anzahl an Geräten zur Positronen-Emissions-Tomographie pro 100.000 Einwohner	<0,0001	50,45	4,88
Anteil der pharmazeutischen Ausgaben an den Gesundheitsausgaben	<0,0001	48,45	-0,06
Arbeitslosenquote	<0,0001	37,61	-0,04
Brustkrebsdiagnosen pro 100.000 Einwohner	<0,0001	28,92	-0,01
Bruttonationaleinkommen pro Kopf (in US\$)	0,0001	15,67	0,03
R-Quadrat	0,7566		

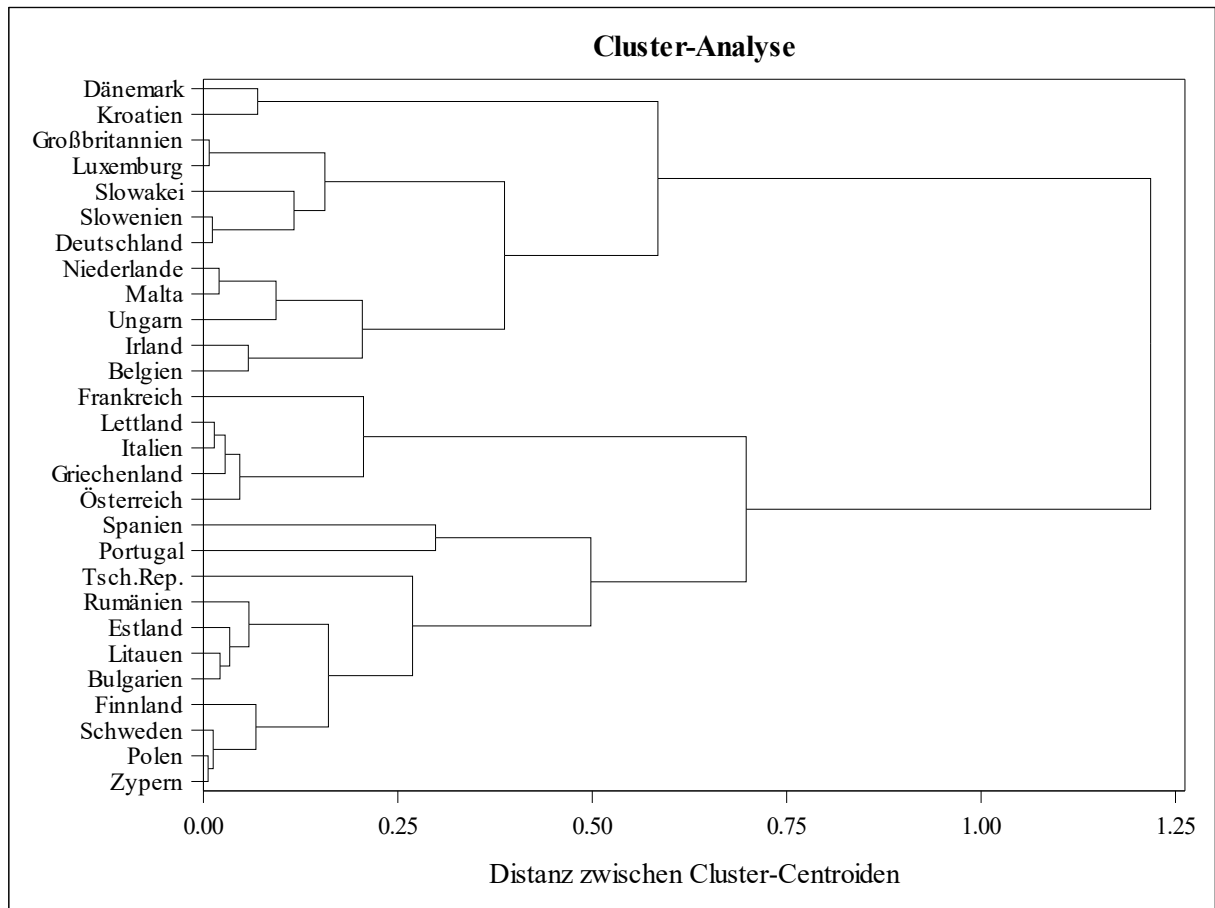
In der multiplen Regressionsanalyse, die alle Faktoren enthält, die in der Korrelationsanalyse signifikant waren, liegt R^2 bei 0,7566. Den höchsten Wert hat die Prüfgröße F beim Faktor „Anzahl an Bestrahlungsgeräten pro 100.000 Einwohner“ mit 172,09. Ebenfalls hohe F-Werte finden sich für die Faktoren „Anteil der Bevölkerung (über 50 Jahren) mit sozialem Netz“ (107,08) und „Anzahl an Hausärzten pro 100.000 Einwohner“ (106,34). Diese Faktoren haben, nach den Analysen in dieser Arbeit, den größten Einfluss auf die Mortalitätsrate.

Den niedrigsten Wert nimmt F mit 15,67 beim Faktor Bruttonationaleinkommen pro Kopf (in US\$) an. Der Einfluss dieses Faktors auf die Mortalitätsrate an Brustkrebs ist, im Vergleich zu den anderen signifikanten Faktoren, am geringsten.

3.5 Clusteranalyse

Anhand der aMR in den Jahren 2010-2015 wurden die EU-Länder in Cluster eingeteilt. Ein $R^2 > 0,8$ ergab sich für die Aufteilung in 3 Cluster ($R^2 = 0,878$).

Tabelle 4: Dendrogramm der Clusteranalyse der aMR an Brustkrebs für Frauen in den EU-Ländern



Die 3 Cluster teilen sich folgendermaßen auf:

- Cluster 1: Dänemark, Kroatien, Großbritannien, Luxemburg, Slowakei, Slowenien, Deutschland, Niederlande, Malta, Ungarn, Irland und Belgien.
- Cluster 2: Frankreich, Lettland, Italien, Griechenland und Österreich.
- Cluster 3: Spanien, Portugal, Tschechische Republik, Rumänien, Estland, Litauen, Bulgarien, Finnland, Schweden, Polen und Zypern.

Die Cluster wurden in Bezug auf ihre Einheitlichkeit in den aMR an Brustkrebs gebildet. Die höchste Sterblichkeit an Brustkrebs findet sich in den Ländern von Cluster 1, die niedrigste in Cluster 3.

Tabelle 5: Mittelwert und Standardabweichung der aMR an Brustkrebs pro 10.000 Frauen

	Mittelwert aMR an Brustkrebs pro 10.000 Frauen	Standardabweichung
Cluster 1	4,53	0,30
Cluster 2	3,88	0,22
Cluster 3	3,49	0,29

Der Mittelwert der Mortalitätsraten in Cluster 1 beträgt 4,53 pro 10.000 Frauen mit einer Standardabweichung von 0,30. In Cluster 2 ist der Mittelwert der aMR 3,88 mit der geringsten Standardabweichung innerhalb des Clusters (0,22) zu finden. Den geringsten Mittelwert für die aMR bildet Cluster 3 mit 3,49. Die Standardabweichung beträgt hier 0,29.

3.6 Einfaktorielle Varianzanalyse zum Vergleich der Länder

In Tabelle 6 werden die Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse zum Vergleich der Länder dargestellt. Die Mortalitätsrate ist am höchsten in Cluster 1 und am niedrigsten in Cluster 3. Außerdem wurden alle Variablen untersucht, die signifikant mit der aMR korreliert sind.

Tabelle 6: ANOVA Cluster und Faktoren

Name des Einflussfaktors	Cluster 1					Cluster 2					Cluster 3					p-Wert
	Min	Med	MW	Max	SW	Min	Med	MW	Max	SW	Min	Med	MW	Max	SW	
Mortalitätsrate	3,73	4,49	4,53	5,27	0,30	3,33	3,94	3,88	4,18	0,22	2,95	3,50	3,49	4,16	0,29	<0,0001
Anzahl an Geräten zur Positronen-Emissions-Tomographie pro 100.000 Einwohner	0,04	0,17	0,21	0,61	0,16	0,00	0,14	0,13	0,27	0,09	0,00	0,04	0,07	0,22	0,07	<0,0001
Brustkrebsdiagnosen pro 100.000 Einwohner	98,88	154,64	153,24	200,02	26,27	89,30	149,06	142,86	180,70	29,83	53,00	111,33	118,73	200,32	37,84	<0,0001
Anteil der Gesundheitsausgaben des öffentlichen Sektors an den Gesamtausgaben	1101,88	2675,09	2823,28	5717,26	1338,27	982,57	2489,69	2421,27	3923,47	1009,68	483,83	1250,56	1605,19	4385,43	1016,38	<0,0001
Bruttonationaleinkommen pro Kopf (in US\$, gerundet)	12970	43145	38475	78220	19555	12560	35875	33382	50700	13209	6980	19375	24353	61690	15759	<0,0001
Arbeitslosenquote	4,40	7,58	8,75	17,30	3,60	4,60	10,35	12,18	27,50	6,44	5,00	10,00	11,35	26,09	5,19	0,0008
Anzahl an Bestrahlungsgeräten pro 100.000 Einwohner	0,23	0,63	0,75	1,34	0,32	0,45	0,58	0,61	0,86	0,12	0,30	0,46	0,53	0,97	0,21	0,0021
Anteil der Gesundheitsausgaben des Privatsektors an den Gesamtausgaben	12,93	23,10	23,49	37,11	7,72	21,65	24,84	26,79	38,34	4,68	15,28	28,26	29,35	54,77	11,67	0,0309
Anteil der pharmazeutischen Ausgaben an den Gesundheitsausgaben	6,30	16,84	15,76	33,40	6,79	11,70	25,46	22,11	30,74	6,26	12,10	18,40	19,03	28,00	4,27	0,0002
Anzahl an Abtreibungen je 1.000 Lebendgeburten	0,00	153,99	173,43	447,77	111,12	128,31	199,17	208,57	277,86	44,59	1,55	250,18	273,58	526,81	136,34	<0,0001
Anzahl an Geburtshelfern und Gynäkologen pro 100.000 Einwohner	4,82	12,31	12,96	20,49	3,92	12,57	20,47	20,10	25,89	5,08	10,07	14,74	16,27	25,43	4,87	<0,0001
Gesundheitsausgaben gesamt pro Kopf (in US\$ kaufkraftbereinigt, gerundet)	1656	3561	3321	5099	1187	2361	3071	3469	4546	819	1274	2767	2581	3925	951	0,0739
Anzahl an Hausärzten pro 100.000 Einwohner	43,82	76,68	74,65	112,81	17,60	18,36	77,70	87,46	164,08	46,37	20,43	64,56	60,83	79,70	17,07	0,0008

Name des Einflussfaktors	Cluster 1					Cluster 2					Cluster 3					p-Wert
	Min	Med	MW	Max	SW	Min	Med	MW	Max	SW	Min	Med	MW	Max	SW	
Anteil der Tabakraucher in der Bevölkerung (ab 15 Jahren)	20,60	25,30	26,02	32,70	3,55	22,30	30,20	30,15	41,10	5,95	19,20	30,40	30,28	38,70	5,46	0.0024
Anteil aller Lebendgeburten von Müttern unter 20 Jahren	0,00	2,12	2,95	6,72	1,97	1,29	2,38	2,45	4,76	1,08	1,09	3,14	4,18	11,14	3,09	0.0002
Anteil der Bevölkerung (über 50 Jahren) mit sozialem Netz	70,00	90,00	88,75	95,00	6,34	61,00	91,00	84,00	93,00	12,86	61,00	84,00	81,09	89,00	8,24	0.0322

Für den Faktor „Anzahl an Geräten zur Positronen-Emissions-Tomographie pro 100.000 Einwohner“ verhält es sich ebenso, dass Cluster 1 den höchsten und Cluster 3 den geringsten Wert hat. Für den Faktor „Brustkrebsdiagnosen pro 100.000 Einwohner“ ist die Reihenfolge identisch: am höchsten ist der Mittelwert in Cluster 1 und am geringsten in Cluster 3. Auch für die Faktoren „Anteil der Gesundheitsausgaben des öffentlichen Sektors an den Gesamtausgaben“ und „Bruttonationaleinkommen pro Kopf (in US\$)“ bleibt dieses Ranking bestehen. Erstmals unterscheidet sich der Faktor „Arbeitslosenquote“. Hier ist der Mittelwert am höchsten in Cluster 2, gefolgt von Cluster 3. Der geringste Mittelwert liegt in Cluster 1 vor. Für den Faktor „Anzahl an Bestrahlungsgeräten pro 100.000 Einwohner“ ist der Mittelwert am höchsten für Cluster 1 und am geringsten für Cluster 3. Die genau umgekehrte Reihenfolge ergibt sich für den Faktor „Anteil der Gesundheitsausgaben des Privatsektors an den Gesamtausgaben“. Beim Faktor „Anteil der pharmazeutischen Ausgaben an den Gesundheitsausgaben“ hat Cluster 2 den höchsten Mittelwert, gefolgt von Cluster 3 und 1. Ebenso verhält sich das Ranking für den Faktor „Anzahl an Geburtshelfern und Gynäkologen pro 100.000 Einwohner“. Beim Faktor „Anzahl an Abtreibungen je 1.000 Lebendgeburten“ ist der Mittelwert am höchsten für Cluster 3 und am niedrigsten für Cluster 1. Bei den „Gesundheitsausgaben gesamt pro Kopf (in US\$ kaufkraftbereinigt)“ ist der Mittelwert am höchsten in Cluster 2, gefolgt von Cluster 1 und Cluster 3. Der Faktor „Anzahl an Hausärzten pro 100.000 Einwohner“ hat den höchsten Mittelwert in Cluster 2 und den niedrigsten Mittelwert in Cluster 1. Beim Faktor „Anteil der Tabakraucher in der Bevölkerung“ ist der Mittelwert am höchsten in Cluster 3 und am niedrigsten in Cluster 1. Beim „Anteil aller Lebendgeburten von Müttern unter 20 Jahren“ ergibt sich die Reihenfolge Cluster 3, Cluster 1 und Cluster 2 (absteigend), beim Faktor „Anteil der Bevölkerung (über 50 Jahren) mit sozialem Netz“ ist der Mittelwert am höchsten in Cluster 1 und am niedrigsten in Cluster 3. Somit hat Cluster 1 für 7 der 15 Faktoren den höchsten Mittelwert und für 6 Faktoren den niedrigsten Mittelwert: Cluster 2 hat für 4 Faktoren den höchsten Mittelwert und für einen Faktor den niedrigsten Mittelwert. Cluster 3 hat für 4 Faktoren den höchsten und für 8 Faktoren den niedrigsten Mittelwert. Die Cluster unterscheiden sich signifikant bezüglich aller Variablen bis auf „Gesundheitsausgaben gesamt pro Kopf (in US\$ kaufkraftbereinigt)“.

Bei den paarweisen Vergleichen zwischen den Clustern gibt es in der Mortalitätsrate signifikante Unterschiede zwischen allen Clustern (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Paarweiser Vergleich der Cluster untereinander in Mortalitätsrate und Faktoren für Frauen. Angegeben ist der adjustierte p-Wert.
(C1: Cluster 1; C2: Cluster 2; C3: Cluster 3)

Faktor	Adj. p-wert C1-2	Adj. p-wert C1-3	Adj. p-wert C2-3
Mortalitätsrate	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Anzahl an Geräten zur Positronen-Emissions-Tomographie pro 100.000 Einwohner	0,0613	<0,0001	0,2840
Brustkrebsdiagnosen pro 100.000 Einwohner	0,4526	<0,0001	0,0192
Anteil der Gesundheitsausgaben des öffentlichen Sektors an den Gesamtausgaben	0,3525	<0,0001	0,0167
Bruttonationaleinkommen pro Kopf (in US\$)	0,3530	<0,0001	0,0176
Arbeitslosenquote	0,0054	0,0084	0,7396
Anzahl an Bestrahlungsgeräten pro 100.000 Einwohner	0,2153	0,0023	0,6525
Anteil der Gesundheitsausgaben des Privatsektors an den Gesamtausgaben	0,4492	0,0321	0,7058
Anteil der pharmazeutischen Ausgaben an den Gesundheitsausgaben	0,0004	0,0364	0,3332
Anzahl an Abtreibungen je 1.000 Lebendgeburten	0,5247	<0,0001	0,0919
Anzahl an Geburtshelfern und Gynäkologen pro 100.000 Einwohner	<0,0001	0,0034	0,0395
Gesundheitsausgaben gesamt pro Kopf (in US\$ kaufkraftbereinigt)	0,9843	0,1176	0,1854
Anzahl an Hausärzten pro 100.000 Einwohner	0,2207	0,0465	0,0011
Anteil der Tabakraucher in der Bevölkerung (ab 15 Jahren)	0,0287	0,0077	0,9869
Anteil aller Lebendgeburten von Müttern unter 20 Jahren	0,7717	0,0018	0,0022
Anteil der Bevölkerung (über 50 Jahren) mit sozialem Netz	0,3854	0,0346	0,7673

Im Übrigen gibt es nur noch für den Faktor „Anzahl an Geburtshelfern und Gynäkologen pro 100.000 Einwohner“ Unterschiede zwischen allen drei Clustern im paarweisen Vergleich miteinander. Zwischen Cluster 1 und Cluster 2 gibt es signifikante Unterschiede in den Faktoren „Arbeitslosenquote“, „Anteil der pharmazeutischen Ausgaben an den Gesundheitsausgaben“, „Anzahl an Geburtshelfern und Gynäkologen pro 100.000 Einwohner“ und „Anteil der Tabakraucher in der Bevölkerung (ab 15 Jahren)“. Zwischen Cluster 1 und Cluster 3 gibt es signifikante Unterschiede für alle Faktoren bis auf den Faktor „Gesundheitsausgaben gesamt pro Kopf (in US\$ kaufkraftbereinigt)“. Zwischen Cluster 2 und Cluster 3 gibt es signifikante Unterschiede in den Faktoren „Brustkrebsdiagnosen pro 100.000 Einwohner“, „Anteil der Gesundheitsausgaben des öffentlichen Sektors an den Gesamtausgaben“, „Bruttonationaleinkommen pro Kopf (in US\$)“, „Anzahl an Geburtshelfern und Gynäkologen pro 100.000 Einwohner“, „Anzahl an Hausärzten pro 100.000 Einwohner“ und „Anteil aller Lebendgeburten von Müttern unter 20 Jahren“.

