

Aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und
Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Mansmann
Lehrstuhl für Genetische Epidemiologie: Prof. Dr. rer. nat. Konstantin Strauch

Individualisierte Brustkrebsvorsorge - die Rolle des BMI in Risikoprädiktionsmodellen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Julia Herz
aus Tübingen

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Konstantin Strauch

Mitberichterstatter: Prof. Dr. biol. hom. Rolf Holle
Prof. Dr. med. Nadia Harbeck

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Anne Quante, MPH

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2016

Meinen Eltern

„All models are wrong, but some are useful.“

(George E. P. Box)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 EINLEITUNG	1
1.1 Brustkrebs – Epidemiologie und Ätiologie	1
1.2 Brustkrebsprävention	3
1.3 Brustkrebsprädictionsmodelle.....	4
1.4 BMI, Übergewicht und Adipositas.....	6
1.5 Zielsetzung der Arbeit.....	7
2 BMI UND BRUSTKREBS – STAND DER FORSCHUNG.....	9
2.1 BMI und Brustkrebs bei prämenopausalen Frauen.....	9
2.2 BMI und Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen.....	11
2.3 BMI und Hormonersatztherapie.....	14
2.4 BMI und BRCA-Mutationsträgerinnen.....	15
3 MATERIAL UND METHODEN.....	16
3.1 IBIS-Modell.....	16
3.2 NYBCFR-Kohorte	18
3.3 Statistische Analysen.....	20
3.3.1 BMI im IBIS-Modell – Simulationen am Modell	20
3.3.2 BMI in der NYBCFR-Kohorte – epidemiologische Analysen.....	22
3.3.3 BMI und Schätzgüte des IBIS-Modells.....	27
3.3.4 Software.....	30
4 ERGEBNISSE	31
4.1 BMI im IBIS-Modell – Simulationen am Modell	31
4.1.1 BMI	31
4.1.2 BMI und Hormonersatztherapie.....	33
4.2 BMI in der NYBCFR-Kohorte – epidemiologische Analysen	36

4.2.1	Deskriptive Analyse der Kohorte	36
4.2.2	Confounding und Effektmodifikation	41
4.2.3	Risikoparameter	46
4.3	BMI und Schätzgüte des IBIS-Modells.....	49
4.3.1	Kalibrierung.....	49
4.3.2	Diskrimination	53
4.3.3	Einfluss der BMI-Variable auf die Einteilung in Risikogruppen	55
5	DISKUSSION	57
5.1	BMI im IBIS-Modell – Simulationen am Modell	57
5.1.1	BMI	57
5.1.2	BMI und Hormonersatztherapie.....	59
5.1.3	Konklusion.....	60
5.2	BMI in der NYBCFR-Kohorte – epidemiologische Analysen	61
5.2.1	Deskriptive Analysen.....	61
5.2.2	Confounding und Effektmodifikation	62
5.2.3	Risikoparameter.....	64
5.2.4	Konklusion.....	66
5.3	BMI und Schätzgüte des IBIS-Modells.....	67
5.3.1	Kalibrierung.....	67
5.3.2	Diskrimination	70
5.3.3	Einfluss der BMI-Variable auf die Einteilung in Risikogruppen	72
5.3.4	Konklusion.....	73
5.4	Limitationen und methodische Einschränkungen.....	75
5.5	Ausblick	77
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	79
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	80
8	ANHANG	87
9	VERÖFFENTLICHUNGEN.....	94
10	DANKSAGUNG.....	95

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auswahl der Kohorte.....	20
Abbildung 2: Confounding.....	24
Abbildung 3: Effektmodifikation	25
Abbildung 4: Stammbäume.....	32
Abbildung 5: Aufteilung der Kohorte.....	36
Abbildung 6: Verteilung des BMI.....	40
Abbildung 7: Körpergröße als möglicher Confounder	41
Abbildung 8: Brustkrebs und Körpergröße.....	41
Abbildung 9: BMI und Körpergröße	42
Abbildung 10: Alter als möglicher Confounder.....	43
Abbildung 11: Brustkrebs und Alter	43
Abbildung 12: BMI und Alter.....	44
Abbildung 13: Menopausenstatus als möglicher Effektmodifikator	44
Abbildung 14: BMI und Brustkrebs abhängig vom Menopausenstatus	45
Abbildung 15: Vierfeldertafeln mit relativem Risiko.....	46
Abbildung 16: Hosmer-Lemeshow-Test.....	52
Abbildung 17: ROC-Kurven.....	54
Abbildung 18: Einfluss der BMI-Variable auf die Einteilung in Risikogruppen	56
Abbildung 19: IBIS Risk Evaluator	87
Abbildung 20: Hosmer-Lemeshow-Test – prämenopausale Frauen.....	91
Abbildung 21: ROC-Kurven – prämenopausale Frauen.....	92
Abbildung 22: Über- und Unterschätzung des Risikos – Gesamtkohorte.....	93