3.7 Vergleich von Präventionsmaßnahmen

Um die Unterschiede in den Mortalitätsraten an Brustkrebs innerhalb der EU-Länder besser zu verstehen, wurden in dieser Arbeit Unterschiede in den Präventionsmaßnahmen untersucht. Im Implementierungsreport der europäischen Kommission (World Health Organization, 2017) bestehen die wichtigsten Unterschiede zwischen den Ländern aus dem Zeitpunkt der Einführung eines populationsbezogenen Screening-Programms, der Finanzierung des Screenings und der aktiven Nachverfolgung positiv gescreenter Patientinnen.

3.7.1 Einfaktorielle Varianzanalyse zum Einführungsjahrzehnt des Screenings

Folgende Gruppen wurden anhand des Einführungsjahrzehnts des Brustkrebs-Screenings gebildet:

- Gruppe 1 (kein populationsbasiertes Screening Programm):
Bulgarien, Griechenland, Slowakei
- Gruppe 2 (Einführung in den 1980er Jahren):
Finnland 1987, Niederlande 1989, Schweden 1986, Großbritannien 1988
- Gruppe 3 (Einführung in den 1990er Jahren):
Italien 1990, Luxemburg 1992, Portugal 1990, Spanien 1990
- Gruppe 4 (Einführung in den 2000er Jahren):
Belgien 2001, Kroatien 2006, Zypern 2003, Tschechien 2002, Dänemark 2008, Estland 2003, Frankreich 2004, Deutschland 2005, Ungarn 2001, Irland 2000, Lettland 2009, Litauen 2005, Malta 2009, Polen 2006, Slowenien 2008
- Gruppe 5 (Einführung in den 2010er Jahren):
Österreich 2014, Rumänien 2015

Tabelle 8: Ländergruppen auf Basis der Programmeinführung

Ländergruppen auf Basis Programmeinführung	min	med	Mittelwert	max	SD
Gruppe 1	2,98	3,78	3,84	4,63	0,41
Gruppe 2	3,26	4,29	3,97	4,68	0,54
Gruppe 3	2,95	3,66	3,65	4,72	0,56
Gruppe 4	3,07	4,19	4,16	5,27	0,56
Gruppe 5	3,38	3,89	3,78	4,08	0,25

Tabelle 8 zeigt die altersstandardisierten Mortalitätsraten für die Gruppen mit Minimum, Median, Mittelwert, Maximum und Standardabweichung.

In Tabelle 9 zeigt sich, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe 3 und 4 gibt. Anhand der Mittelwerte der aMR an Brustkrebs (Tabelle 9) ist die Mortalität in Gruppe 3 im Vergleich zu Gruppe 4 also geringer. Zwischen Gruppe 1, 2, 5 und den übrigen Gruppen gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Mortalitätsrate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Einführung eines Screening Programmes.

Tabelle 9: Einfaktorielle Varianzanalyse zum Einführungsjahrzehnt des Screenings

Gruppenvergleich	Adjustierter p-wert	Signifikanz (ja/nein)
Gruppe 1 mit Gruppe 2	0,9936	Nein
Gruppe 1 mit Gruppe 3	0,8359	Nein
Gruppe 1 mit Gruppe 4	0,3135	Nein
Gruppe 1 mit Gruppe 5	0,9992	Nein
Gruppe 2 mit Gruppe 3	0,3804	Nein
Gruppe 2 mit Gruppe 4	0,3657	Nein
Gruppe 2 mit Gruppe 5	0,9563	Nein
Gruppe 3 mit Gruppe 4	0,0004	Ja
Gruppe 3 mit Gruppe 5	0,9426	Nein
Gruppe 4 mit Gruppe 5	0,1661	Nein

3.7.2 t-Test zum Vergleich des Finanzierungsmodells

Der t-Test zum Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne Kostenbeteiligung durch die Krankenversicherung ergab mit einem p-Wert von 0,1169 keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Folgende Gruppen wurden gebildet:

- Gruppe A (durch Krankenversicherung mitfinanziert): Österreich, Belgien, Kroatien, Tschechien, Dänemark, Estland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Litauen, Luxemburg, Polen, Slowenien, Spanien
- Gruppe B (keine Mitfinanzierung): Zypern, Irland, Italien, Lettland, Malta, Niederlande, Portugal, Rumänien, Schweden, Großbritannien

3.7.3 t-Test zum Vergleich der aktiven Nachverfolgung positiver Screening-Ergebnisse

Ein weiterer t-Test wurde durchgeführt, um zu ermitteln, ob der Faktor „werden die Frauen mit auffälligen Befunden im Screening automatisch für weitere Untersuchungen eingeladen?“ sich auf die Brustkrebs-Mortalität auswirke. Auch hier ergab sich mit einem p-Wert von $p=0,6254$ kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Folgende Gruppen wurden gebildet:

- Gruppe I: (Ja, die Frauen mit auffälligem Befund im Screening werden aktiv für weitere Untersuchungen eingeladen): Österreich, Kroatien, Zypern, Tschechien, Dänemark, Estland, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Italien, Luxemburg, Malta, Polen, Portugal, Rumänien, Slowenien, Spanien, Schweden, Großbritannien
- Gruppe II: (Nein, die Frauen mit auffälligen Befunden werden nicht aktiv für weitere Untersuchungen eingeladen): Belgien, Lettland, Litauen, Niederlande

Ländercluster auf Basis Prozess zur aktiven Nachverfolgung	min	med	M	max	SD
Gruppe I (aktive Nachverfolgung nach positivem Screening)	2,95	3,96	3,98	5,27	0,58
Gruppe II (keine aktive Nachverfolgung nach positivem Screening)	3,33	3,99	4,05	4,85	0,50

Tabelle 11: Ländercluster auf Basis Prozess zur aktiven Nachverfolgung

3.8 Zusammenfassende Darstellung

Abb. 8 fasst die wichtigsten Ergebnisse der Analysen in dieser Arbeit zusammen.

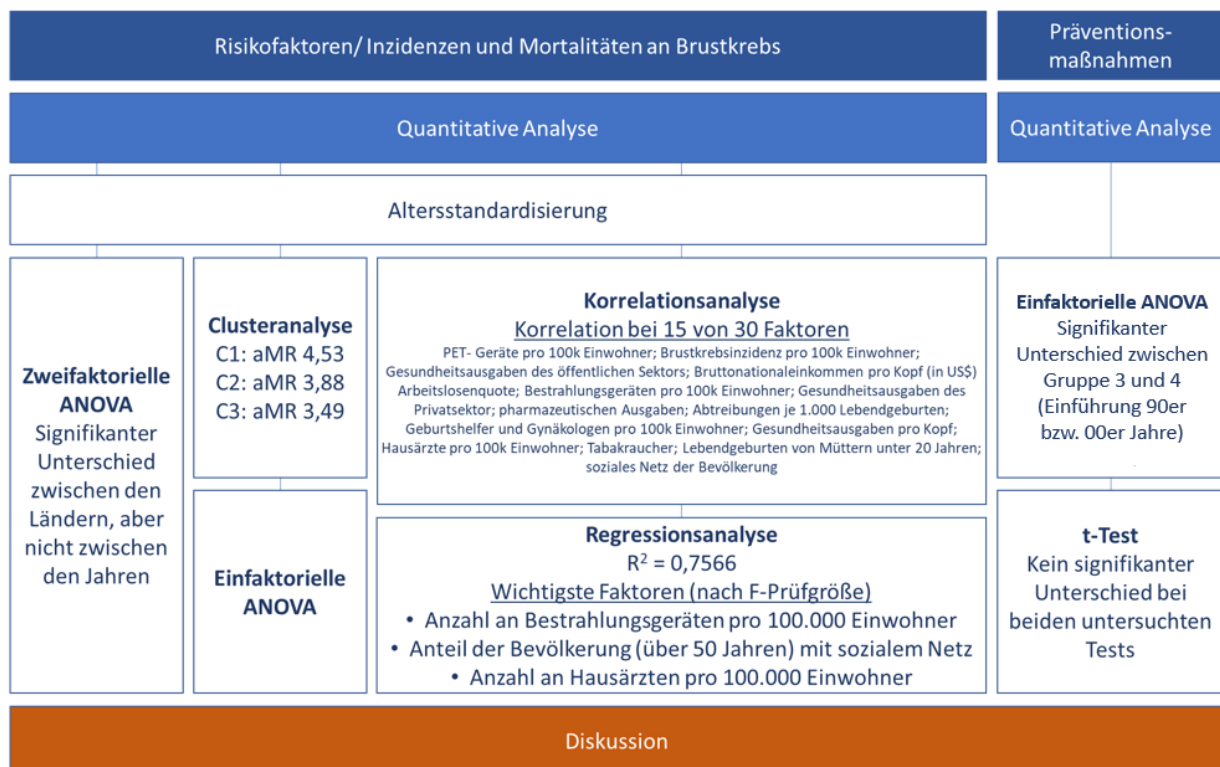


Abb. 8: Zusammenfassende Darstellung

4 DISKUSSION

4.1 Datenqualität

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten stammen aus WHO-Datenbanken, die Daten zur Prävention stammen von der europäischen Kommission. Die Daten aus diesen beiden Datenquellen können als verlässlich angesehen werden. Bei den ausgewählten Einflussfaktoren ergaben sich Einschränkungen in der Datenqualität, da für einige dieser Faktoren die Datenmenge nicht ausreichend war. Um sie in die Analysen einzubeziehen, wurden stattdessen nach sachlogischer Überlegung Faktoren ausgewählt. Bei anderen Faktoren haben Einzelwerte gefehlt, sodass in den Regressionsanalysen das Verfahren der Multiplen Imputation angewandt wurde, um zu ermöglichen, dass diese Faktoren dennoch in die Analysen mit einbezogen werden konnten. Da es sich bei den fehlenden Werten um Schätzwerte handelt, ist hier eine mögliche Fehlerquelle nicht auszuschließen. Eine weitere relevante Einschränkung ergibt sich durch den begrenzten Untersuchungszeitraum von fünf Jahren. Es wurden die Mortalitätsraten an Brustkrebs von 2010 bis 2015 mit den möglichen Einflussfaktoren in denselben Jahren untersucht. Brustkrebs ist eine Erkrankung, die in den meisten Fällen durch mehrere Einflussfaktoren und über viele Jahre hinweg entsteht. Insbesondere äußere Einflussfaktoren wie Rauchen und Übergewicht wirken sich nicht unmittelbar, sondern mit einem zeitlichen Versatz von vielen Jahren bis hin zu Jahrzehnten auf die Krankheitsentstehung bis hin zur Mortalität aus. Da in dieser Arbeit die Einflussfaktoren aber immer in Bezug zur Mortalitätsrate im gleichen Jahr untersucht wurden, können lediglich Trends beobachtet werden. Risikofaktoren und Präventionsmaßnahmen könnten hierdurch über- oder unterschätzt werden. Außerdem kann der Erfolg der präventiven Maßnahmen aus den letzten 20 Jahren nicht unmittelbar abgeleitet werden, da die Patientinnen, die in den Jahren 2010 bis 2015 an Brustkrebs verstarben, überwiegend noch nicht von diesen Maßnahmen profitiert haben.

4.2 Angewandte statistische Methoden

Da das zunehmende Lebensalter neben dem Geschlecht als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs gilt, wurde vor der Auswertung der Daten eine Altersstandardisierung durchgeführt (Sun et al., 2017).

4.2.1 Zweifaktorielle Varianzanalyse

In der zweifaktoriellen Varianzanalyse zeigt sich, dass es einen signifikanten Unterschied in den altersstandardisierten Mortalitätsraten an Brustkrebs zwischen den EU-Ländern gibt. Dies bestätigt auch die Ergebnisse aus anderen Veröffentlichungen, dass innerhalb der EU ein sehr uneinheitliches Bild bezüglich der Brustkrebs-Mortalität besteht (Ferlay et al., 2013; Carioli et al., 2017). Dies lässt sich zum einen auf qualitative Unterschiede in der Diagnostik und Therapie zurückführen, zum anderen auch auf die unterschiedliche Exposition gegenüber Einfluss- und Risikofaktoren. Um diese Unterschiede zu verringern, wird stetig an der Verbesserung EU-weiter Leitlinien gearbeitet, um die Diagnostik und Therapie in den verschiedenen Ländern weiter anzugleichen (Amendoeira and et al, 2013; World Health Organization, 2017; Follmann, 2019). Außerdem zeigte sich in der zweifaktoriellen ANOVA, dass es für den Faktor „Jahr“, im Gegensatz zum Faktor „Land“, keinen signifikanten Unterschied in der Brustkrebs-Sterblichkeit zwischen 2010 und 2015 gab. Dies verwundert

zunächst bei stetiger Verbesserung der Diagnostik und Therapie. Dem entgegen steht jedoch eine konstante Erhöhung der Anzahl an Neuerkrankungen, die auch durch den westlichen Lebensstil bedingt ist (Han et al., 2013; Ferrini et al., 2015). Daher sollte auch in Zukunft weiter an einer Verbesserung der europaweiten Präventionsmaßnahmen und an einheitlichen Leitlinien und deren Umsetzung gearbeitet werden.

4.2.2 Korrelationsanalysen

Um eine mögliche Auswirkung der ausgewählten Einflussfaktoren auf die Mortalitätsrate an Brustkrebs zu prüfen, wurden zunächst Korrelationsanalysen durchgeführt. An dieser Stelle ist jedoch zu beachten, dass eine statistisch signifikante Korrelation noch keine Aussage über die Kausalität des statistischen Zusammenhangs treffen kann. Eine Korrelation kann auch immer rein zufallsbedingt auftreten, oder durch eine Störgröße (Confounder) bedingt sein (Weiß, 2019). In dieser Arbeit ergaben sich für 15 der 30 ausgewählten Faktoren eine statistisch signifikante Korrelation. Kritisch zu betrachten ist bei vielen Einflussfaktoren die Richtung der Korrelation. Aus anderen Veröffentlichungen und Metaanalysen besteht beispielsweise Konsens, dass Tabakrauchen das Risiko an Brustkrebs zu erkranken moderat erhöht (Macacu et al., 2015; Jones et al., 2017). In dieser Arbeit besteht eine negative Korrelation zwischen dem Einflussfaktor „Anzahl der Tabakraucher in der Bevölkerung“ und der Brustkrebs-Mortalität. Das würde bedeuten, dass die Sterblichkeit an Brustkrebs umso niedriger ist, je höher die Anzahl an Rauchern ist. Eine positive Korrelation ergibt sich z.B. zwischen dem Faktor „Hausärzte pro 100.000 Einwohnern“ und der Brustkrebs-Mortalität. Dieses Ergebnis sagt aus, dass je höher die Anzahl der Hausärzte ist, umso höher auch die Brustkrebs-Sterblichkeit. Da viele Mammakarzinome zunächst durch den Hausarzt entdeckt werden, würde man hier den genau gegenteiligen Effekt erwarten. Es gibt zwei Hauptursachen, die diese Effekte erklären können: Zum einen besteht zwischen den Einflussfaktoren eine gewisse Abhängigkeit. Jeder Faktor wirkt sich nicht nur auf das Brustkrebsrisiko, sondern auch auf das Risiko anderer Erkrankungen aus. Beim Beispiel des Rauchens gibt es sogar eine Vielzahl anderer Erkrankungen, auf deren Entstehung der Tabakkonsum eine höhere Auswirkung hat als auf die Entstehung von Brustkrebs, beispielsweise Lungenkrebs und COPD (Loeb et al., 1984; Wheaton et al., 2019). Eine Patientin, die starke Raucherin ist und in der Folge an Lungenkrebs verstirbt, kann zwar zuvor an Brustkrebs erkrankt sein, auf die Mortalitätsrate an Brustkrebs würde sich ihr Tabakkonsum aber nicht negativ auswirken. Somit wäre eine solche Negativkorrelation erklärbar. Im Falle des Einflussfaktors „Hausärzte pro 100.000 Einwohner“ erscheint die vorhandene Positivkorrelation zunächst ebenfalls nicht logisch. Wenn man aber bedenkt, dass in den Ländern, wo viele Hausärzte pro Einwohner zur Verfügung stehen, dies zu Lasten der Facharztbetreuung geht, dort also weniger Fachärzte pro Einwohner tätig sind, dann könnte auch diese zunächst fragwürdig erscheinende Negativkorrelation erklärt werden. Zum anderen ist ein wichtiger Grund, warum die Richtung der Korrelation nicht bei allen Einflussfaktoren logisch ist, der bereits erwähnten zeitlichen Versatz, da die Einflussfaktoren immer mit der Mortalitätsrate im gleichen Jahr verglichen werden, was die Aussagekraft der Korrelationsanalysen deutlich einschränkt.

4.2.3 Multiple Regressionsanalysen

Wie bereits beschrieben, kann eine Korrelationsanalyse allein keinen Hinweis auf die Kausalität eines Zusammenhangs liefern. Mit den statistisch signifikanten Einflussgrößen der Korrelationsanalysen wurden daher multiple Regressionsanalysen durchgeführt, um die bestehenden Abhängigkeiten der Faktoren

untereinander zu berücksichtigen. Hierbei wurden mehrere Einflussvariablen gleichzeitig ausgewertet, sodass auf die bestehende Multikollinearität Rücksicht genommen werden konnte. R^2 zeigt dabei, wie gut anhand der Einflussfaktoren die Varianz in den Mortalitätsraten erklärt werden kann (Gaus and Muche, 2014). Für die multiplen Regressionsanalysen liegt in dieser Arbeit der Wert bei $R^2=0,7566$. Dies bedeutet, dass 75,6% der Unterschiede in den Mortalitätsraten durch die ausgewählten Einflussfaktoren erklärt werden können. Ein gutes Modell liegt vor, wenn R^2 einen Wert von 0,8 oder größer annimmt, ansonsten ist davon auszugehen, dass entscheidende Faktoren nicht miteinbezogen wurden (Gaus and Muche, 2014). Der wichtigste Einflussfaktor in der multiplen Regressionsanalyse ist der Faktor „Anzahl an Bestrahlungsgeräten pro 100.000 Einwohner“ (F-Prüfgröße=172,09). Allerdings hat dieser Faktor den gegenteiligen Koeffizienten, als es logisch erscheint. Sowohl in der Korrelationsanalyse als auch in der Regressionsanalyse ist der Koeffizient positiv, was bedeuten würde, dass bei steigender Anzahl an Bestrahlungsgeräten pro 100.000 Einwohnern auch die Mortalitätsrate an Brustkrebs steigt. Allerdings könnte für diesen Faktor der Sachverhalt so sein, dass die Länder, die eine hohe Anzahl an Brustkrebserkrankungen haben auch mehr Bestrahlungsgeräte benötigen und dass die Anzahl an Bestrahlungsgeräten nicht Ursache, sondern Folge der höheren Brustkrebs-Mortalität ist. Der nächstwichtige Faktor mit einer F-Prüfgröße von 107,08 ist der „Anteil der Bevölkerung (über 50 Jahren) mit sozialem Netz“. In der multiplen Regressionsanalyse ist der Koeffizient negativ: je mehr Menschen über 50 ein soziales Netz hatten, desto geringer war die Brustkrebs-Mortalität. Aus anderen Veröffentlichungen ist soziale Isolation bereits als Risikofaktor für Brustkrebs bzw. das schnellere Fortschreiten der Erkrankung bekannt (Madden et al., 2013; Hinzey et al., 2016). Hierbei scheint Oxytocin eine wichtige Rolle zu spielen, welches bei körperlichem und sozialen Kontakt ausgeschüttet wird und wichtige Funktionen in der Brustdrüse hat (Hinzey et al., 2016). In Studien mit Nagetieren konnte nachgewiesen werden, dass soziale Isolation einen nachteiligen Effekt auf den Tumorprogress hatte (Hermes et al., 2009; Williams et al., 2009). Da sich in den genannten Studien soziale Isolation negativ auf bereits bestehende Tumore auswirkte, ist hier der zuvor beschriebene störende Einfluss durch den zeitlichen Versatz weniger wirksam als bei vielen anderen der gewählten Faktoren. Somit kann der Einflussfaktor „Anteil der Bevölkerung (über 50 Jahren) mit sozialem Netz“ als wichtiger protektiver Faktor interpretiert werden, der durch die Analysen dieser Arbeit identifiziert wurde.

4.2.4 Clusteranalyse

In dieser Arbeit wurden zu verschiedenen Zwecken Clusteranalysen durchgeführt. In einer ersten Clusteranalyse wurden anhand der Mortalitätsrate an Brustkrebs die EU-Länder in 3 verschiedene Cluster eingeteilt. Hierbei ergaben sich zwei größere Cluster (Cluster 1 und Cluster 3) mit 12 bzw. 11 Ländern und ein kleineres Cluster (Cluster 2) mit 5 Ländern. Die Clusteranalyse diente dazu, die Vergleichbarkeit zwischen den Ländern durch Einteilung in homogene Gruppen zu verbessern. Eine Einschränkung besteht allerdings darin, dass bei unterschiedlicher Größe der Gruppen Besonderheiten der einzelnen Länder in den großen Gruppen tendenziell unterschätzt und in den kleinen Gruppen überschätzt werden. Die Länder in Cluster 1 haben die höchste Brustkrebs-Mortalität, hierzu zählt auch Deutschland und zum Beispiel Dänemark. Zu den Ländern in Cluster 3 mit der niedrigsten Brustkrebs-Mortalität zählen beispielsweise Spanien und Portugal. Zum Vergleich der Präventionsmaßnahmen zwischen den Ländern wurden weitere Clusteranalysen durchgeführt. Diese werden im Unterkapitel 4.3.6 diskutiert.

4.2.5 Einfaktorielle Varianzanalyse

Zur Identifikation von Unterschieden in den ausgewählten Einflussfaktoren wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse zwischen den drei Clustern im paarweisen Vergleich durchgeführt. Bis auf den Faktor „Gesundheitsausgaben gesamt pro Kopf (in US\$ kaufkraftbereinigt)“ waren alle Faktoren statistisch signifikant und bewirken somit Unterschiede zwischen den Clustern. Um herauszufinden, zwischen welchen Clustern genau die Unterschiede bestehen oder ob es sogar zwischen allen Clustern Unterschiede gibt, wurden Post-Hoc-Tests nach Scheffé durchgeführt. In der Mortalitätsrate und für den Faktor „Anzahl an Geburtshelfern und Gynäkologen pro 100.000 Einwohner“ gibt es einen Unterschied zwischen allen Clustern, also sowohl im Vergleich von Cluster 1 mit Cluster 2, Cluster 1 mit Cluster 3 und Cluster 2 mit Cluster 3. Der Unterschied in der Mortalitätsrate ist am größten zwischen Cluster 1 und Cluster 3, wobei Cluster 1 die höchste Mortalitätsrate und Cluster 3 die niedrigste Mortalitätsrate von allen Clustern hat. Die Differenz der Mittelwerte der altersstandardisierten Mortalitätsraten liegt zwischen diesen beiden Clustern bei 1,04. Somit ist auch für die Faktoren zu erwarten, dass die Unterschiede zwischen Cluster 1 und 3 deutlicher ausfallen müssten als die Unterschiede zwischen Cluster 1 und 2, sowie Cluster 2 und 3. Wäre dies nicht der Fall, müssten die Ergebnisse angezweifelt werden. Eine mögliche Fehlerquelle liegt aber in der Tatsache, dass Wechselwirkungen zwischen den Faktoren bestehen. Tatsächlich bestehen zwischen Cluster 1 und 3, die auch in Bezug auf die Mortalitätsrate am weitesten voneinander entfernt sind, signifikante Unterschiede in allen Faktoren bis auf den Faktor „Gesundheitsausgaben gesamt pro Kopf (in US\$ kaufkraftbereinigt)“. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da dieser Faktor schon in der einfaktoriellen Varianzanalyse nicht signifikant war. Logischerweise ist dieser Faktor auch im Vergleich der übrigen Cluster miteinander nicht signifikant. Cluster 1 und 2 sowie Cluster 2 und 3 liegen näher beieinander. Bei Cluster 1 und 2 unterscheidet sich der Mittelwert der altersstandardisierten Mortalitätsrate mit einer Differenz von 0,65, bei Cluster 2 und 3 beträgt die Differenz nur 0,39. In diesen beiden Clustervergleichen sollten die entscheidenden Faktoren, die die Unterschiede in den Mortalitätsraten erklären, nicht signifikant unterschiedlich sein. Nicht signifikant sind im Vergleich zwischen Cluster 1 und 2 folgende Faktoren: „Anzahl an Geräten zur Positronen-Emissions-Tomographie pro 100.000 Einwohner“, „Brustkrebsdiagnosen pro 100.000 Einwohner“, „Anteil der Gesundheitsausgaben des öffentlichen Sektors an den Gesamtausgaben“, „Bruttonationaleinkommen pro Kopf (in US\$)“, „Anzahl an Bestrahlungsgeräten pro 100.000 Einwohner“, „Anteil der Gesundheitsausgaben des Privatsektors an den Gesamtausgaben“, „Anzahl an Abtreibungen je 1.000 Lebendgeburten“, „Gesundheitsausgaben gesamt pro Kopf (in US\$ kaufkraftbereinigt)“, „Anzahl an Hausärzten pro 100.000 Einwohner“, „Anteil aller Lebendgeburten von Müttern unter 20 Jahren“ und „Anteil der Bevölkerung (über 50 Jahren) mit sozialem Netz“.

In den entfernteren Clustern 1 und 3 sind folgende Faktoren signifikant:

- Anzahl an Geräten zur Positronen-Emissions-Tomographie pro 100.000 Einwohner
- Anzahl an Bestrahlungsgeräten pro 100.000 Einwohner
- Anteil der Gesundheitsausgaben des Privatsektors an den Gesamtausgaben
- Anzahl an Abtreibungen je 1.000 Lebendgeburten
- Gesundheitsausgaben gesamt pro Kopf (in US\$ kaufkraftbereinigt)
- Anteil der Bevölkerung (über 50 Jahren) mit sozialem Netz

Diese Faktoren sind diejenigen, die am ehesten die Unterschiede in den Mortalitätsraten zwischen den Ländern erklären (siehe Abb. 8). Teilweise stimmen diese Faktoren auch mit den wichtigsten Faktoren aus der Regressionsanalyse überein. Der Faktor „Anteil der Bevölkerung über 50 Jahren mit sozialem Netz“ ist auch in der Regressionsanalyse der zweitwichtigste Faktor. Wie sich soziale Isolation negativ auf die Krebsentstehung auswirkt, wurde bereits im Kapitel 4.3.3 beschrieben. Die Wichtigkeit dieses Faktors wird durch die Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA nochmals unterstrichen. Auch der Faktor „Anzahl an Bestrahlungsgeräten pro 100.000 Einwohner“ ist sowohl in der einfaktoriellen Varianzanalyse unter den wichtigsten Faktoren, in der Regressionsanalyse ist es der wichtigste Faktor mit dem höchsten Wert der Prüfgröße F. Auch der Faktor „Gesundheitsausgaben gesamt pro Kopf“ ist ein wichtiger Faktor sowohl in der Regressionsanalyse als auch in der einfaktoriellen ANOVA.

4.2.6 Analysen zum Vergleich von Präventionsmaßnahmen

Um den Einfluss des Faktors „Jahr der Einführung eines Screening Programmes“ zu untersuchen, wurden die Länder je nach Einführungszeitpunkt in Gruppen unterteilt. Es wurden insgesamt 5 Gruppen gebildet. Gruppe 1 beinhaltet die Länder, in denen es gar kein populationsbezogenes Screening Programm gibt. In den Ländern, die in Gruppe 2 sind, wurde das Screening schon in den 1980er-Jahren eingeführt, in Gruppe 3 in den 1990er-Jahren, in Gruppe 4 in den 2000er-Jahren und in Gruppe 5 in den 2010er-Jahren. Einen signifikanten Unterschied gab es zwischen Gruppe 3 und 4: Die Mortalität war in Gruppe 3, wo ein Screening Programm durchschnittlich bereits zehn Jahre früher als in Gruppe 4 eingeführt wurde, geringer. In Gruppe 3 befinden sich diejenigen Länder, in denen das Screening bereits in den 1990er Jahren eingeführt wurde. Denkbar wäre, dass durch die frühere Einführung des Screenings schon in den 1990er Jahren bereits Auswirkungen auf die Brustkrebs-Mortalität in den Jahren 2010-2015 nachgewiesen werden könne. Dies bestätigt die Ergebnisse aus anderen Studien, dass ein systematisches, populationsbezogenes Screening tatsächlich die Mortalität reduziert. So fanden Njor et al. eine Reduktion der Brustkrebs-Mortalität um 26% unter Frauen heraus, die zum Screening eingeladen und sechs bis elf Jahre nachverfolgt wurden (Njor et al., 2012). Auch Zielonke et al. haben in ihrer Metaanalyse aus 60 Studien, die den Effekt eines organisierten Screenings auf die Brustkrebs-Mortalität untersuchten, herausgefunden, dass ein organisiertes Screening die Brustkrebsmortalität senkt. Dies galt für alle Regionen Europas, wo das Screening systematisch überwacht und ausgewertet wurde. Diese Quantifizierung gestaltete sich in Teilen Osteuropas schwierig, da dort kein Monitoring stattfand (Zielonke et al., 2020). Auch Broeders et al. konnten 2012 in ihrem großen Literature Review aus 45 europäischen Studien zeigen, dass die Verringerung der Mortalität für Frauen, die am Brustkrebs-Screening teilnahmen, bei 38-48% lag (Broeders et al., 2012). In Polen und Rumänien steigt laut aktuelleren Zahlen die Brustkrebs-Mortalität im Vergleich zu anderen Ländern Europas. Wojtyla et al. sehen dies auch in der insuffizienten Durchführung des Brustkrebs-Screenings begründet, welches in Polen im Jahr 2006 eingeführt wurde. Bis zum Jahr 2015 erhielten Frauen eine persönliche Einladung zum Screening. 2015 wurden die finanziellen Mittel des Programms verringert und eine persönliche Einladung der Frauen nicht mehr durchgeführt. Dies führte dazu, dass nach und nach immer weniger Frauen am Brustkrebs-Screening in Polen teilnahmen. Im Jahr 2016 nahmen noch 42% der Frauen in Polen am Screening teil, wohingegen es 2019 nur noch 37% waren (Koczkodaj et al., 2020). In Rumänien ist seit 2015 ein Brustkrebs-Screening Programm geplant, aber immer noch nicht rechtlich begründet (Basu et al., 2018). Die Unterschiede in der Sterblichkeit sind aber

nicht nur im insuffizienten Screening, sondern auch im Patientenmanagement zu finden. In Polen dauert es von der Diagnosestellung bis zum Beginn der Behandlung ungefähr 9,5 Wochen, in Rumänien beträgt diese Zeit durchschnittlich 20,5 Wochen (Jassem et al., 2014). In Gruppe 2 wurde das Screening Programm nochmals 10 Jahre früher eingeführt, also in den 1980er-Jahren. Zwischen Gruppe 2 und den übrigen Gruppen (mit späterer Einführung des Screening Programmes) gibt es allerdings keinen signifikanten Unterschied, obwohl hier die früheste Einführung des Screening Programms stattgefunden hat. Daher sind die Ergebnisse zurückhaltend zu betrachten und es sollten weitere prospektive, randomisierte Studien durchgeführt werden. Eine mögliche Erklärung des Ergebnisses wäre, dass der Nutzen des Screenings in den 1980er-Jahren durch schlechtere Qualität der Geräte und weniger routinierte Untersucher (Radiologen) noch nicht so hoch war, dass dies sich schon positiv auf die Mortalitätsrate hätte auswirken können.

Anschließend wurden zwei t-Tests durchgeführt, um herauszufinden wie sich die Faktoren „ist die Krankenversicherung eine Finanzierungsquelle?“ und „werden die Frauen mit auffälligen Befunden im Screening automatisch für weitere Untersuchungen eingeladen?“ auswirken. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant, was darauf hinweist, dass weder eine Kostenbeteiligung durch die Krankenkassen noch eine aktive Einladung der positiv gescreenten Patientinnen für weitere Untersuchungen sich relevant auf die Brustkrebs-Mortalität auswirkt. Wahrscheinlich ist der Einfluss dieser Faktoren zu gering, dennoch sollten sie im Rahmen der EU-weiten Qualitätssicherung weiterhin abgefragt werden. Eine Kostenbeteiligung am Mammographie-Screening durch die Krankenkassen ist insofern relevant, damit sichergestellt werden kann, dass möglichst viele Frauen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren tatsächlich am Screening teilnehmen. Nur wenn eine hohe Anzahl der Bevölkerung am Brustkrebs-Screening teilnimmt, kann die Mortalität signifikant gesenkt werden (Basu et al., 2018). Dass die Patientinnen mit positivem Screening-Befund aktiv zu weiteren Untersuchungen eingeladen werden, erscheint nach logischer Überlegung notwendig, damit keine positiven Befunde übersehen werden können. Auch wenn dieser Faktor in den Analysen dieser Arbeit sich nicht statistisch signifikant auf die Mortalität auswirkte, ist diese Vorgehensweise sinnvoll (Basu et al., 2018).

4.3 Einflussfaktoren auf Inzidenz, Mortalität und Prävention

In zahlreichen Studien wurden bereits verschiedene mögliche Einflussfaktoren auf das Risiko an Brustkrebs zu erkranken untersucht. Für einige dieser Faktoren konnte ein klarer Zusammenhang zur Entstehung von Brustkrebs nachgewiesen werden, bei anderen Faktoren gibt es gegensätzliche Ergebnisse oder es konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Einige der wichtigen Einflussfaktoren, wie beispielsweise ungesunde Ernährung, Übergewicht, Alkoholkonsum, sedentärer Lebensstil, das Alter bei der ersten Schwangerschaft, Stillen und Hormonersatztherapie könnten sich ebenfalls innerhalb der Länder Europas unterscheiden (Cardoso et al., 2019). Andere wichtige Risikofaktoren, die sich möglicherweise zwischen den Ländern unterscheiden, sind Unterschiede in der genetischen Prädisposition und die Verfügbarkeit und der Zugang zu Früherkennung, Diagnostik und Therapie von Brustkrebs (Dafni et al., 2019). Insbesondere in Bezug auf genetische Unterschiede ist es schwierig, eine Vergleichbarkeit zwischen den Ländern zu schaffen, weil die Modalitäten der genetischen Testung unterschiedlich sind und nicht in allen Ländern gleichermaßen getestet wird (Dafni et al., 2019). Außerdem unterscheidet sich die europäische Bevölkerung in der Prävalenz der BRCA1 und BRCA2 Mutationen. Die

Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung liegt bei ungefähr 0,2%, 1,6% bei Inuits, 0,4% bei Isländern und bis zu 2,5% bei Ashkenazi-Juden (Janavičius, 2010).