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Variablen im IBIS-, BCRAT-, BOADICEA- und Claus-Modell.....	6
Tabelle 2: BMI-Klassifikation für Erwachsene	7
Tabelle 3: BMI und Brustkrebsrisiko bei prämenopausalen Frauen.....	10
Tabelle 4: BMI und Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen.....	12
Tabelle 5: BMI im IBIS-Modell	17
Tabelle 6: Beispiel Vierfeldertafel	26
Tabelle 7: Lebenszeitrisiken abhängig vom BMI.....	33
Tabelle 8: Lebenszeitrisiken abhängig von BMI und HRT	34
Tabelle 9: Verteilung von Risikofaktoren in der NYBCFR-Kohorte	37
Tabelle 10: Anthropometrische Maßzahlen.....	39
Tabelle 11: Cox Proportional Hazards Modell.....	47
Tabelle 12: Erwartetes und beobachtetes Risiko.....	50
Tabelle 13: Risikoparameter prämenopausale Frauen - Vergleich zur Literatur	65
Tabelle 14: Risikoparameter postmenopausale Frauen - Vergleich zur Literatur ..	66
Tabelle 15: E/O Ratio –Vergleich zur Literatur	68
Tabelle 16: Hosmer-Lemeshow-Test.....	70
Tabelle 17: Diskrimination - Vergleich zur Literatur	71
Tabelle 18: Validierung des Modells mit und ohne Informationen zu BMI	75
Tabelle 19: Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien zu BMI und Brustkrebs	88

Abkürzungsverzeichnis

ACS	American Cancer Society
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
BOADICEA	Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm
BRCA1/2	Brustkrebsgen 1/2
BCRAT	Breast Cancer Risk Assessment Tool
CI	95%-Konfidenzintervall (confidence interval)
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
E/O Ratio	Verhältnis des erwarteten Risikos zum beobachteten Risiko (expected to observed ratio)
ER+/-	Östrogenrezeptor (estrogen receptor) positiv/ negativ
FHESP	Family History Evaluation and Screening Programme
HL χ^2_4	Hosmer-Lemeshow-Test (Chi-Quadrat-Test, 4 Freiheitsgrade)
HR	Hazard Ratio
HRT	Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy)
IBIS	International Breast Cancer Intervention Study
IGF	Insulin-like growth factor
IL-6	Interleukin 6
IRR	Inzidenzraten Verhältnis (incidence rate ratio)
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
MBBD	Mayo Benign Breast Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
NYBCFR	New York site of the Breast Cancer Family Registry
N	Stichprobenumfang
OR	Odds Ratio
PR+/-	Progesteronrezeptor positiv/ negativ
p-Wert	Signifikanzwert (p-value)
ROC	Receiver operating characteristic
RR	Relatives Risiko
SAS	Statistical Analysis Systems
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Brustkrebs – Epidemiologie und Ätiologie

Weltweit erkrankt etwa jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Mit einem Anteil von 22,9% der Krebserkrankungen stellt Brustkrebs damit den häufigsten malignen Tumor bei der Frau dar (IARC, 2008). Unter allen Krebserkrankungen hat Brustkrebs zudem bei Frauen die zweithöchste Mortalitätsrate (ACS, 2014). Auch Männer können an Brustkrebs erkranken, sie sind aber nur bei 1% aller Erkrankungen betroffen (Goodman et al., 2006).

Brustkrebs ist eine maligne Entartung des Brustdrüsengewebes. Dabei handelt es sich in etwa 70 bis 80% der Fälle um ein sogenanntes duktales Mammakarzinom, das von den Milchgängen ausgeht. Weitere Tumorentitäten sind das lobuläre (ca. 10%), medulläre (ca. 5%), tubuläre (ca. 2%), muzinöse (ca. 2%) und papilläre (ca. 1%) Mammakarzinom (Kiechle, 2011).