Im Folgenden sollen die in dieser Arbeit ausgewerteten möglichen Einflussfaktoren in den Kontext anderer Veröffentlichungen gesetzt und kritisch diskutiert werden. Außerdem soll die Anwendung von Präventionsmaßnahmen kritisch betrachtet werden. Da viele der genannten Einflussfaktoren Lebensstil- und Umweltfaktoren sind (Castelló et al., 2015), muss der Prävention dieser zum Teil veränderbaren Einflüsse auf politischer Ebene höchste Wichtigkeit eingeräumt werden (Anand et al., 2008). Daher sollte nicht nur die Verbesserung der Behandlung von Brustkrebs, sondern insbesondere die primäre Prävention Priorität haben (Anand et al., 2008; Kolak et al., 2017).

4.3.1 Länderspezifische Faktoren

Zunächst soll auf die länderspezifischen Faktoren eingegangen werden, die das Risiko an Brustkrebs zu erkranken erhöhen können.

4.3.1.1 Ernährung

Das „World Cancer Research Fund“ (WCRF) hat im Jahr 2007 zahlreiche Studien zum Thema Auswirkung von Ernährung und körperlicher Aktivität auf die Entstehung von Brustkrebs untersucht. Das eindeutige Ergebnis ist, dass es zwischen diesen Faktoren einen Zusammenhang gibt (Kolak et al., 2017; Clinton et al., 2020). Nach den Empfehlungen des WCRF basiert eine gesunde Ernährung, welche das Risiko an Brustkrebs zu erkranken reduziert, auf einer pflanzenbasierten, getreidereichen Ernährung, enthält nur kleine Mengen an rotem Fleisch und Salz und gar kein verarbeitetes Fleisch. Der Konsum von süßen Getränken, hochkalorischem Essen und alkoholischen Getränken sollte vermieden werden (Norat et al., 2015; Clinton et al., 2020). Auch Transfettsäuren stehen im Verdacht, dass sie das Risiko an Brustkrebs zu erkranken erhöhen, indem sie Stoffwechselprozesse und Signalübertragungswege verändern. Sie erhöhen die Blutfettwerte, die Entzündungsreaktionen, Dysfunktion des vaskulären Endothels und erhöhen abdominelle Fettleibigkeit, das Körpergewicht und die Insulinresistenz. Auch der Verzehr von Produkten mit hohem glykämischen Index erhöht signifikant das Risiko an Krebs zu erkranken (Norat et al., 2015). In dieser Arbeit wurde der Einfluss der Ernährung auf die Brustkrebs-Mortalität durch den Faktor „verfügbare Menge von Obst und Gemüse pro Jahr in kg“ abgebildet. In der Korrelationsanalyse konnte allerdings kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Dies könnte durch den zeitlichen Versatz zwischen gesunder Ernährung und positiven Auswirkungen auf das Krebsrisiko verursacht sein, oder dadurch, dass die verfügbare Menge keine Aussage darüber trifft, wie viel Obst und Gemüse tatsächlich konsumiert wird. Ein weiterer denkbarer Grund ist, dass allein ein reichlicher Verzehr von Obst und Gemüse nicht ausreicht, um das Brustkrebsrisiko zu senken. Möglicherweise kann nur in Kombination mit einem Verzicht auf verarbeitete Fleischprodukte, Transfettsäuren und hochkalorische Lebensmittel die Krebsmortalität gesenkt werden. Für zukünftige Untersuchungen wäre es wichtig, noch bessere Evidenz für die einzelnen Ernährungsfaktoren und die Kombination aus verschiedenen Faktoren zu erlangen, um Patientinnen und ihre Ernährungsgewohnheiten langfristig zu beobachten. Bei der Vielzahl an möglichen Einflussfaktoren und der undurchsichtigen Studienlage zum Thema Ernährung, ist es insbesondere für medizinische Laien schwierig, Transparenz und Evidenz zu diesem Thema zu erlangen. Hier wäre ein möglicher gesundheitspolitischer Ansatzpunkt Aufklärungs-

kampagnen und Präventionskampagnen, angelehnt an die Erfolge der Raucherpräventionskampagnen, zu initiieren (BZGA, 2022). Für eine in diesem Sinne erfolgreiche Primärprävention ist eine klare Studienlage mit signifikanten Ergebnissen unumgänglich.

4.3.1.2 Übergewicht

Eine Ernährung mit hochkalorischen, fett- und zuckerhaltigen Lebensmitteln führt häufig zu Gewichtszunahme bis hin zur Adipositas ($\text{BMI} > 30$), die in Zusammenhang mit einem hohen Krebs Erkrankungsrisiko steht (Allott and Hursting, 2015; Norat et al., 2015; Orecchioni et al., 2015). Eine erhebliche Gewichtszunahme von über 20kg im Erwachsenenalter bei prämenopausalen Frauen ist mit einer Verdopplung des postmenopausalen Brustkrebsrisikos verbunden (Huang et al., 1997). Protani et al. haben zwischen 1963 und 2005 eine Metaanalyse von 43 Untersuchungen an Frauen mit Krebs durchgeführt. Diejenigen Frauen, die schon übergewichtig waren, als die Erkrankung diagnostiziert wurde, hatten ein um 33% erhöhtes Sterblichkeitsrisiko als die Frauen mit normalem Gewicht (Protani et al., 2010; Thompson et al., 2015). Für ältere und postmenopausale Frauen ist dieser Effekt noch größer (Coughlin and Smith, 2015; Rose et al., 2015), weil die Tumore ein schlechteres Therapieansprechen und ein höheres Rezidivrisiko haben (Applebaum et al., 2015; Coughlin and Smith, 2015). Auch Chan et al. haben in ihrer Metaanalyse von 82 Studien herausgefunden, dass Frauen mit einem $\text{BMI} > 30.0 \text{ kg/m}^2$ eine schlechtere Überlebensprognose haben. So ist die Schlussfolgerung der Autoren, dass ein normales Körpergewicht dazu beiträgt, das Brustkrebsrisiko zu senken, die Prognose der Erkrankung zu verbessern und das Risiko für onkologische Behandlungskomplikationen vermindert (Chan et al., 2014).

In dieser Arbeit wurde der Einflussfaktor „Anteil fettleibiger Personen (altersstandardisiert) an der Gesamtbevölkerung“ untersucht. In der Korrelationsanalyse ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Eine mögliche Begründung ist, dass sich nur dann eine signifikante Korrelation ergibt, wenn beide Faktoren die gleiche Steigung haben. Wenn innerhalb der Population aber bereits viele fettleibige Individuen vorhanden sind (dieser Faktor also ungefähr gleichbleibt) und die Mortalitätsrate steigt, dann gibt es keine signifikante Korrelation. Der Zeitraum von 2010 bis 2015 ist wahrscheinlich zu kurz, man bräuchte einen längeren Beobachtungszeitraum, um eine Korrelation nachzuweisen.

4.3.1.3 Alkohol

Das Risiko an Krebs zu erkranken wächst abhängig von der Alkoholdosis durch biologische Mechanismen, in denen Ethanol und sein schädlicher Abbaumechanismus zu Acetaldehyd eine wichtige Rolle spielen (Schüz et al., 2015). Alkohol wirkt sich in jeder Dosierung negativ auf das Krebsrisiko aus (Tiemann and Mohokum, 2021). Je 10g Alkoholkonsum pro Tag erhöht sich das Risiko an Brustkrebs zu erkranken um 10% (Scoccianti et al., 2016). Das Brustkrebsrisiko erhöht sich außerdem um 33% bei monatlichem exzessivem Alkoholkonsum (binge drinking) und bis zu 55% ($\text{RR} = 1,55$; $95\% \text{KI} = 1,07-2,26$) bei wöchentlichem exzessivem Alkoholkonsum (Chen et al., 2011; Jeffreys et al., 2013). Es wird angenommen, dass es drei Mechanismen gibt, die den Einfluss von Alkohol auf die Brustkrebsentstehung erklären: die Auswirkung auf den Östrogenspiegel, auf die Östrogenrezeptoren und auf die Abbauprodukte des Alkoholstoffwechsels (Castro and Castro, 2014; Liu et al., 2015). Alkohol hat zudem durch Aktivierung der Aromatase einen Einfluss auf den Östrogenstoffwechsel. Die Aromatase wandelt Testosteron zu Östradiol, einem natürlichen Östrogen, um. Durch

erhöhte Östrogenspiegel steigt das Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Frydenberg et al. konnten zeigen, dass ein täglicher Alkoholkonsum von mehr als 10g Alkohol über eine Woche die Konzentration von 17 β -Östradiol um durchschnittlich 18% erhöht im Vergleich zu Frauen die unter 10g Alkohol pro Woche zu sich nahmen (Frydenberg et al., 2015). Zwischen 1980 und 2010 haben Cao et al. an 88.084 Frauen und 47.881 Männern zwei prospektive Beobachtungsstudien durchgeführt, die die Auswirkungen von Alkohol auf die Krebsentstehung untersuchten. Hierbei war Brustkrebs die häufigste Krebsart, die in Verbindung mit Alkoholkonsum auftrat. Hierfür reichte ein Alkoholkonsum von 5-14.9g pro Tag aus (Cao et al., 2015). In dieser Arbeit wurde der Einflussfaktor „jährlicher reiner Alkoholkonsum pro Kopf in Liter“ untersucht. In der Korrelationsanalyse zeigte sich keine statistische Signifikanz. Der Faktor „jährlicher reiner Alkoholkonsum pro Kopf in Liter“ aus der WHO-Datenbank beinhaltet jedoch beide Geschlechter. Dadurch könnte es zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen, da die Brustkrebs-Mortalität ja nur für Frauen betrachtet wurde. Aus anderen Studien gibt es bereits klare Evidenz für Alkohol als Risikofaktor der Brustkrebsentwicklung. Daher sind die Ergebnisse dieser Arbeit hier vorsichtig zu interpretieren. Für zukünftige Arbeiten wäre es sinnvoll, den Alkoholkonsum für Frauen separat zu betrachten und außerdem einen längeren Zeitraum zu analysieren. Vom Alkoholkonsum bis zur Entstehung von Brustkrebs bis hin zur Sterblichkeit an Brustkrebs vergehen mehrere Jahrzehnte, daher sollte hier ein deutlich längerer Beobachtungszeitraum gewählt werden. Auch die Reduktion des Alkoholkonsums wäre ein wichtiger Punkt für die primäre Prävention (Anand et al., 2008).

4.3.1.4 Körperliche Aktivität und sedentäres Verhalten

Körperliche Aktivität geht mit einer signifikanten Reduktion des Brustkrebsrisikos einher. Es gibt eindeutige Evidenz dafür, dass das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, durch körperliche Aktivität um 10-25% gesenkt wird (Neilson et al., 2014). Die einzige Ausnahme sind Frauen, die bereits eine Hormonersatztherapie erhalten haben. Hier scheinen die Vorteile der körperlichen Aktivität aufgehoben zu sein (Pizot et al., 2016). Der WCRF empfiehlt mindestens 30 Minuten täglich moderate körperliche Aktivität, um das Krebsrisiko zu reduzieren (Clinton et al., 2020). Unabhängig von einem Mangel an körperlicher Aktivität gilt ein sedentärer Lebensstil, das heißt ein Alltag mit langem Sitzen, als eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen und auch für einige Krebserkrankungen (Lynch et al., 2011). Lynch et al. konnten nachweisen, dass Frauen, die einen sedentären Lebensstil führen, ein erhöhtes Risiko haben an Brustkrebs zu erkranken, im Vergleich zu Frauen, die wenig sitzen (Friedenreich and Lynch, 2012). In den 28 Ländern der EU verbringen rund 18% der Frauen täglich mehr als 7,5 Stunden mit Sitzen (Loyen et al., 2016). Frauen mit höherem Bildungsstatus und höherem Einkommen verbringen beruflich mehr Zeit im Sitzen, Frauen mit einem niedrigen Bildungsstatus sitzen im Vergleich mehr in ihrer Freizeit (Bauman et al., 2011). In dieser Arbeit gab es keinen passenden Einflussfaktor, der mit ausreichenden Daten die körperliche Aktivität der Bevölkerung im jeweiligen Land abgebildet hat. Für zukünftige Untersuchungen wäre es zielführend, die Bewegungsgewohnheiten in den jeweiligen Ländern zu analysieren und geeignete Präventionsmaßnahmen einzuleiten.

4.3.1.5 Stillen

Frauen, die nicht stillen, haben ein höheres Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs als Frauen, die stillen (Scoccianti et al., 2015). Durch langes Stillen wird der Einfluss von Östrogen und Progesteron auf das Brustgewebe reduziert, wodurch das

Brustkrebsrisiko sinkt (Tiemann and Mohokum, 2021). Ab einer Stillzeit von fünf Monaten sinkt das Brustkrebsrisiko um 2% (Scoccianti et al., 2015). Laut Angaben des WCFR/AICR von 2017 sinkt pro zwölf Monate Stillen das Brustkrebsrisiko um etwa 4%, wenn man die Stillzeit aller Kinder zusammenrechnet. In dieser Arbeit wurde der Einfluss von Stillen auf die Brustkrebs-Mortalität mit dem Faktor „breastfeeding age 3 Months“ untersucht. In der Korrelationsanalyse zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Sterblichkeit an Brustkrebs und dem Anteil der stillenden Frauen in diesem Jahr. Auch hier spielt wahrscheinlich der zeitliche Versatz eine maßgebliche Rolle, denn Frauen die stillen bzw. nicht stillen erkranken erst viele Jahre später an Brustkrebs. Außerdem ist die Aussagekraft dieses Parameters eingeschränkt, weil er nicht misst, wie viel eine Frau stillt. Es kann zum Beispiel möglich sein, dass eine Frau nur einmal täglich stillt, während hingegen eine andere Frau voll stillt. Beide würden dann zur Gruppe der stillenden Frauen zählen, obwohl möglicherweise der protektive Einfluss des Stillens für die ausschließlich stillende Frau höher ausfällt (World Health Organization, 2010). Ein weiterer Grund könnte sein, dass eine Stillzeit von drei Monaten zu kurz ist, um das Brustkrebsrisiko signifikant zu senken. Auch Scoccianti et al. konnten erst ab einer Stillzeit von mindestens fünf Monaten eine Reduktion des Brustkrebsrisikos feststellen (Scoccianti et al., 2015). Auch in anderen Kohorten- und Fallkontrollstudien konnte nachgewiesen werden, dass eine längere Stillzeit linear korreliert mit einem niedrigeren Risiko sowohl für prämenopausalen, als auch für postmenopausalen Brustkrebs (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002). Für zukünftige Untersuchungen wäre es also wichtig, zu erheben ob auch die Häufigkeit des Stillens bzw. der Anteil an zugeführter Nahrung (nicht Muttermilch) einen Einfluss haben und die Stillzeiten mehrerer Kinder kumulativ zu betrachten. Außerdem variiert der Anteil stillender Mütter stark zwischen den Ländern der EU. Der Anteil der jemals gestillten Kinder im Alter von drei Monaten schwankt zwischen 22,7 und 97,6% (World Health Organization, 2021). Ein weiterer Ansatzpunkt der Primärprävention auf politischer Ebene wäre es, insbesondere in den Ländern, in denen nur wenige Frauen stillen, Aufklärungskampagnen zu starten, die die Frauen über die positiven Effekte des Stillens für Mutter und Kind informieren (Huch, 2000).

4.3.1.6 Alter bei der ersten Schwangerschaft

Ein junges Alter bei der ersten Schwangerschaft sowie jede weitere Geburt vor dem 30. Lebensjahr der Mutter wirken sich protektiv auf die Brustkrebsentstehung aus (Albrektsen et al., 2005). Positiv wirken dabei wahrscheinlich durch die Schwangerschaft veränderte Epithelzellen der Brust, die vor der Krebsentstehung schützen (Tiemann and Mohokum, 2021). Frauen, die bei der ersten Schwangerschaft über 35 Jahre alt sind, haben im Vergleich zu kinderlosen Frauen ein erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken (Albrektsen et al., 2005; Schedin, 2006). Warum junge Mütter weniger oft an Brustkrebs erkranken als ältere Mütter, ist nicht abschließend geklärt. Mögliche Ursachen sind hormonelle Begebenheiten und der allgemein gut differenzierte Zustand der Brustdrüse bei jungen Müttern. Mit zunehmendem Alter der Mutter steigt der Einfluss wechselnder Östrogenspiegel und der darauffolgende Ab- und Aufbau des Drüsengewebes. Außerdem haben ältere Schwangere einen niedrigeren Prolaktinspiegel (Albrektsen et al., 2005; Butt et al., 2009). In dieser Arbeit wurden die beiden Faktoren „Anteil aller Lebendgeburten von Müttern unter 20 Jahren“ und „Anteil aller Lebendgeburten von Müttern über 30 Jahren“ betrachtet. Für die Geburten von Müttern unter 20 Jahren ergab sich eine signifikante negative Korrelation, das heißt je mehr junge Mütter unter 20 Jahren desto geringer die Sterblichkeit an Brustkrebs. Dies bestätigt die Erkenntnisse aus anderen

Untersuchungen, zum Beispiel der groß angelegten Studie von Kroman et al. mit an Brustkrebs erkrankten Frauen und deren Alter bei der ersten Schwangerschaft (Kroman et al., 1998). Diejenigen Mütter, die ihr erstes Kind im Alter von unter 20 Jahren geboren hatten, hatten einen halb so großen Anteil an diagnostiziertem Krebs bis zu einem Alter von 35 Jahren verglichen mit kinderlosen Frauen (Kroman et al., 1998). Aufgrund des begrenzten Beobachtungszeitraums der Jahre 2010-2015 und des zeitlichen Versatzes zwischen Geburt eines Kindes bis zur Entstehung und Sterblichkeit an Brustkrebs sind die Ergebnisse dennoch kritisch zu betrachten. Allerdings können die Daten für die Anzahl an Müttern unter 20 Jahre Trends für das jeweilige Land abbilden, die möglicherweise seit vielen Jahren so bestehen. Ein solcher Trend ist beispielsweise, dass Mütter in Süd- und Westeuropa generell später Kinder bekommen als in Osteuropa (European Commission, 2022). Der Faktor „Anteil aller Lebendgeburten von Müttern über 30 Jahre“ war in der Korrelationsanalyse nicht statistisch signifikant. Dies wird auch durch einige andere Untersuchungen bestätigt. Es gibt aber auch Studien, die eine signifikante Erhöhung des Risikos an Brustkrebs zu erkranken bei Müttern, die bei der ersten Schwangerschaft über 30 Jahre alt waren, nachweisen konnten (Kroman et al., 1998). Weitere Untersuchungen wären an dieser Stelle sinnvoll.

4.3.1.7 Rauchen

Der Einfluss von Rauchen auf Brustkrebs wurde teils kontrovers diskutiert. Bei nicht-stillenden Frauen wurden Mutagene aus Zigarettenrauch im Mammasekret gefunden (Sun et al., 2017). Knight et al. konnten außerdem in einer Studie nachweisen, dass das Brustkrebsrisiko bei Frauen, die sowohl trinken als auch rauchen, erhöht ist ($RR=1,54$) (Knight et al., 2017). In zahlreichen Studien wurde belegt, dass Rauchen, insbesondere im jungen Alter, das Brustkrebsrisiko moderat erhöht (McKenzie et al., 2013; Catsburg et al., 2015; Macacu et al., 2015; Gaudet et al., 2017; Kispert and McHowat, 2017). In dieser Arbeit wurde der Einflussfaktor „Anteil der Tabakraucher in der Bevölkerung über 15 Jahre“ untersucht. Der Faktor korrelierte signifikant mit der Brustkrebs-Sterblichkeit. Der Korrelationskoeffizient ist jedoch negativ, was zunächst fragwürdig ist. Es scheint unlogisch, dass bei einer höheren Anzahl an Rauchern in der Bevölkerung die Brustkrebs-Mortalität sinkt. Möglicherweise spielt auch hier der kurze Beobachtungszeitraum eine Rolle: Tabakrauchen führt erst viele Jahre später zur Entwicklung und letztlich zum Versterben an einem Karzinom. Ein weiterer Grund könnte sein, dass es andere Tumore gibt, für deren Entstehung Tabakrauch gesichert eine höhere Rolle spielt als für Brustkrebs. An erster Stelle steht hier das Bronchialkarzinom (Loeb et al., 1984; Wheaton et al., 2019). Je mehr Frauen also rauchen, desto mehr andere Karzinome oder Herz-Kreislaufkrankungen können entstehen, an welchen sie dann auch versterben. Folglich würde dies zu einer geringeren Sterblichkeit an Brustkrebs führen.

4.3.1.8 Orale Antikontrazeptiva

Einige epidemiologische Beobachtungsstudien und Meta-Analysen zeigen einen Zusammenhang zwischen der langjährigen Einnahme oraler Antikontrazeptiva und dem Risiko an Brustkrebs zu erkranken (Zhu et al., 2012; Moorman et al., 2013; Ji et al., 2019). Allerdings könnte die Tatsache, dass Frauen, die die Antibabypille einnehmen, insgesamt später Kinder bekommen, das Ergebnis verfälschen. Möglicherweise besteht das erhöhte Brustkrebsrisiko nur oder zumindest teilweise durch das höhere Alter bei der ersten Schwangerschaft, was per se schon einen Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs darstellt. Eine dänische Studie hat nun

auch das Brustkrebsrisiko bei Einnahme oraler Kontrazeptiva der neueren Generationen untersucht. Bislang war noch unklar gewesen, ob auch die modernen Präparate, die deutlich geringere Ethinylestradiol-Dosierungen und andere Gestagene als vor 50 Jahren beinhalten, sich auf das Brustkrebsrisiko auswirken. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass Frauen, die moderne Kombinationspillen oder Gestagenpillen einnahmen, ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko im Vergleich zu Frauen, die noch nie die Pille eingenommen haben, aufweisen (Mørch et al., 2017). Bei genauer Analyse der Zahlen ist jedoch das zusätzliche Risiko an Brustkrebs zu erkranken bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, sehr gering (Franceschini et al., 2020). Außerdem ist die Einnahme von oralen Kontrazeptiva mit einer deutlichen Reduktion des Risikos für Ovarialkarzinom, Endometriumkarzinom und Kolorektalem Karzinom verbunden. Berechnungen gehen davon aus, dass der Nettoeffekt einer mindestens fünfjährigen oralen Kontrazeptiva Einnahme eine leichte Verringerung des Gesamtrisikos an Krebs zu erkranken mit sich bringt (Moorman et al., 2013; Franceschini et al., 2020). Für diese Arbeit wurde der Faktor „orale Kontrazeptiva Einnahme“ ausgewählt. Leider waren nicht ausreichend Daten für die Jahre und Länder vorhanden, um eine Korrelationsanalyse und weitere Analysen durchzuführen. Aufgrund der teils widersprüchlichen Ergebnisse aus vergangenen Untersuchungen sollten prospektive randomisierte klinische Studien zum Einfluss der Pilleneinnahme auf das Brustkrebsrisiko durchgeführt werden, insbesondere auch mit den modernen Präparaten, die geringere Hormondosen enthalten.

4.3.1.9 Schwangerschaftsabbruch und Fehlgeburt

Im Jahr 1996 haben Brind et al. erstmals einen Schwangerschaftsabbruch (Interruptio) als einen unabhängigen Risikofaktor für Brustkrebs in einer Metaanalyse untersucht. Es wurde festgestellt, dass das Brustkrebsrisiko steigt, wenn bereits ein Schwangerschaftsabbruch erfolgte (Brind et al., 1996). Seither haben viele epidemiologische Studien uneinheitliche Ergebnisse zu diesem Thema erzielt. Je höher die Anzahl an vollständig ausgetragenen Schwangerschaften ist, desto niedriger ist das Brustkrebsrisiko. Die Annahme, dass ein Schwangerschaftsabbruch das Risiko an Brustkrebs zu erkranken signifikant erhöht, wurde bisher nicht durch prospektive Daten bestätigt (Rojas and Stuckey, 2016). Eine aussagekräftige Metaanalyse aus 15 prospektiven Studien aus dem Jahr 2015 zum Thema Brustkrebs und Interruptio bzw. Spontanabort konnte den positiven Zusammenhang ebenfalls nicht bestätigen (Guo et al., 2015). In dieser Arbeit wurde der Faktor „Anzahl an Abtreibungen je 1.000 Lebendgeburten“ analysiert. In der Korrelationsanalyse ergab sich ein signifikanter Zusammenhang, allerdings mit negativem Koeffizienten. Auch hier spielt das Thema des zeitlichen Versatzes eine Rolle, sodass die Daten vorsichtig eingeordnet werden müssen. Vertrauenswürdiger sind die prospektiven Daten aus der Metaanalyse von Guo et al. aus dem Jahr 2015 (Guo et al., 2015).

4.3.1.10 Hormonelle Faktoren/ Menarche Menopause

In Zusammenhang mit der Häufigkeit des Auftretens von Brustkrebs wurden hormonelle Faktoren wie zum Beispiel eine frühe Menarche oder eine späte Menopause bereits in einer Vielzahl von Studien als Risikofaktoren identifiziert. Dies lässt sich dadurch begründen, dass bezogen auf die Lebenszeit, die Exposition gegenüber Östrogen und Progesteron verlängert ist (Tiemann and Mohokum, 2021). In der WHO-Datenbank waren keine geeigneten Daten vorhanden, um diese Risikofaktoren zu untersuchen. Aus anderen Studien besteht aber klarer Konsens zu diesem Thema.

4.3.2 Sozioökonomische Faktoren

Die Sterblichkeit an Brustkrebs und anderen Erkrankungen hängt auch vom sozioökonomischen Zustand eines Landes ab. So konnte gezeigt werden, dass Frauen aus sozioökonomisch benachteiligten Regionen Europas zwar eine niedrigere Brustkrebsinzidenz, aber eine höhere Mortalität haben (Smith et al., 2019). Lundqvist et al. untersuchten im Jahr 2016 mehrere Studien zum Thema Brustkrebs und dem sozioökonomischen Status. Die Metaanalyse aus acht Studien zeigte eine signifikant erhöhte Inzidenz bei Frauen mit höherem sozioökonomischem Status, dafür aber eine geringere Fallsterblichkeitsrate. Mögliche Ursachen sind Unterschiede in den Eigenschaften der Tumoren, der Behandlung und der Reproduktivität. Weitere Ursachen könnten die weit verbreitete Nutzung von Hormonersatztherapien von Frauen mit höherem sozioökonomischem Status sowie andere lebensstilbedingte Faktoren (Lundqvist et al., 2016) sein. Außerdem nehmen Frauen aus niedrigeren Gesellschaftsschichten auch weniger am Brustkrebs-Screening teil, was dazu führt, dass hier Tumore oftmals später entdeckt werden (Lundqvist et al., 2016). Auch Dafni et al. verglichen die Brustkrebs Inzidenz- und Sterblichkeit zwischen den Ländern Europas und kamen zum gleichen Ergebnis. Die Brustkrebsinzidenz und das Überleben sind assoziiert mit der Kaufkraft. Je höher das PPP Level (purchasing power parity) eines Landes, desto höher Brustkrebsinzidenz und Überleben (Dafni et al., 2019). Ursachen hierfür sind spätere Diagnose, suboptimale Behandlung und Komorbiditäten, die die Behandlungsmöglichkeiten einschränken oder die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen erhöhen (Bickell et al., 2007; Cavalli-Björkman, 2014). Auch in Hamburg konnte gezeigt werden, dass es große Unterschiede in der Mortalitätsrate an Tumorerkrankungen zwischen sozioökonomisch verschiedenen Regionen gab (Jansen et al., 2021). In dieser Arbeit wurden acht sozioökonomische Faktoren und deren Auswirkung auf die Brustkrebs-Sterblichkeit untersucht.

4.3.2.1 Arbeitslosenquote

Maruthappu et al. haben bereits 2015 beschrieben, wie sich die Arbeitslosenquote und die Gesundheitsausgaben des öffentlichen Sektors auf die Brustkrebs-Mortalität in Europa auswirkten (Maruthappu et al., 2015). So war ein Anstieg der Arbeitslosenquote mit einem sowohl kurz- als auch langfristigem Anstieg der Brustkrebs-Sterblichkeit verbunden (Maruthappu et al., 2015). In dieser Arbeit wurde der Faktor „Arbeitslosenquote“ aus der WHO-Datenbank untersucht. In der Korrelationsanalyse ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit negativem Korrelationskoeffizienten, was unlogisch erscheint. Auch hier ist der zeitliche Versatz als Fehlerquelle zu nennen: die höhere Arbeitslosigkeit hat im selben Jahr, in dem eine Frau an Brustkrebs stirbt, sehr wahrscheinlich keine Auswirkung auf dieses Ereignis. Sinnvoller für zukünftige Arbeiten wäre es, den Zeitraum der Krankheitsentstehung bis zur Progression und schlussendlich dem Tod an der Erkrankung zu addieren und die Mortalitätsrate viele Jahre später ins Verhältnis zur Arbeitslosenquote (Jahre früher) zu setzen.

4.3.2.2 Gesundheitsausgaben des öffentlichen Sektors

Maruthappu et al. konnten zeigen, dass höhere öffentliche Gesundheitsausgaben mit einer Reduktion der Brustkrebs-Sterblichkeit assoziiert sind (Maruthappu et al., 2015). In dieser Arbeit war der Faktor „Anteil der Gesundheitsausgaben des öffentlichen Sektors an den Gesamtausgaben“ signifikant korrelierend mit der Brustkrebsmortalität. Dies allerdings mit einem positiven Korrelationskoeffizienten, was bedeutet,

dass der Zusammenhang genau umgekehrt ist als in der Studie von Maruthappu et al. Die Gesundheitsausgaben des öffentlichen Sektors bestehen nicht nur aus Ausgaben für Prävention und Screening, sondern auch aus den Kosten der Krankenhaus- und sonstigen Behandlung bei Patienten, die bereits eine Erkrankung haben. Daher stehen hohe Gesundheitsausgaben nicht immer im Zusammenhang mit einer effizienten Prävention, sondern können auch Zeichen einer hohen Anzahl von Erkrankten und hohen Behandlungskosten, z.B. durch moderne Tumorthérapien, sein. Um tatsächlich zu beurteilen, ob sich hohe Gesundheitsausgaben positiv auf die Mortalitätsrate an Brustkrebs auswirken, müsste man die Ausgaben in die einzelnen Sektoren (Ausgaben für Krankenhausbehandlung, Ausgaben für Prävention und Screening, Ausgaben für ambulante Behandlung) untergliedern und getrennt voneinander untersuchen.

4.3.2.3 Gesundheitsausgaben des privaten Sektors

Der Faktor „Gesundheitsausgaben des privaten Sektors“ ist in der Korrelationsanalyse signifikant mit negativem Koeffizienten, das heißt je höher die privaten Gesundheitsausgaben in einem Land waren, desto niedriger war die Brustkrebs-Sterblichkeit. Es ist anzunehmen, dass in den Ländern, wo die Menschen viel Geld für ihre Gesundheit ausgeben, ein gewisses Maß an Wohlstand vorhanden ist. Aus anderen Veröffentlichungen, zum Beispiel zum Einkommen (siehe 4.4.2.4) und allgemein dem sozioökonomischen Status, ist bereits bekannt, dass ein höherer sozioökonomischer Status sich positiv auf eine Brustkrebserkrankung und deren Prognose auswirkt. Das wird in der Analyse des Faktors „Gesundheitsausgaben des privaten Sektors“ nochmals unterstrichen. Es ist wahrscheinlich, dass eine Verstärkung dieses Effekts durch die Wechselwirkung mit anderen sozioökonomischen Einflussfaktoren entsteht.

4.3.2.4 Einkommen

Ein weiterer sozioökonomischer Faktor, der in dieser Arbeit analysiert wurde und einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Brustkrebs-Mortalität hat, ist das „Bruttonationaleinkommen pro Kopf (in US\$)“. Riba et al. haben im Jahr 2019 in den USA 666.487 Frauen mit einem Primärtumor der Brust zwischen 2011 und 2015 untersucht und nach dem Haushaltseinkommen und dem Versicherungsstatus gruppiert. Es zeigte sich, dass die Frauen mit niedrigerem Einkommen und ohne Versicherung häufiger mit fortgeschrittenen Tumoren diagnostiziert wurden. Die Patientinnen mit höherem Einkommen und Krankenversicherung hatten einen Überlebensvorteil (Riba et al., 2019). Dies lässt sich dadurch erklären, dass sich amerikanische Frauen mit Krankenversicherung häufiger in ärztliche Behandlung begeben und vermehrt Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen (National Center for Health Statistics (US), 2017). Natürlich lassen sich diese Daten nicht exakt auf die Situation in Europa übertragen, dennoch liefern sie einen Hinweis auf den Zusammenhang zwischen dem Einkommen und der Brustkrebs-Mortalität. Es ist jedoch ein wichtiger Ansatzpunkt für Präventionsmaßnahmen, da bei Frauen mit einem geringeren Einkommen häufig auch ein niedrigerer Bildungsstatus vorliegt und diese weniger über das Thema Brustkrebs und die Selbstuntersuchung der Brust sowie die Bedeutung des Mammographie-Screenings aufgeklärt sind. Somit sollte insbesondere auch die Gruppe der Frauen mit niedrigem sozioökonomischem Status gezielt geschult und aufgeklärt werden.

4.3.2.5 Alphabetisierung

Innerhalb einer Population gibt es Untergruppen, die stärker von Krebserkrankungen betroffen sind, als andere und seltener an Screening-Untersuchungen teilnehmen. Eine nicht ausreichende Alphabetisierung könnte ein Faktor sein, der diese Unterschiede erklärt (Ruel et al., 2019). In dieser Arbeit wird der Faktor „Alphabetisierungsrate in der Bevölkerung (ab 15 Jahren)“ im Zusammenhang mit der Brustkrebs-Mortalität untersucht. Mit einem p-Wert von 0,8020 ist dieser Faktor nicht statistisch signifikant. Weitere Untersuchungen könnten hier mehr Klarheit bringen, um auch hier mit gezielten präventiven Maßnahmen die Gesundheit der Bevölkerung zu verbessern. Insgesamt scheinen die sozioökonomischen Faktoren eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit der Brustkrebs-Mortalität zu spielen, da fast alle der acht ausgewählten Faktoren statistisch signifikant sind. Den sozioökonomischen Status eines Landes und der einzelnen Bewohner zu verbessern, könnte ein präventiver Ansatz sein. Zudem sollten Strategien entwickelt werden, um die Teilnahme am Brustkrebs-Screening auch in benachteiligten Regionen zu verbessern (Smith et al., 2019).

4.3.3 Gesundheitsfaktoren

Das Gesundheitssystem eines Landes beeinflusst die Prävention, Diagnose, Behandlung, den Verlauf und sehr wahrscheinlich auch die Mortalität einer Brustkrebserkrankung. Wie bereits beschrieben, gibt es innerhalb Europas große Unterschiede im Behandlungserfolg von Brustkrebs und auch anderer Krebserkrankungen. Die Tumorsterblichkeit sinkt in Westeuropa stetig, in Zentral- und Osteuropa ist dieser Trend nicht so offensichtlich erkennbar (Vrdoljak et al., 2019). Dies ist auch auf Unterschiede der Gesundheitssysteme zurückzuführen.