Die Inzidenz von Brustkrebs ist in den letzten Jahrzehnten weltweit gestiegen. Besonders in den Entwicklungsländern werden dabei als Ursachen die zunehmende Lebenserwartung sowie die Anpassung an den westlichen Lebensstil diskutiert (Parkin et al., 2005). Die Mortalitätsrate hingegen ist seit den neunziger Jahren des 20. Jahrhunderts rückläufig. Hier könnten die frühzeitigere Erkennung sowie die verbesserten therapeutischen Möglichkeiten ursächlich sein (Marmot et al., 2013).

Weiter scheint der ethnische Hintergrund einen Einfluss auf das Auftreten der Erkrankung zu haben. Dabei sind Frauen kaukasischer Herkunft am häufigsten betroffen mit einer altersadjustierten Inzidenz von 125,4 pro 100.000 Frauen und Jahr. Frauen asiatischer Herkunft weisen hingegen die niedrigste Inzidenz mit 84,9 erkrankten Frauen pro 100.000 Frauen und Jahr auf (Siegel et al., 2011).

Brustkrebs tritt meist als sporadische Erkrankung auf, nur in 5% der Fälle liegt eine hereditäre Form vor. Von diesen hereditären Formen gehen etwa 25% der Erkrankungen von den autosomal dominant vererbten Brustkrebsgenen BRCA1 und BRCA2 aus (Melchor und Benitez, 2013). In weiteren 24% der

hereditären Formen spielen Suszeptibilitätsgene mit unterschiedlicher Penetranz, wie TP53, PTEN, STK11, CDH1, ATM, CHEK2 und RAD51C eine Rolle. Die restlichen 51% der hereditären Formen können vermutlich durch polygenetische Vererbung oder noch unbekannt Mutationen erklärt werden (Melchor und Benitez, 2013, Meindl et al., 2010).

Neben der genetischen Suszeptibilität sind bei Brustkrebs auch einige hormonelle Risikofaktoren bekannt. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass eine erhöhte Östrogenexposition mit einem höheren Brustkrebsrisiko assoziiert ist (Bernstein und Ross, 1993, Onland-Moret et al., 2003, Key et al., 2002). Daher sind Faktoren, welche die Anzahl der Menstruationszyklen verringern, wie eine späte Menarche, frühe Menopause und eine lange Stillzeit, mit einem reduzierten Brustkrebsrisiko assoziiert (Martin und Weber, 2000). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass sich ein junges Alter bei der Geburt des ersten Kindes protektiv auswirken kann (Kelsey et al., 1993). Ob die Östrogenexposition durch die Einnahme einer Hormonersatztherapie (HRT) einen relevanten Einfluss auf das Brustkrebsrisiko hat, ist zurzeit umstritten. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass eine langjährige Einnahme kombinierter Östrogen-Progesteron-Präparate das Risiko erhöhen kann (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997).

Als nicht-hormonelle Risikofaktoren gelten Alter, Körpergröße, übermäßiger Alkoholkonsum, körperliche Inaktivität und Adipositas (Martin und Weber, 2000). Jedoch könnten auch diese Risikofaktoren indirekt durch Modulationen des Östrogenhaushalts bedingt sein. Das Brustkrebsrisiko ist zudem erhöht beim Vorliegen anderer Tumorerkrankungen wie dem Ovarialkarzinom und benignen Veränderungen des Brustgewebes wie der atypischen Hyperplasie (Hartmann et al., 2005). Auch eine erhöhte Brustdichte in der Mammographie wird inzwischen als wichtiger Risikofaktor diskutiert (McCormack und dos Santos Silva, 2006).

1.2 Brustkrebsprävention

Aufgrund der hohen Prävalenz und der steigenden Inzidenz ist das Interesse groß, die Krankheitsbelastung durch Brustkrebs zu reduzieren. Zur **Primärprävention** zählen Maßnahmen, die bereits das Auftreten von Brustkrebs verhindern sollen. Die American Cancer Society (ACS) empfiehlt diesbezüglich allen Frauen mindestens vier Stunden sportliche Aktivität pro Woche, nicht mehr als ein alkoholisches Getränk pro Tag und einen Body-Mass-Index (BMI) unter $25\text{kg}/\text{m}^2$ (ACS, 2014). Zudem gibt es die Möglichkeit, das Brustkrebsrisiko durch Chemoprävention mit Tamoxifen oder eine prophylaktische Mastektomie zu reduzieren (Smith et al., 2011, Moyer, 2013). Diese Maßnahmen gehen jedoch mit Risiken einher und sollten daher nur Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko empfohlen werden.