4.3.3.1 Anteil der pharmazeutischen Ausgaben an den Gesundheitsausgaben

Vrdoljak et al. haben herausgefunden, dass der größte Unterschied zwischen Westeuropa- und Zentral- bzw. Osteuropa in den Ausgaben für Krebstherapien liegen. Sie untersuchten in ihrer Querschnittsstudie die Korrelation zwischen der Mortalität-zu-Inzidenz Rate und den Ausgaben für Tumormedikamente zwischen Westeuropa und Zentral- und Osteuropa. Sie fanden heraus, dass es hier große Unterschiede zwischen den Ausgaben für Tumormedikamente gibt (Vrdoljak et al., 2019). Die jährlichen Ausgaben für onkologische Medikamente pro neuer Krebserkrankung waren signifikant negativ korreliert mit der Mortalität-zu-Inzidenz Rate. Durch höhere Ausgaben für Tumormedikamente kann also die Mortalität gesenkt werden und die Unterschiede zwischen den EU-Ländern könnten verringert werden (Vrdoljak et al., 2019). Dies bestätigen auch andere Untersuchungen. Nicht alle Länder der EU haben den gleichen Zugang zu modernen medikamentösen Brustkrebstherapien. Noch immer haben nicht alle Länder den gleichen Zugang zur Anti-HER2 Therapie (Ades et al., 2017). In den meisten westeuropäischen Ländern konnte im Jahr 2013 der Bedarf dieser Medikamente gedeckt werden, wohingegen in Osteuropa dies nur für Slowenien und Tschechien zutraf (Ades et al., 2017). Inwiefern sich der Zugang zu anderen modernen Medikamenten, beispielsweise CDK4/6-Inhibitoren, innerhalb Europas unterscheidet ist nicht bekannt. In Polen werden diese Medikamente nicht aus öffentlichen Mitteln finanziert (Jassem et al., 2020). In dieser Arbeit wurden ebenfalls Faktoren ausgewählt, die die Unterschiede zwischen den Ressourcen der Gesundheitssysteme der verschiedenen Länder widerspiegeln. Der Faktor „Anteil der pharmazeutischen Ausgaben an den Gesundheitsausgaben“ war in der Korrelations-

analyse statistisch signifikant. Der Korrelationskoeffizient war negativ, was die Ergebnisse der Untersuchung von Vrdoljak et al. bestätigt. Bei höheren Ausgaben für Medikamente war die Brustkrebs-Mortalität in den Ländern geringer. Für die übrigen ausgewählten Faktoren aus dem Gesundheitswesen waren keine Referenzveröffentlichungen zu finden, um die Ergebnisse dieser Arbeit einzuordnen.

4.3.3.2 Anzahl an Bestrahlungsgeräten pro 100.000 Einwohner

Als der wichtigste Faktor für Unterschiede in der Brustkrebs-Mortalität zwischen den Ländern hat sich in dieser Arbeit die „Anzahl an Bestrahlungsgeräten pro 100.000 Einwohnern“ (Prüfgröße $F=172,09$) herausgestellt. Sowohl in der Korrelationsanalyse als auch in der Regressionsanalyse ist der Zusammenhang gleichsinnig, was bedeutet, je mehr Bestrahlungsgeräte pro 100.000 Einwohner zur Verfügung standen, desto höher war auch die Mortalität an Brustkrebs. Dies scheint zunächst suspekt, wenn man annimmt, dass eine hohe Anzahl an Bestrahlungsgeräten mit einem effizienten und qualitativ hochwertigem Gesundheitssystem einhergeht. Allerdings sagt die reine Anzahl der Bestrahlungsgeräte, die zur Verfügung stehen, nichts über deren Qualität und somit den Behandlungserfolg aus. Außerdem könnte eine hohe Anzahl an Bestrahlungsgeräten auch eine hohe Inzidenz und somit hohe Notwendigkeit an Behandlungsplätzen widerspiegeln und nicht automatisch auf eine Verbesserung der Prognose der Erkrankung hinweisen.

4.3.3.3 Anzahl an Hausärzten pro 100.000 Einwohnern

Der zweitwichtigste Faktor aus dem Gesundheitswesen ist nach den Analysen dieser Arbeit die „Anzahl an Hausärzten pro 100.000 Einwohnern“ (Prüfgröße $F=106,34$). Auch hier ergibt sich sowohl in der Korrelationsanalyse als auch in der Regressionsanalyse ein positiver Koeffizient. Dieser Zusammenhang ist zunächst unklar, da eine höhere Anzahl an Hausärzten dann für eine höhere Brustkrebs-Mortalität sprechen würde, obwohl es auch Brusttumore gibt, die in der Hausarztpraxis diagnostiziert werden. Allerdings könnte eine höhere Anzahl an Hausärzten pro 100.000 Einwohnern auch besonders in den Ländern vorkommen, wo es weniger Fachärzte gibt. Der Faktor „Anzahl an Geburtshelfern und Gynäkologen pro 100.000 Einwohner“ zeigt nämlich ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation zur Brustkrebs-Sterblichkeit, wobei hier eine Negativkorrelation vorliegt. Der Zusammenhang lautet also: je mehr Geburtshelfer und Gynäkologen pro 100.000 Einwohner, desto geringer die Brustkrebs-Mortalität. Es ist anzunehmen, dass eine bessere Versorgung mit gynäkologischen Fachärzten die Brustkrebs-Sterblichkeit reduziert, da die Brustkrebsvorsorge nicht erst mit dem einheitlichen Mammographie Screening, sondern schon viele Jahre vorher mit der Krebsvorsorge beim Frauenarzt, z.B. durch Abtasten der Brust oder einen Brustultraschall, beginnt. In der Regressionsanalyse liegt die Prüfgröße F des Faktors „Anzahl an Geburtshelfern und Gynäkologen pro 100.000 Einwohnern“ bei 76,99.

4.3.3.4 Anzahl an Geräten zur Positronen-Emissions-Tomographie pro 100.000 Einwohner

Der letzte Einflussfaktor aus den Gesundheitsfaktoren mit statistisch signifikanter Korrelation zur Brustkrebs-Mortalität, ist die „Anzahl an Geräten zur Positronen-Emissions-Tomographie pro 100.000 Einwohner“. Hier findet sich sowohl in der Korrelationsanalyse als auch in der Regressionsanalyse ein gleichsinniger Zusammenhang zur Brustkrebs-Mortalität. Je höher also die Anzahl der PET-Geräte

pro Einwohner, desto höher auch die Brustkrebs-Mortalität. Dieser Zusammenhang könnte dadurch erklärt werden, dass in den Ländern, die ohnehin eine hohe Brustkrebsinzidenz und Sterblichkeit aufweisen, auch mehr PET-Geräte angeschafft wurden. Allerdings ist dieser Zusammenhang aufgrund des zeitlichen Versatzes vorsichtig zu bewerten, da jeweils die Brustkrebs-Sterblichkeit im selben Jahr betrachtet wurde. Um eine Kausalität zu beweisen, sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Die übrigen Faktoren aus dem Gesundheitswesen sind in der Korrelations-analyse statistisch nicht signifikant. Bisher gibt es kaum Studien zum Zusammenhang der Brustkrebs-Mortalität und den unterschiedlichen Gesundheitssystemen und Ressourcen im Gesundheitswesen der Länder. Die Ergebnisse dieser Arbeit und auch die Querschnittsstudie von Vrdoljak et. al liefern Hinweise darauf, dass die Unterschiede im Gesundheitswesen sich signifikant auf die Brustkrebs-Sterblichkeit auswirken. Um also das Missverhältnis in der Brustkrebs-Mortalität zwischen den Ländern zu reduzieren, sollten nicht nur die Prävention und Behandlung standardisiert werden, sondern auch die Ressourcen der verschiedenen Gesundheitssysteme EU-weit so gut wie möglich angeglichen werden. Weitere Studien zu den Einflussfaktoren des Gesundheitssystems sind notwendig, um hierfür die wissenschaftliche Grundlage zu bilden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Brustkrebs ist die häufigste Krebsart und Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland, Europa und der Welt. Dabei gibt es große regionale Unterschiede in der Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle. Ziel dieser Arbeit ist es, bekannte und weniger bekannte Einflussfaktoren, sowie Präventionsmaßnahmen zu untersuchen und die Ursache der Unterschiede in der Inzidenz und Mortalität in den 28 EU-Ländern aufzuklären. Dies soll Ansätze liefern, diese Situation zu verbessern.

Da die untersuchten Länder eine unterschiedliche Altersstruktur aufweisen, wurde zunächst eine direkte Altersstandardisierung durchgeführt. Mit einer ersten Varianzanalyse wurde herausgefunden, dass es zwischen den Ländern Unterschiede in der Brustkrebs-Mortalität gab, nicht aber zwischen den betrachteten Jahren 2010-2015. Weil Brustkrebs nur bei Frauen zu den zehn häufigsten Todesursachen gehört und bei Männern eine seltene Erkrankung ist, wurden alle Analysen nur für das weibliche Geschlecht durchgeführt. Aus der WHO-Datenbank „Health for all“ wurden 30 potenzielle Einflussfaktoren auf die Brustkrebs-Mortalität extrahiert und in Korrelationsanalysen untersucht. 15 der 30 ausgewählten Faktoren waren signifikant korrelierend zur Brustkrebs-Mortalität und wurden weiteren Analysen unterzogen. Im nächsten Schritt wurden multiple Regressionsanalysen durchgeführt, um herauszufinden, ob die Unterschiede in der Mortalität zwischen den Ländern durch die signifikant korrelierenden Einflussfaktoren erklärt werden können und welche der Faktoren dabei den größten Ausschlag geben. Parallel wurden die Unterschiede in den Präventionsmaßnahmen der Länder recherchiert. Mit einer Clusteranalyse wurden die Länder je nach Einführungsjahrzehnt eines populationsbezogenen Screenings in homogene Gruppen aufgeteilt und statistisch berechnet, ob es davon abhängige Unterschiede in der Mortalitätsrate gab. Zusätzlich wurde mittels t-Tests analysiert, ob sich die Unterschiede im Finanzierungsmodell des Screenings und in der Nachverfolgung der positiv gescreenten Frauen auf die Mortalitätsrate auswirkten. Die Länder wurden anhand der Mittelwerte der altersstandardisierten Mortalitätsraten in drei homogene Cluster eingeteilt. Für die signifikanten Faktoren wurde erneut eine Varianzanalyse durchgeführt, um nachzuvollziehen, ob die Unterschiede zwischen den Clustern durch die Einflussfaktoren verursacht werden.

Am höchsten war die Brustkrebs-Mortalität zwischen 2010 und 2015 in Dänemark, Kroatien und Irland. In den Korrelationsanalysen konnten bereits bekannte Einflussfaktoren bestätigt, aber auch neue Erkenntnisse gewonnen werden. Die wichtigsten Einflussfaktoren, die aus den Regressionsanalysen hervorgehen, sind „Anzahl an Bestrahlungsgeräten pro 100.000 Einwohner“, „Anteil der Bevölkerung (über 50 Jahren) mit sozialem Netz“ und „Anzahl an Hausärzten pro 100.000 Einwohner“. Bezüglich der Prävention zeigte sich, dass es einen signifikanten Unterschied in der Brustkrebs-Mortalität zwischen den Ländern gab. Die Länder, die ein populationsbasiertes Screening-Programm schon in den 1990er-Jahren eingeführt haben, hatten eine geringere Brustkrebs-Sterblichkeit als die Länder, die erst in den 2000er-Jahren begonnen haben, einheitlich und populationsbezogen zu screenen.

Kritisch zu sehen ist in dieser Arbeit der Einfluss des zeitlichen Versatzes zwischen der Wirkung eines Faktors und der Entstehung, letztlich auch dem Versterben an Brustkrebs. Für einige bereits bekannte Faktoren wie zum Beispiel Übergewicht und Alkoholkonsum konnte in den Korrelationsanalysen kein statistisch signifikanter

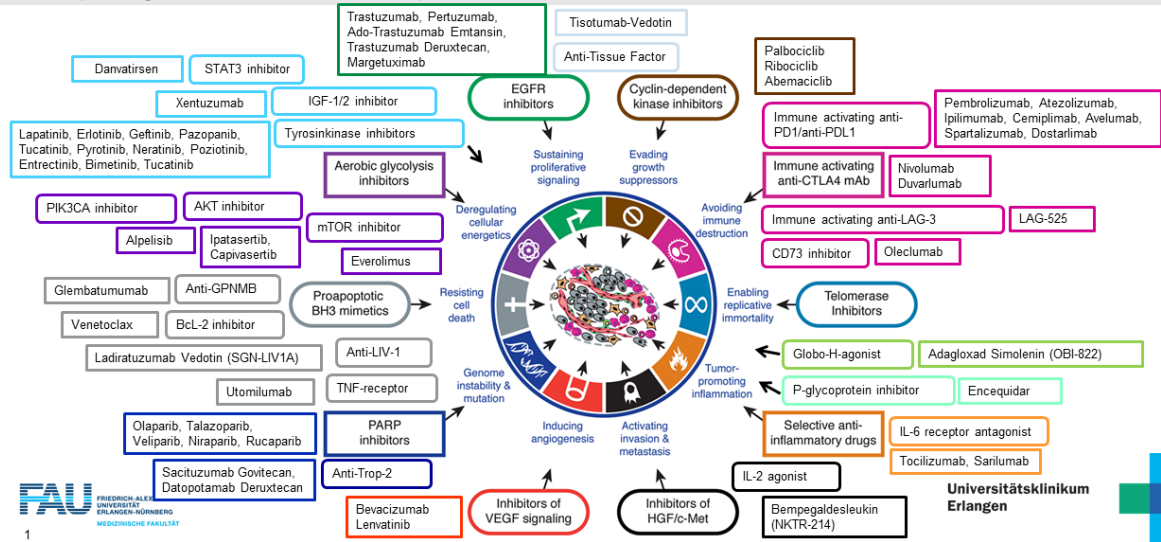
Zusammenhang nachgewiesen werden, für andere Faktoren war die Richtung der Korrelation im Gegensatz zu bisherigen Erkenntnissen gegenteilig. Insbesondere für die Faktoren, die sich erst nach vielen Jahren oder Jahrzehnten auf die Brustkrebs-Mortalität auswirken, sollten in zukünftigen Arbeiten längere Beobachtungszeiträume ausgewählt werden. Wichtigster individueller Einflussfaktor in den Analysen dieser Arbeit war der Faktor „Anteil der Bevölkerung (über 50 Jahren) mit sozialem Netz. Neben den bekannten Risikofaktoren sollten präventive Maßnahmen in Zukunft auch auf Stärkung des sozialen Umfelds abzielen. Dies gilt sowohl für die Primär-, Sekundär-, als auch Tertiärprävention.

6 ANHANG

Hallmarks of Cancer: The Next Generation **very complex!**

Hanahan D, Weinberg RA Hallmarks of Cancer, The next Generation. Cell 2011; 144: 672-4
Hanahan D, Weinberg RA The hallmarks of Cancer. Cell 2000; 100: 57-70

Version 03/2022



Zielgerichtete medikamentöse Brustkrebstherapie nach Hanahan D. Weinberg RA; erweitert durch die Universitätsfrauenklinik Erlangen

7 LITERATURVERZEICHNIS

Ades, F., Senterre, C., Zardavas, D., Azambuja, E. de, Popescu, R., and Piccart, M. (2017). Are life-saving anticancer drugs reaching all patients? Patterns and discrepancies of trastuzumab use in the European Union and the USA. *PloS one* 12, e0172351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172351>.

Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., and Khan, A.U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological Research* 50, 33. <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>.

Alanazi, I.O., and Khan, Z. (2016). Understanding EGFR Signaling in Breast Cancer and Breast Cancer Stem Cells: Overexpression and Therapeutic Implications. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 17, 445-453. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.2.445>.

Albrektsen, G., Heuch, I., Hansen, S., and Kvåle, G. (2005). Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *British Journal of Cancer* 92, 167-175. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602302>.

Allott, E.H., and Hursting, S.D. (2015). Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. *Endocrine-Related Cancer* 22, R365-86. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0400>.

Amendoeira, I., and et al (2013). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis (European Commission).

Anand, P., Kunnumakkara, A.B., Kunnumakara, A.B., Sundaram, C., Harikumar, K.B., Tharakan, S.T., Lai, O.S., Sung, B., and Aggarwal, B.B. (2008). Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical research* 25, 2097-2116. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9661-9>.

Applebaum, M.A., Miller, B.T., Lopez, J., Doren, E.L., Laronga, C., and Smith, P.D. (2015). Change in Body Mass Index After Breast Reconstruction and Associated Complications. *Eplasty* 15, e43.

Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie. Guidelines Breast Version 2021.1D. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Einzeldateien_Literatur/2021_D_01_Optionen_der_primaeren_Praevention_MASTER_final_20210302_inklRef.pdf.

Ban, K.A., and Godellas, C.V. (2014). Epidemiology of breast cancer. *Surgical oncology clinics of North America* 23, 409-422. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2014.03.011>.

Bane, A.L., Beck, J.C., Bleiweiss, I., Buys, S.S., Catalano, E., Daly, M.B., Giles, G., Godwin, A.K., Hibshoosh, H., and Hopper, J.L., et al. (2007). BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. *American Journal of Surgical Pathology* 31, 121-128. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213351.49767.0f>.