Als **Sekundärprävention** gelten Maßnahmen zur Tumorfrüherkennung, welche durch eine frühe Behandlung bessere Heilungschancen ermöglichen sollen. Die ACS empfiehlt eine Tastuntersuchung der Brust beim Frauenarzt im Alter von 20 bis 39 Jahren alle 3 Jahre und ab 40 Jahren jedes Jahr. Allen Frauen wird zusätzlich angeraten, die Brust regelmäßig selbst auf Veränderungen abzutasten (ACS, 2014).

Bezüglich der Mammographie sind die Empfehlungen in den USA widersprüchlich. Die ACS empfiehlt allen Frauen ab dem 40. Lebensjahr jährlich eine Mammographie-Untersuchung (ACS, 2014). Die United States Preventive Services Task Force (USPSTF) hingegen rät, erst ab dem 50. Lebensjahr und nur alle 2 Jahre eine Mammographie-Untersuchung durchzuführen (USPSTF, 2009).

Zudem werden in den USA Frauen mit einem verbleibenden Lebenszeitrisiko für Brustkrebs von mindestens 20% als Hochrisikopersonen eingestuft und können an einem intensivierten Früherkennungsprogramm teilnehmen. Dieses beinhaltet jährliche Magnetresonanztomographie- (MRT) und Mammographie-Untersuchungen ab dem dreißigsten Lebensjahr (Bever et al., 2009). Der Schwellenwert, ab dem ein intensiviertes Früherkennungsprogramm angeboten werden sollte, ist zurzeit noch umstritten. Er unterscheidet sich zwischen den

Ländern und liegt in Deutschland derzeit bei 30% (AWMF, 2012, Gadzicki et al., 2011).

Die **Tertiärprävention** betrifft Maßnahmen, die das Fortschreiten oder den Eintritt von Komplikationen bei einer bereits manifesten Erkrankung verhindern sollen. Hier konnte unter anderem ein positiver Einfluss von regelmäßiger sportlicher Aktivität auf die Rezidiv- und Mortalitätsrate gezeigt werden (Holmes et al., 2005, Nichols et al., 2009).

1.3 Brustkrebsprädictionsmodelle

In den letzten Jahrzehnten wurden einige statistische Modelle entwickelt, um das Brustkrebsrisiko einer Frau berechnen zu können. Zu den wichtigsten dieser sogenannten Brustkrebsprädictionsmodelle zählen das IBIS-, BCRAT-, BOADICEA- und Claus-Modell. Eine Übersicht der Modelle ist in Tabelle 1 dargestellt.

Das **IBIS-Modell** ist bisher das einzige Brustkrebsprädictionsmodell, das neben einer ausführlichen Familiengeschichte und Mutationsträgerstatus auch einige nicht-genetische Risikofaktoren berücksichtigt. Dabei ist es zudem bisher das einzige Modell, welches mit BMI und Hormonersatztherapie auch beeinflussbare Risikofaktoren einbezieht. Das Modell wurde anhand der „International Breast Cancer Intervention Study“ (IBIS) entwickelt und ist auch als Tyrer-Cuzick-Modell bekannt (Tyrer et al., 2004). Es wurde anhand der prospektiven FHESP-Studie validiert und schnitt besser als das BCRAT- und das Claus-Modell ab (Amir et al., 2003). Hingegen überschätzte das IBIS-Modell in der „Mayo Benign Breast Disease“-Studie (MBBD) zu Frauen mit atypischer Hyperplasie das Risiko deutlich. Die American Society of Oncology rät daher davon ab, das Modell bei Frauen mit bekannter atypischer Hyperplasie anzuwenden (Boughey et al., 2010). Des Weiteren wurde das IBIS-Modell anhand der NYBCFR-Kohorte evaluiert, wobei es eine bessere Schätzgüte als das BCRAT-Modell aufwies (Quante et al., 2012). Das IBIS-Modell schnitt dabei insbesondere bei Frauen mit

durchschnittlichem Risiko besser ab, also genau der Untergruppe, für die das BCRAT-Modell momentan empfohlen wird.

Das **BCRAT-Modell** (Breast Cancer Risk Assessment Tool) ist zurzeit das bekannteste und in den USA am häufigsten eingesetzte Prädiktionsmodell (Gail et al., 1989). Bei dem auch als Gail-Modell bekannten Prädiktionsmodell handelt sich um ein empirisches Modell, das den Einfluss von Familiengeschichte und weiteren Risikofaktoren mit logistischer Regression modelliert. Es wurde als Teil des „Breast Cancer Detection and Demonstration Project“ anhand einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie entwickelt. Es ist bisher das am häufigsten evaluierte Modell (Spiegelman et al., 1994, Costantino et al., 1999, Bondy et al., 1994, Chay et al., 2012, Pastor-Barriuso et al., 2013). Ein großer Vorteil dieses Modells ist die einfache und schnelle Anwendung, da nur acht Variablen abgefragt werden. Es wird jedoch für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen nicht empfohlen (Anothaisintawee et al., 2012).

Das **BOADICEA-Modell** (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) ist ein erweitertes genetisches Modell, das zusätzlich zu BRCA1 und BRCA2 eine polygene Komponente beinhaltet, welche die gemeinsame Wirkung von niedrig penetranten Genen widerspiegeln soll (Antoniou et al., 2004). Es erhebt von allen Modellen die ausführlichste Familiengeschichte und fragt als einziges Modell auch nach drittgradigen und männlichen Verwandten. Nicht genetische Informationen werden nicht berücksichtigt. Die Evaluation des Modells ergab eine gute Diskrimination und Kalibrierung (Stahlbom et al., 2012, Quante et al., 2015b).

Das **Claus-Modell** ist ein genetisches Modell. Es berücksichtigt ein autosomal dominantes Gen mit altersabhängigen Penetranzen und geht vereinfachend davon aus, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeiten für unterschiedliche krankheitsrelevante Mutationen gleich sind (Claus et al., 1994). Das Claus-Modell wurde anhand der “Family History Evaluation and Screening Programme”-Studie (FHESP) evaluiert und schnitt im Vergleich zum BCRAT- und IBIS-Modell deutlich schlechter ab (Amir et al., 2003).

Tabelle 1: Variablen im IBIS-, BCRAT-, BOADICEA- und Claus-Modell

Variable	IBIS	BCRAT	BOADICEA	Claus
Familiengeschichte				
Erstgradig Verwandte	✓	✓	✓	✓
Zweit-/ drittgradig Verwandte	✓	-	✓	✓
Alter bei Erkrankung	✓	-	✓	✓
Bilateraler Brustkrebs	✓	-	✓	-
Eierstockkrebs	✓	-	✓	-
Männliche Verwandte mit Brustkrebs	-	-	✓	-
Mutationsstatus				
BRCA1/2-Mutation	✓	-	✓	-
Veränderungen des Brustgewebes				
Atypische Hyperplasie	✓	✓	-	-
LCIS	✓	-	-	-
Brustbiopsien	-	✓	-	-
Hormonelle Faktoren				
Alter bei Menarche	✓	✓	-	-
Alter bei erster Lebendgeburt	✓	✓	-	-
Alter bei Menopause	✓	-	-	-
HRT	✓	-	-	-
Nicht-hormonelle Faktoren				
Alter	✓	✓	✓	✓
BMI	✓	-	-	-

LCIS: lobuläres Carcinoma in situ, HRT: Hormonersatztherapie

(Claus et al., 1994, Tyrer et al., 2004, Gail et al., 1989, Amir et al., 2010, Antoniou et al., 2004)

1.4 BMI, Übergewicht und Adipositas

Der BMI ist ein anthropometrisches Maß, definiert als das Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch die quadrierte Körpergröße in Metern. Laut der Klassifikation der WHO (World Health Organization) gilt ein BMI von 18,5kg/m² bis 24,9kg/m² als normalgewichtig. Ab einem BMI von 25,0kg/m² spricht man von Übergewicht, ab 30,0kg/m² von Adipositas (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: BMI-Klassifikation für Erwachsene

Klassifikation	BMI (kg/m²)
Untergewicht	<18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	≥25,0
Adipositas	≥30,0

(WHO, 2000)