Basu, P., Ponti, A., Anttila, A., Ronco, G., Senore, C., Vale, D.B., Segnan, N., Tomatis, M., Soerjomataram, I., and Primic Žakelj, M., et al. (2018). Status of implementation and organization of cancer screening in The European Union Member States-Summary results from the second European screening report. *International Journal of Cancer* 142, 44-56. <https://doi.org/10.1002/ijc.31043>.

- Bauman, A., Ainsworth, B.E., Sallis, J.F., Hagströmer, M., Craig, C.L., Bull, F.C., Pratt, M., Venugopal, K., Chau, J., and Sjöström, M. (2011). The descriptive epidemiology of sitting. A 20-country comparison using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). *American journal of preventive medicine* 41, 228-235. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.05.003>.
- Baumann, F., and Zopf, E. (2012). Brustkrebs. In *Sport und körperliche Aktivität in der Onkologie* (Springer, Berlin, Heidelberg), pp. 167–178.
- Baumann, M., Krause, M., and Hill, R. (2008). Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance. *Nature reviews. Cancer* 8, 545-554. <https://doi.org/10.1038/nrc2419>.
- Bickell, N.A., LePar, F., Wang, J.J., and Leventhal, H. (2007). Lost opportunities: physicians' reasons and disparities in breast cancer treatment. *Journal of Clinical Oncology* 25, 2516-2521. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.5539>.
- Brackstone, M., Fletcher, G.G., Dayes, I.S., Madarnas, Y., SenGupta, S.K., and Verma, S. (2015). Locoregional therapy of locally advanced breast cancer: a clinical practice guideline. *Current oncology (Toronto, Ont.)* 22, S54-66. <https://doi.org/10.3747/co.22.2316>.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., and Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 68, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Breast Cancer Action Germany (2006). Nationale, europäische und internationale Leitlinien zu Brustkrebs (Linkliste) » Breast Cancer Action Germany. <https://bcaction.de/nationale-europaeische-und-internationale-leitlinien-zu-brustkrebs/>. 25.01.2022.
- Brind, J., Chinchilli, V.M., Severs, W.B., and Summy-Long, J. (1996). Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a comprehensive review and meta-analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health* 50, 481-496. <https://doi.org/10.1136/jech.50.5.481>.
- Broeders, M., Moss, S., Nyström, L., Njor, S., Jonsson, H., Paap, E., Massat, N., Duffy, S., Lynge, E., and Paci, E. (2012). The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *Journal of medical screening* 19 Suppl 1, 14-25. <https://doi.org/10.1258/jms.2012.012078>.
- Butt, S., Borgquist, S., Anagnostaki, L., Landberg, G., and Manjer, J. (2009). Parity and age at first childbirth in relation to the risk of different breast cancer subgroups. *International Journal of Cancer* 125, 1926-1934. <https://doi.org/10.1002/ijc.24494>.
- (2022). BZGA. Der Substanzkonsum Jugendlicher und junger Erwachsener in Deutschland. <https://www.bzga.de/forschung/studien/abgeschlossene-studien/studien-ab-1997/suchtpraevention/der-substanzkonsum-jugendlicher-und-junger-erwachsener-in-deutschland/>. 05.11.2022.
- Cao, Y., Willett, W.C., Rimm, E.B., Stampfer, M.J., and Giovannucci, E.L. (2015). Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: results from two prospective US cohort studies. *The BMJ* 351, h4238. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4238>.
- Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I.T., Zackrisson, S., and Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice

Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 30, 1194-1220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>.

Carioli, G., Malvezzi, M., Rodriguez, T., Bertuccio, P., Negri, E., and La Vecchia, C. (2017). Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 36, 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.06.003>.

Castelló, A., Martín, M., Ruiz, A., Casas, A.M., Baena-Cañada, J.M., Lope, V., Antolín, S., Sánchez, P., Ramos, M., and Antón, A., et al. (2015). Lower Breast Cancer Risk among Women following the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research Lifestyle Recommendations: EpiGEICAM Case-Control Study. *PloS one* 10, e0126096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126096>.

Castro, G.D., and Castro, J.A. (2014). Alcohol drinking and mammary cancer: Pathogenesis and potential dietary preventive alternatives. *World Journal of Clinical Oncology* 5, 713-729. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i4.713>.

Catsburg, C., Miller, A.B., and Rohan, T.E. (2015). Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *International Journal of Cancer* 136, 2204-2209. <https://doi.org/10.1002/ijc.29266>.

Cavalli-Björkman, N. (2014). Implications of patients' socioeconomic status - what oncologists should be aware of. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 53, 161-163. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2013.865079>.

Chan, D.S.M., Vieira, A.R., Aune, D., Bandera, E.V., Greenwood, D.C., McTiernan, A., Navarro Rosenblatt, D., Thune, I., Vieira, R., and Norat, T. (2014). Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 25, 1901-1914. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu042>.

Chen, W.Y., Rosner, B., Hankinson, S.E., Colditz, G.A., and Willett, W.C. (2011). Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 306, 1884-1890. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1590>.

Chen, Y., and Olopade, O.I. (2008). MYC in breast tumor progression. *Expert Review of Anticancer Therapy* 8, 1689-1698. <https://doi.org/10.1586/14737140.8.10.1689>.

Cleff, T. (2015). *Deskriptive Statistik und Explorative Datenanalyse* (Wiesbaden: Gabler Verlag).

Clinton, S.K., Giovannucci, E.L., and Hursting, S.D. (2020). The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *The Journal of nutrition* 150, 663-671. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz268>.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002). Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *The Lancet* 360, 187-195. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09454-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09454-0).

Coughlin, S.S., and Smith, S.A. (2015). The Impact of the Natural, Social, Built, and Policy Environments on Breast Cancer. *Journal of environment and health sciences* 1. <https://doi.org/10.15436/2378-6841.15.020>.

- Dafni, U., Tsourti, Z., and Alatsathianos, I. (2019). Breast Cancer Statistics in the European Union: Incidence and Survival across European Countries. *Breast care* (Basel, Switzerland) 14, 344-353. <https://doi.org/10.1159/000503219>.
- Davis, N.M., Sokolosky, M., Stadelman, K., Abrams, S.L., Libra, M., Candido, S., Nicoletti, F., Polesel, J., Maestro, R., and D'Assoro, A., et al. (2014). Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention. *Oncotarget* 5, 4603-4650. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2209>.
- Deandrea, S., Molina-Barceló, A., Uluturk, A., Moreno, J., Neamtii, L., Peiró-Pérez, R., Saz-Parkinson, Z., Lopez-Alcalde, J., Lerda, D., and Salas, D. (2016). Presence, characteristics and equity of access to breast cancer screening programmes in 27 European countries in 2010 and 2014. Results from an international survey. *Preventive medicine* 91, 250-263. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.08.021>.
- Deng, C.-X. (2006). BRCA1: cell cycle checkpoint, genetic instability, DNA damage response and cancer evolution. *Nucleic Acids Research* 34, 1416-1426. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl010>.
- DeSantis, C.E., Bray, F., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., Anderson, B.O., and Jemal, A. (2015). International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 24, 1495-1506. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0535>.
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2021). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 02.11.2022). <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
- Dine, J., and Deng, C.-X. (2013). Mouse models of BRCA1 and their application to breast cancer research. *Cancer and Metastasis Reviews* 32, 25-37. <https://doi.org/10.1007/s10555-012-9403-7>.
- Drukteinis, J.S., Mooney, B.P., Flowers, C.I., and Gatenby, R.A. (2013). Beyond mammography: new frontiers in breast cancer screening. *The American Journal of Medicine* 126, 472-479. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.11.025>.
- Dumars, C., Ngyuen, J.-M., Gaultier, A., Lanel, R., Corradini, N., Gouin, F., Heymann, D., and Heymann, M.-F. (2016). Dysregulation of macrophage polarization is associated with the metastatic process in osteosarcoma. *Oncotarget* 7, 78343-78354. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13055>.
- Essén, A., Santaolalla, A., Garmo, H., Hammar, N., Walldius, G., Jungner, I., Malmström, H., Holmberg, L., and van Hemelrijck, M. (2019). Baseline serum folate, vitamin B12 and the risk of prostate and breast cancer using data from the Swedish AMORIS cohort. *Cancer Causes & Control* 30, 603-615. <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01170-6>.
- EUROPA DONNA - The European Breast Cancer Coalition (2021). Estimated numbers and age-standardised breast cancer incidence and mortality rates in women per 100,000 in 2020. <https://www.europadonna.org/breast-cancer-facs/>. 25.01.2022.

- European Commission, E. (2022). Eurostat.
https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/DEMO_FIND__custom_3767451/default/table?lang=en. 04.11.2022.
- Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J.W.W., Comber, H., Forman, D., and Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) 49, 1374-1403. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>.
- Ferrini, K., Ghelfi, F., Mannucci, R., and Titta, L. (2015). Lifestyle, nutrition and breast cancer: facts and presumptions for consideration. *Ecancermedicalscience* 9, 557. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.557>.
- Fisher, B., and Anderson, S. (1994). Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World journal of surgery* 18, 63-69. <https://doi.org/10.1007/BF00348193>.
- Follmann, M. (2019). Leitlinieninitiativen der Europäischen Kommission. *Forum* 34, 136-138. <https://doi.org/10.1007/s12312-018-0546-5>.
- Franceschini, G., Di Leone, A., D'Archi, S., and Masetti, R. (2020). Oral contraceptives and breast cancer risk: An overestimated risk? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 147, 102876. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102876>.
- Friedenreich, C., and Lynch, B. (2012). Can living a less sedentary life decrease breast cancer risk in women? *Women's health* (London, England) 8, 5-7. <https://doi.org/10.2217/whe.11.75>.
- Frydenberg, H., Flote, V.G., Larsson, I.M., Barrett, E.S., Furberg, A.-S., Ursin, G., Wilsgaard, T., Ellison, P.T., McTiernan, A., and Hjartåker, A., et al. (2015). Alcohol consumption, endogenous estrogen and mammographic density among premenopausal women. *Breast Cancer Research* 17, 103. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0620-1>.
- Gaudet, M.M., Carter, B.D., Brinton, L.A., Falk, R.T., Gram, I.T., Luo, J., Milne, R.L., Nyante, S.J., Weiderpass, E., and Beane Freeman, L.E., et al. (2017). Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. *International Journal of Epidemiology* 46, 881-893. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw288>.
- Gaus, W., and Muche, R. (2014). *Medizinische Statistik. Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe* (Stuttgart: Schattauer).
- Goldhirsch, A., Wood, W.C., Gelber, R.D., Coates, A.S., Thürlimann, B., and Senn, H.-J. (2007). Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology* 18, 1133-1144. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm271>.
- Gompel, A. (2019). Hormones et cancers du sein. *Presse medicale* (Paris, France : 1983) 48, 1085-1091. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.021>.
- Guo, J., Huang, Y., Yang, L., Xie, Z., Song, S., Yin, J., Kuang, L., and Qin, W. (2015). Association between abortion and breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis based on prospective studies. *Cancer Causes & Control* 26, 811-819. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0536-1>.
- Han, S.-J., Guo, Q.-Q., Wang, T., Wang, Y.-X., Zhang, Y.-X., Liu, F., Luo, Y.-X., Zhang, J., Wang, Y.-L., and Yan, Y.-X., et al. (2013). Prognostic significance of

interactions between ER alpha and ER beta and lymph node status in breast cancer cases. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 14, 6081-6084. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.10.6081>.

Handl, A. (2017). *Multivariate Analysemethoden* (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg).

Harbeck, N., and Gnant, M. (2017). Breast cancer. *The Lancet* 389, 1134-1150. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8).

(2017). *Health, United States, 2016: With Chartbook on Long-term Trends in Health* (Hyattsville (MD)).

Hedderich, J., and Sachs, L. (2020). *Angewandte Statistik* (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg).

Hermes, G.L., Delgado, B., Tretiakova, M., Cavigelli, S.A., Krausz, T., Conzen, S.D., and McClintock, M.K. (2009). Social isolation dysregulates endocrine and behavioral stress while increasing malignant burden of spontaneous mammary tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106, 22393-22398. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910753106>.

Hinze, A., Gaudier-Diaz, M.M., Lustberg, M.B., and DeVries, A.C. (2016). Breast cancer and social environment: getting by with a little help from our friends. *Breast Cancer Research* 18, 54. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0700-x>.

Hortobagyi, G.N., Ames, F.C., Buzdar, A.U., Kau, S.W., McNeese, M.D., Paulus, D., Hug, V., Holmes, F.A., Romsdahl, M.M., and Fraschini, G. (1988). Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 62, 2507-2516. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19881215\)62:12<2507::aid-cnrc2820621210>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19881215)62:12<2507::aid-cnrc2820621210>3.0.co;2-d).

Huang, Z., Hankinson, S.E., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Hunter, D.J., Manson, J.E., Hennekens, C.H., Rosner, B., Speizer, F.E., and Willett, W.C. (1997). Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 278, 1407-1411.

Huch, R. (2000). Stillen. In *Geburtshilfe*, H. Schneider, P. Husslein and K.T.M. Schneider, eds. (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg), pp. 953–966.

International Agency for Research on Cancer (2022a). Estimated numbers of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populationns=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0. 25.01.2022.

International Agency for Research on Cancer (2022b). *Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018 | UICC*. <https://www.uicc.org/news/global-cancer-data-globocan-2018>. 19.03.2022.

Janavičius, R. (2010). Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *The EPMA Journal* 1, 397-412. <https://doi.org/10.1007/s13167-010-0037-y>.

Jansen, L., Erb, C., Nennecke, A., Finke, I., Pritzkeleit, R., Holleczeck, B., and Brenner, H. (2021). Socioeconomic deprivation and cancer survival in a metropolitan area: An analysis of cancer registry data from Hamburg, Germany. *The Lancet regional health. Europe* 4, 100063. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100063>.

- Jansen, L., Hermann, S., Bergbold, S., Holleczeck, B., Heil, J., Kraywinkel, K., and Arndt, V. (2020). Überleben nach primär metastasiertem Brustkrebs. *Onkologie* 26, 487-496. <https://doi.org/10.1007/s00761-020-00772-z>.
- Jassem, J., Barbara Bobek-Billewicz, Renata Duchnowska, Arkadiusz Jeziorski, Wojciech Olszewski, Elżbieta Senkus-Konefka, Hanna Tchórzewska-Korba, and Piotr Wysocki (2020). Breast cancer. *Oncology in Clinical Practice* 16, 207-260.
- Jassem, J., Ozmen, V., Bacanu, F., Drobnienie, M., Eglitis, J., Lakshmaiah, K.C., Kahan, Z., Mardiak, J., Pieńkowski, T., and Semiglazova, T., et al. (2014). Delays in diagnosis and treatment of breast cancer: a multinational analysis. *European journal of public health* 24, 761-767. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckt131>.
- Jeffreys, M., McKenzie, F., Firestone, R., Gray, M., Cheng, S., Moala, A., Pearce, N., and Ellison-Loschmann, L. (2013). A multi-ethnic breast cancer case-control study in New Zealand: evidence of differential risk patterns. *Cancer Causes & Control* 24, 135-152. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0099-3>.
- Ji, L.-W., Jing, C.-X., Zhuang, S.-L., Pan, W.-C., and Hu, X.-P. (2019). Effect of age at first use of oral contraceptives on breast cancer risk: An updated meta-analysis. *Medicine* 98, e15719. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015719>.
- Jones, M.E., Schoemaker, M.J., Wright, L.B., Ashworth, A., and Swerdlow, A.J. (2017). Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Research* 19, 118. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0908-4>.
- Jung, M., Russell, A.J., Liu, B., George, J., Liu, P.Y., Liu, T., DeFazio, A., Bowtell, D.D.L., Oberthuer, A., and London, W.B., et al. (2017). A Myc Activity Signature Predicts Poor Clinical Outcomes in Myc-Associated Cancers. *Cancer Research* 77, 971-981. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2906>.
- Kim, A., Jang, M.H., Lee, S.J., and Bae, Y.K. (2017). Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of breast cancer* 20, 150-159. <https://doi.org/10.4048/jbc.2017.20.2.150>.
- Kispert, S., and McHowat, J. (2017). Recent insights into cigarette smoking as a lifestyle risk factor for breast cancer. *Breast cancer (Dove Medical Press)* 9, 127-132. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S129746>.
- Knight, J.A., Fan, J., Malone, K.E., John, E.M., Lynch, C.F., Langballe, R., Bernstein, L., Shore, R.E., Brooks, J.D., and Reiner, A.S., et al. (2017). Alcohol consumption and cigarette smoking in combination: A predictor of contralateral breast cancer risk in the WECARE study. *International Journal of Cancer* 141, 916-924. <https://doi.org/10.1002/ijc.30791>.
- Koczkodaj, P., Sulkowska, U., Gotlib, J., and Mańczuk, M. (2020). Breast cancer mortality trends in Europe among women in perimenopausal and postmenopausal age (45+). *Archives of medical science : AMS* 16, 146-156. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.85198>.
- Kolak, A., Kamińska, M., Sygit, K., Budny, A., Surdyka, D., Kukiłka-Budny, B., and Burdan, F. (2017). Primary and secondary prevention of breast cancer. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM* 24, 549-553. <https://doi.org/10.26444/aaem/75943>.
- Kroman, N., Wohlfahrt, J., Andersen, K.W., Mouridsen, H.T., Westergaard, T., and Melbye, M. (1998). Parity, age at first childbirth and the prognosis of primary breast

cancer. *British Journal of Cancer* 78, 1529-1533.
<https://doi.org/10.1038/bjc.1998.718>.

Kuhl, C.K., Kuhn, W., and Schild, H. (2005). Management of women at high risk for breast cancer: new imaging beyond mammography. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 14, 480-486. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2005.08.005>.