Während noch zu Beginn des 20. Jahrhunderts Übergewicht sehr selten war, hat sich seit 1980 der Anteil an Übergewichtigen weltweit verdoppelt (WHO, 2013). Vor allem in den Industrienationen ist in den letzten Jahrzehnten eine zunehmende Verbreitung von Übergewicht und Adipositas in der Bevölkerung erkennbar. In den USA ist der Anteil der Übergewichtigen und Adipösen international am höchsten. Erwachsene Frauen haben dort durchschnittlich einen BMI von 28,7kg/m². Die alterskorrigierte Prävalenz bei amerikanischen Frauen für Übergewicht beträgt 63,5% und für Adipositas 35,7% (Flegal et al., 2012). Am niedrigsten ist die Prävalenz in Südostasien mit einem Anteil von 14% übergewichtigen und 3% adipösen Frauen.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Präventionsmaßnahmen für Brustkrebs - wie intensivierete Früherkennung, Chemoprävention und prophylaktische Operationen - bringen Risiken mit sich und sollten deshalb nur Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko empfohlen werden. Präzise Prädiktionsmodelle können somit einen entscheidenden Beitrag leisten, um Kliniker sowie Ratsuchende bei ihrer Entscheidung zur Brustkrebsvorsorge zu unterstützen (Chowdhury et al., 2013). Daher ist es von zentraler Bedeutung, die bestehenden Modelle zu validieren und zu verbessern. Das IBIS-Prädiktionsmodell schnitt in vergleichenden Evaluationen besser als etablierte Modelle ab (Quante et al., 2012, Amir et al., 2003, Quante et al., 2015b). Ein Alleinstellungsmerkmal des

IBIS-Modells ist, dass es als einziges Modell den beeinflussbaren Risikofaktor BMI beinhaltet. Ziel dieser Arbeit ist es daher, den Einfluss dieser Variable auf die Bestimmung des Brustkrebsrisikos zu evaluieren.

Der Arbeit vorangestellt ist eine Recherche zum aktuellen Stand der Forschung zu BMI und Brustkrebs (Kapitel 2), auf dessen Basis abschließend die Ergebnisse der Arbeit interpretiert und diskutiert werden. Im ersten Teil der Arbeit (Ergebnisse siehe Kapitel 4.1) wird der Einfluss von BMI im IBIS-Modell auf individueller Ebene analysiert. Es wird untersucht, wie BMI das berechnete Risiko beeinflusst und wie sich generell die Modellierung nicht-genetischer Variablen auf die Berechnung des individuellen Risikos auswirkt. Hierbei wird insbesondere auf die Interaktion von BMI mit HRT, einer weiteren beeinflussbaren Variable, eingegangen.

Im zweiten Teil der Arbeit (Ergebnisse siehe Kapitel 4.2) wird der Einfluss von BMI auf Kohortenebene untersucht. Dazu werden Daten der „New York site of the Breast Cancer Family Registry“ (NYBCFR) Kohortenstudie ausgewertet. Dabei wird insbesondere der Frage nach der Auswirkung von BMI auf das Brustkrebsrisiko unter Berücksichtigung von Confounding und Effektmodifikation nachgegangen.

Im dritten Teil der Arbeit (Ergebnisse siehe Kapitel 4.3) wird analysiert, ob die BMI-Variable zur Optimierung von Brustkrebsprädictionsmodellen beitragen kann. Dazu wird das IBIS-Modell anhand der Kohorte einmal mit und einmal ohne Informationen zu BMI validiert.

2 BMI und Brustkrebs – Stand der Forschung

Es finden sich zahlreiche Studien, die den Einfluss von BMI auf das Brustkrebsrisiko untersucht haben. Alle Studien untersuchten den Zusammenhang für prä- und postmenopausale Frauen getrennt, nachdem sich Hinweise auf entgegengesetzte Effekte von BMI in beiden Gruppen ergeben hatten. Daher wird auch im Folgenden der Zusammenhang für prä- und postmenopausale Frauen getrennt dargestellt. Auffällig war, dass die Unterteilung des BMI in den Studien sehr unterschiedlich festgelegt wurde. Meistens wurden 30 bzw. 25kg/m² als Schwellenwert verwendet oder das oberste mit dem untersten Viertel bzw. Fünftel verglichen.

Eine ausführliche Darstellung der Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien auf die im Folgenden näher eingegangen wird, befindet sich im Anhang in Tabelle 19. Weiterhin befassten sich zwei Metaanalysen systematisch mit Studien zum Thema BMI und Brustkrebs. Die Metaanalyse von van den Brandt et al. (2000) umfasste 7 prospektive Kohortenstudien. Die Metaanalyse von Cheraghi et al. (2013) schloss 15 Kohorten- und 35 Fall-Kontroll-Studien ein.

2.1 BMI und Brustkrebs bei prämenopausalen Frauen

Bei prämenopausalen Frauen zeigten die meisten Kohortenstudien einen signifikanten, leicht protektiven Effekt eines hohen BMI auf das Brustkrebsrisiko (Weiderpass et al., 2004, Tehard und Clavel-Chapelon, 2006, Palmer et al., 2007) (vgl. Tabelle 19, Anhang). Die meisten Fall-Kontroll-Studien lieferten eine nicht signifikante Tendenz in dieselbe Richtung (Trentham-Dietz et al., 1997, Friedenreich et al., 2002, Slattery et al., 2007).

Die Metaanalyse von van den Brandt et al. (2000) zeigte, dass Frauen mit einem BMI über 31kg/m² im Vergleich zu unter 21kg/m² ein signifikant geringeres Risiko für Brustkrebs haben mit einem relativen Risiko von 0,54 (95%-Konfidenzintervall (CI) 0,34 – 0,85). Die Metaanalyse von Cheraghi et al. (2012) ergab für die Kohortenstudien keinen Effekt von BMI auf das Brustkrebsrisiko für übergewichtige Frauen ($\geq 25,0\text{kg/m}^2$) im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen

(<25kg/m²) mit einem relativen Risiko von 1,01 (CI 0,77 – 1,31). Die Fall-Kontroll-Studien zeigten eine nicht signifikante Tendenz eines protektiven Einflusses von Übergewicht mit einem zusammengefassten Odds Ratio von 0,92 (CI 0,81 – 1,05).

Zusammenfassend finden sich in der Literatur Hinweise, dass sich Übergewicht bei prämenopausalen Frauen tendenziell eher protektiv auf das Brustkrebsrisiko auswirkt.

Tabelle 3: BMI und Brustkrebsrisiko bei prämenopausalen Frauen

	Risikoparameter	Anmerkung
Van den Brandt et al. (2000)	RR 0,54* (CI 0,34 – 0,85)	Metaanalyse Kohortenstudien
Cheraghi et al. (2012)	RR 1,01 (CI 0,77 – 1,31)	Metaanalyse Kohortenstudien
Cheraghi et al. (2012)	OR 0,92 (CI 0,81 – 1,05)	Metaanalyse Fall-Kontroll-Studien

Signifikante Ergebnisse sind mit Stern (*) gekennzeichnet. CI: 95%-Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko.

Als eine mögliche Erklärung für den protektiven Einfluss von Übergewicht auf das prämenopausale Brustkrebsrisiko wird die Anzahl von **anovulatorischen Zyklen** diskutiert. Es konnte gezeigt werden, dass übergewichtige Frauen häufiger als normalgewichtige Frauen anovulatorische Zyklen haben (Rowland et al., 2002). Dadurch kommt es zu einer geringeren Östrogen- und Progesteronexposition des Brustgewebes (Key und Pike, 1988), was wiederum das Brustkrebsrisiko senkt (Henderson et al., 1985). Diese Theorie wird auch dadurch gestützt, dass die Konzentration an freiem Östrogen bei übergewichtigen prämenopausalen Frauen vermindert ist (Swanson et al., 1996). Jedoch muss hierbei berücksichtigt werden, dass die Studie auf Selbstbeschreibungen des eigenen Zyklus basierten. Diese werden aber als unsicheres Maß für die tatsächliche Anzahl anovulatorischer Zyklen in der Vergangenheit angesehen (Bernstein et al., 1987).

Zudem könnte der Einfluss von **Adipozytokinen** auf die histologische Zusammensetzung des Brustgewebes eine wichtige Rolle spielen (Stuedal et al., 2008). Adipozytokine sind biologisch aktive Substanzen, wie Leptin und Adiponektin, die im Fettgewebe produziert werden. Einige experimentelle Studien zeigten, dass Adipozytokine das Wachstum von normalem Brustgewebe fördern, aber die Proliferation von malignen Zellen inhibieren und somit vor Brustkrebs schützen können (Johnston et al., 1992, Artac und Altundag, 2012, Rose et al., 2004).

Eine weitere Erklärung könnte die **Konzentration an karzinogenen Substanzen** aus der Umwelt liefern. Einige Studien zeigten, dass der BMI invers mit der Konzentration an Umweltgiften und DNA-Primärschäden korreliert ist (Schildkraut et al., 1999). Adipöse Frauen weisen kurz nach der Exposition mit einem Toxin niedrigere Blutspiegel dieser Substanz als normalgewichtige Frauen auf. Dies wurde damit begründet, dass sie ein größeres Reservoir an Fettgewebe besitzen, welches die Toxine nach der Exposition binden kann (Wolff und Anderson, 1999). Die in den Jahren nach der Pubertät noch undifferenzierten Epithelzellen der Brust sind dabei besonders gefährdet für eine Krebsinitiation. Daher könnte gerade in dieser Zeit das Fettgewebe bei übergewichtigen Frauen protektiv wirken.