Kühlein, T., Maibaum, T., and Klemperer, D. (2022). „Quartäre Prävention“ oder die Verhinderung nutzloser Medizin - Online ZFA. <https://www.online-zfa.de/archiv/ausgabe/artikel/zfa-4-2018/49407-quartaere-praevention-oder-die-verhinderung-nutzloser-medizin/>. 02.11.2022.

La Puente-Yagüe, M. de, Cuadrado-Cenzual, M.A., Ciudad-Cabañas, M.J., Hernández-Cabria, M., and Collado-Yurrita, L. (2018). Vitamin D: And its role in breast cancer. *The Kaohsiung journal of medical sciences* 34, 423-427.
<https://doi.org/10.1016/j.kjms.2018.03.004>.

Levi, F., Bosetti, C., Lucchini, F., Negri, E., and La Vecchia, C. (2005). Monitoring the decrease in breast cancer mortality in Europe. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 14, 497-502. <https://doi.org/10.1097/00008469-200512000-00002>.

Liedtke, C. (2017). Fortgeschrittenes Triple-negatives Mammakarzinom: Immuntherapien in Prüfung. *Deutsches Ärzteblatt Online*.
<https://doi.org/10.3238/PersOnko/2017.06.16.03>.

Liu, Y., Nguyen, N., and Colditz, G.A. (2015). Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Women's health (London, England)* 11, 65-77. <https://doi.org/10.2217/whe.14.62>.

Loeb, L.A., Ernster, V.L., Warner, K.E., Abbotts, J., and Laszlo, J. (1984). Smoking and lung cancer: an overview. *Cancer Research* 44, 5940-5958.

Loyen, A., Verloigne, M., van Hecke, L., Hendriksen, I., Lakerveld, J., Steene-Johannessen, J., Koster, A., Donnelly, A., Ekelund, U., and Deforche, B., et al. (2016). Variation in population levels of sedentary time in European adults according to cross-European studies: a systematic literature review within DEDIPAC. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity* 13, 71.
<https://doi.org/10.1186/s12966-016-0397-3>.

Luengo-Fernandez, R., Leal, J., Gray, A., and Sullivan, R. (2013). Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *The Lancet Oncology* 14, 1165-1174. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70442-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70442-X).

Lundqvist, A., Andersson, E., Ahlberg, I., Nilbert, M., and Gerdtham, U. (2016). Socioeconomic inequalities in breast cancer incidence and mortality in Europe—a systematic review and meta-analysis. *European journal of public health* 26, 804-813.
<https://doi.org/10.1093/eurpub/ckw070>.

Lynch, B.M., Neilson, H.K., and Friedenreich, C.M. (2011). Physical activity and breast cancer prevention. Recent results in cancer research. *Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer* 186, 13-42.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-04231-7_2.

Macacu, A., Autier, P., Boniol, M., and Boyle, P. (2015). Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment* 154, 213-224. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3628-4>.

- Madden, K.S., Szpunar, M.J., and Brown, E.B. (2013). Early impact of social isolation and breast tumor progression in mice. *Brain, behavior, and immunity* 30 Suppl, S135-41. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.05.003>.
- Majeed, W., Aslam, B., Javed, I., Khaliq, T., Muhammad, F., Ali, A., and Raza, A. (2014). Breast cancer: major risk factors and recent developments in treatment. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 15, 3353-3358. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.8.3353>.
- Maruthappu, M., Watkins, J.A., Waqar, M., Williams, C., Ali, R., Atun, R., Faiz, O., and Zeltner, T. (2015). Unemployment, public-sector health-care spending and breast cancer mortality in the European Union: 1990-2009. *European journal of public health* 25, 330-335. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cku167>.
- McKenzie, F., Ellison-Loschmann, L., Jeffreys, M., Firestone, R., Pearce, N., and Romieu, I. (2013). Cigarette smoking and risk of breast cancer in a New Zealand multi-ethnic case-control study. *PloS one* 8, e63132. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063132>.
- Moorman, P.G., Havrilesky, L.J., Gierisch, J.M., Coeytaux, R.R., Lowery, W.J., Peragallo Urrutia, R., Dinan, M., McBroom, A.J., Hasselblad, V., and Sanders, G.D., et al. (2013). Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 31, 4188-4198. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.48.9021>.
- Mørch, L.S., Skovlund, C.W., Hannaford, P.C., Iversen, L., Fielding, S., and Lidegaard, Ø. (2017). Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 377, 2228-2239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700732>.
- Neilson, H.K., Conroy, S.M., and Friedenreich, C.M. (2014). The Influence of Energetic Factors on Biomarkers of Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Current nutrition reports* 3, 22-34. <https://doi.org/10.1007/s13668-013-0069-8>.
- Njor, S., Nyström, L., Moss, S., Paci, E., Broeders, M., Segnan, N., and Lynge, E. (2012). Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *Journal of medical screening* 19 Suppl 1, 33-41. <https://doi.org/10.1258/jms.2012.012080>.
- Norat, T., Scoccianti, C., Boutron-Ruault, M.-C., Anderson, A., Berrino, F., Cecchini, M., Espina, C., Key, T., Leitzmann, M., and Powers, H., et al. (2015). European Code against Cancer 4th Edition: Diet and cancer. *Cancer epidemiology* 39 Suppl 1, S56-66. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2014.12.016>.
- Orecchioni, S., Reggiani, F., Talarico, G., and Bertolini, F. (2015). Mechanisms of obesity in the development of breast cancer. *Discovery medicine* 20, 121-128.
- Park, H., Castaño, J., Ávila, P., Pérez, D., Berinsky, H., Gambarte, L., Luna, D., and Otero, C. (2019). An Information Retrieval Approach to ICD-10 Classification. *Studies in health technology and informatics* 264, 1564-1565. <https://doi.org/10.3233/SHTI190536>.
- Perry, N., Broeders, M., Wolf, C. de, Törnberg, S., Holland, R., and Karsa, L. von (2008). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 19, 614-622. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm481>.

- Petru, E., Jonat, W., Fink, D., and Köchli, O.R. (2014). *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie* (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg).
- Pizot, C., Boniol, M., Mullie, P., Koechlin, A., Boniol, M., Boyle, P., and Autier, P. (2016). Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) *52*, 138-154. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.063>.
- Polyak, K. (2007). Breast cancer: origins and evolution. *Journal of Clinical Investigation* *117*, 3155-3163. <https://doi.org/10.1172/JCI33295>.
- Protani, M., Coory, M., and Martin, J.H. (2010). Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment* *123*, 627-635. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-0990-0>.
- Puhani, J. (2020). *Statistik* (Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden).
- Qian, B.-Z., and Pollard, J.W. (2010). Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* *141*, 39-51. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.014>.
- Riba, L.A., Gruner, R.A., Alapati, A., and James, T.A. (2019). Association between socioeconomic factors and outcomes in breast cancer. *The breast journal* *25*, 488-492. <https://doi.org/10.1111/tbj.13250>.
- Rojas, K., and Stuckey, A. (2016). Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clinical obstetrics and gynecology* *59*, 651-672. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000239>.
- Rose, D.P., Gracheck, P.J., and Vona-Davis, L. (2015). The Interactions of Obesity, Inflammation and Insulin Resistance in Breast Cancer. *Cancers* *7*, 2147-2168. <https://doi.org/10.3390/cancers7040883>.
- Ruel, J., Moreau, A.C., Ndengeyingoma, A., Arwidson, P., and Allaire, C. (2019). Littérature en santé et prévention du cancer. *Santé Publique* *S2*, 75-78. <https://doi.org/10.3917/spub.197.0075>.
- Sánchez, H., Paul, M.W., Grosbart, M., van Rossum-Fikkert, S.E., Lebbink, J.H.G., Kanaar, R., Houtsmuller, A.B., and Wyman, C. (2017). Architectural plasticity of human BRCA2-RAD51 complexes in DNA break repair. *Nucleic Acids Research* *45*, 4507-4518. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx084>.
- Sancho-Garnier, H., and Colonna, M. (2019). Épidémiologie des cancers du sein. *Presse medicale* (Paris, France : 1983) *48*, 1076-1084. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.022>.
- Sant, M., Chirlaque Lopez, M.D., Agresti, R., Sánchez Pérez, M.J., Holleczeck, B., Bielska-Lasota, M., Dimitrova, N., Innos, K., Katalinic, A., and Langseth, H., et al. (2015). Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EURO CARE-5 study. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) *51*, 2191-2205. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.022>.
- Schedin, P. (2006). Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. *Nature reviews. Cancer* *6*, 281-291. <https://doi.org/10.1038/nrc1839>.
- Schünemann, H.J., Lerda, D., Quinn, C., Follmann, M., Alonso-Coello, P., Rossi, P.G., Lebeau, A., Nyström, L., Broeders, M., and Ioannidou-Mouzaka, L., et al. (2020). *Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast*

Guidelines. *Annals of internal medicine* 172, 46-56. <https://doi.org/10.7326/M19-2125>.

Schütz, F., and Sohn, C. (2018). *Erste Hilfe bei Brustkrebs* (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg).

Schüz, J., Espina, C., Villain, P., Herrero, R., Leon, M.E., Minozzi, S., Romieu, I., Segnan, N., Wardle, J., and Wiseman, M., et al. (2015). European Code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer epidemiology* 39 *Suppl 1*, S1-10. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.05.009>.

Scoccianti, C., Cecchini, M., Anderson, A.S., Berrino, F., Boutron-Ruault, M.-C., Espina, C., Key, T.J., Leitzmann, M., Norat, T., and Powers, H., et al. (2016). European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. *Cancer epidemiology* 45, 181-188. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.09.011>.

Scoccianti, C., Key, T.J., Anderson, A.S., Armaroli, P., Berrino, F., Cecchini, M., Boutron-Ruault, M.-C., Leitzmann, M., Norat, T., and Powers, H., et al. (2015). European Code against Cancer 4th Edition: Breastfeeding and cancer. *Cancer epidemiology* 39 *Suppl 1*, S101-6. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2014.12.007>.

Siegel, R.L., Miller, K.D., and Jemal, A. (2017). *Cancer Statistics, 2017*. CA: a cancer journal for clinicians 67, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>.

Smalley, M., Piggott, L., and Clarkson, R. (2013). Breast cancer stem cells: obstacles to therapy. *Cancer Letters* 338, 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.04.023>.

Smith, D., Thomson, K., Bamba, C., and Todd, A. (2019). The breast cancer paradox: A systematic review of the association between area-level deprivation and breast cancer screening uptake in Europe. *Cancer epidemiology* 60, 77-85. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.03.008>.

Smith, I., Procter, M., Gelber, R.D., Guillaume, S., Feyereislova, A., Dowsett, M., Goldhirsch, A., Untch, M., Mariani, G., and Baselga, J., et al. (2007). 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet* 369, 29-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60028-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60028-2).

Statistisches Bundesamt (2022). *Todesursachen in Deutschland*. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html. 16.01.2022.

Strametz, R. (2017). *Grundwissen Medizin. Für Nichtmediziner in Studium und Praxis* (Konstanz, München: UVK Verlagsgesellschaft mbH; UVK/Lucius).

Sun, Y.-S., Zhao, Z., Yang, Z.-N., Xu, F., Lu, H.-J., Zhu, Z.-Y., Shi, W., Jiang, J., Yao, P.-P., and Zhu, H.-P. (2017). Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International journal of biological sciences* 13, 1387-1397. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>.

Thompson, H.J., Sedlacek, S.M., Wolfe, P., Paul, D., Lakoski, S.G., Playdon, M.C., McGinley, J.N., and Matthews, S.B. (2015). Impact of Weight Loss on Plasma Leptin and Adiponectin in Overweight-to-Obese Post Menopausal Breast Cancer Survivors. *Nutrients* 7, 5156-5176. <https://doi.org/10.3390/nu7075156>.

Tiemann, M., and Mohokum, M. (2021). *Prävention und Gesundheitsförderung* (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg).

- Tong, H., Wu, Y., Yan, Y., Dong, Y., Guan, X., Liu, Y., and Lu, Z. (2020). No association between abortion and risk of breast cancer among nulliparous women: Evidence from a meta-analysis. *Medicine* 99, e20251. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020251>.
- Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., and Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians* 65, 87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>.
- Voogd, A.C., Nielsen, M., Peterse, J.L., Blichert-Toft, M., Bartelink, H., Overgaard, M., van Tienhoven, G., Andersen, K.W., Sylvester, R.J., and van Dongen, J.A. (2001). Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 19, 1688-1697. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.6.1688>.
- Vrdoljak, E., Bodoky, G., Jassem, J., Popescu, R., Pirker, R., Čufer, T., Bešlija, S., Eniu, A., Todorović, V., and Kopečková, K., et al. (2019). Expenditures on Oncology Drugs and Cancer Mortality-to-Incidence Ratio in Central and Eastern Europe. *The oncologist* 24, e30-e37. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0093>.
- Weiβ, C. (2019). *Basiswissen Medizinische Statistik* (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg).
- Wheaton, A.G., Liu, Y., Croft, J.B., VanFrank, B., Croxton, T.L., Punturieri, A., Postow, L., and Greenlund, K.J. (2019). Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Smoking Status - United States, 2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 68, 533-538. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6824a1>.
- Williams, J.B., Pang, D., Delgado, B., Kocherginsky, M., Tretiakova, M., Krausz, T., Pan, D., He, J., McClintock, M.K., and Conzen, S.D. (2009). A model of gene-environment interaction reveals altered mammary gland gene expression and increased tumor growth following social isolation. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* 2, 850-861. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-08-0238>.
- Wojtyla, C., Bertuccio, P., Wojtyla, A., and La Vecchia, C. (2021). European trends in breast cancer mortality, 1980-2017 and predictions to 2025. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 152, 4-17. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.04.026>.
- World Health Organization (2010). Indicators for assessing infant and young child feeding practices part 3: country profiles.
- World Health Organization (2011). *International statistical classification of diseases and related health problems* (Geneva, Switzerland: World Health Organization).
- World Health Organization (2017). *Implementation Report Cancer Screening European Union*. <https://screening.iarc.fr/EUreport.php>. 03.11.2022.
- World Health Organization (2021). *WHO European health information database*. <https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer/>. 04.11.2022.
- Zhang, M., Lee, A.V., and Rosen, J.M. (2017). *The Cellular Origin and Evolution of Breast Cancer*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 7. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027128>.
- Zhu, H., Lei, X., Feng, J., and Wang, Y. (2012). Oral contraceptive use and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *The European journal*

of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception 17, 402-414.

<https://doi.org/10.3109/13625187.2012.715357>.

Zielonke, N., Gini, A., Jansen, E.E.L., Anttila, A., Segnan, N., Ponti, A., Veerus, P., Koning, H.J. de, van Ravesteyn, N.T., and Heijnsdijk, E.A.M. (2020). Evidence for reducing cancer-specific mortality due to screening for breast cancer in Europe: A systematic review. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 127, 191-206. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.12.010>.

Zielonke, N., Kregting, L.M., Heijnsdijk, E.A.M., Veerus, P., Heinävaara, S., McKee, M., Kok, I.M.C.M. de, Koning, H.J. de, and van Ravesteyn, N.T. (2021). The potential of breast cancer screening in Europe. International Journal of Cancer 148, 406-418. <https://doi.org/10.1002/ijc.33204>.

8 LEBENSLAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Marie-Christin Winkler geb. Franke

Geburtsdatum: 19.01.1990

Geburtsort: Sonneberg

Familienstand: verheiratet

Vater: Andreas Franke

Mutter: Annegret Matthäus

SCHULISCHER WERDEGANG

1996 – 2000 Pestalozzi Grundschule Coburg

2000 – 2009 Gymnasium Casimirianum Coburg

05/2009 Abitur

04/2010 – 07/2010 Rheinisches Bildungszentrum Köln, Vorsemester Medizin

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

09/2010 – 07/2012 Studium (Humanmedizin), Universität Szeged, Ungarn
Abschluss: 1. Staatsexamen

10/2012 – 12/2016 Studium (Humanmedizin, klinischer Abschnitt),
Universität Heidelberg, Fakultät Mannheim

10/2015 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

12/2016 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

01/2017 Approbation

BERUFLICHER WERDEGANG

03/2017 – 03/2018 Assistenzärztin Chirurgie, Universitätsmedizin Mannheim

03/2018 – 09/2018 Assistenzärztin Frauenklinik, Universitätsmedizin Mannheim

09/2018 – 05/2020 Assistenzärztin Frauenklinik, Sozialstiftung Bamberg

05/2020 – 10/2023 Elternzeit

seit 10/2023 Weiterbildungsassistentin, Dr. Hörner & Kollegen, Ingolstadt

9 DANKSAGUNG

Frau Prof. Christel Weiß danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die professionelle Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Svetlana Hetjens vom Institut für Biomathematik und Statistik der Universität Heidelberg, die in jedem Stadium dieser Arbeit unmittelbar mit Rat und Tat zur Seite stand, stets motivierend und geduldig war und ohne deren kompetente Betreuung ich diese Arbeit nicht geschrieben hätte.

Herrn Dr. Jürgen Faber für die Lektüre und die Korrekturvorschläge meiner Arbeit.

Ich danke meinem Mann, Philipp Winkler, der mich ermutigt hat, diese Arbeit fertig zu stellen und an mich geglaubt hat, wenn ich Zweifel hatte. Danke für deine Liebe und Unterstützung in jeder Lebenslage und für die wunderbare Betreuung unserer Kinder während meiner Promotion.

Ich danke von Herzen meinen Eltern und meiner Familie. Das Aufwachsen in unserer Familie hat mich zu einem zielstrebigem und disziplinierten Menschen reifen lassen. Diese Eigenschaften waren mir in der Fertigstellung dieser Arbeit sehr hilfreich.

Außerdem danke ich meinen Eltern und Großeltern Heidemarie und Dr. Manfred Franke für die finanzielle Unterstützung dieses langen Studiums und für die emotionale Begleitung während dieser intensiven Zeit.