2.2 BMI und Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen

Bei postmenopausalen Frauen zeigten die Kohortenstudien überwiegend einen nicht signifikanten risikoerhöhenden Effekt eines hohen BMI auf das Brustkrebsrisiko (Suzuki et al., 2006, Tehard und Clavel-Chapelon, 2006). Bei den meisten Fall-Kontroll-Studien zeigte sich ein signifikanter risikoerhöhender Effekt eines hohen BMI (Slattery et al., 2007, Trentham-Dietz et al., 1997). Eine Kohortenstudie an Frauen afroamerikanischer Herkunft beobachtete hingegen einen minimal positiven Effekt, der ebenfalls nicht signifikant ausfiel (Palmer et al., 2007). Bei Frauen hispanischer Herkunft konnte in einer Fall-Kontroll-Studie

ebenfalls ein nicht signifikanter protektiver Effekt gezeigt werden (Slattery et al., 2007).

Die Metaanalyse von van den Brandt et al. (2000) zeigte bei den postmenopausalen Frauen ein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko bei einem BMI über 31kg/m² im Vergleich zu unter 21kg/m² mit einem zusammengefassten relativen Risiko von 1,26 (CI 1,09 – 1,46). Die Metaanalyse von Cheraghi et al. (2012) ergab bei den Kohortenstudien ein signifikant erhöhtes Risiko bei übergewichtigen (BMI >25kg/m²) im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen (BMI <25kg/m²) mit einem relativen Risiko von 1,12 (CI 1,06 – 1,18). Bei den Fall-Kontroll-Studien war das Odds Ratio nicht signifikant leicht erhöht mit 1,08 (CI 1,00 – 1,17).

Zusammenfassend zeigten die meisten Studien bei postmenopausalen Frauen kaukasischer Herkunft, dass ein hoher BMI das Brustkrebsrisiko erhöht. Bei Frauen afroamerikanischer und hispanischer Herkunft wies Übergewicht hingegen einen protektiven Einfluss auf.

Tabelle 4: BMI und Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen

	Risikoparameter	Anmerkung
Van den Brandt et al. (2000)	RR 1,26* (CI 1,09 – 1,46)	Metaanalyse Kohortenstudien
Cheraghi et al. (2012)	RR 1,12* (CI 1,06 – 1,18)	Metaanalyse Kohortenstudien
Cheraghi et al. (2012)	OR 1,08 (CI 1,00 – 1,17)	Metaanalyse Fall-Kontroll-Studien

Signifikante Ergebnisse sind mit Stern (*) gekennzeichnet. CI: 95%-Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko.

Adipositas ist in verschiedene Kreisläufe des Insulin- und Östrogenhaushalts involviert, die im Verdacht stehen, eine Rolle bei der Entstehung von Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen zu spielen. **Erhöhte Östrogenspiegel** stehen schon lange im Verdacht, das Brustkrebsrisiko zu steigern (Heber, 1996). Im peripheren

Fettgewebe wird Androstendion aromatisiert und in Östrogen umgewandelt und führt so zu höheren Östrogenspiegeln im Blut (Deslypere et al., 1985, Szymczak et al., 1998). Dieser Effekt wird dadurch verstärkt, dass die Konzentration von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) bei Adipositas vermindert ist, was zu einem noch größeren Anteil an ungebundenem Östrogen führt (Enriori et al., 1986). Dies zeigte sich auch in Untersuchungen an postmenopausalen Frauen, bei denen Übergewichtige deutlich höhere Östrogenspiegel als Normalgewichtige aufwiesen (Rinaldi et al., 2006). Es konnte sogar ein direkt proportionaler Zusammenhang zwischen dem Fettgewebeanteil und der Östrogenkonzentration im Blut bei postmenopausalen Frauen gezeigt werden (MacDonald et al., 1978). Die Östrogenproduktion im Fettgewebe könnte folglich ein biologischer Mediator zwischen Übergewicht und Brustkrebsrisiko sein.

Ein weiterer biologischer Mediator zwischen BMI und Brustkrebs könnte das **Insulin** sein. Adipositas führt zu einer erhöhten Insulinresistenz und folglich zu einer Hyperinsulinämie. Insulin wiederum induziert die Zunahme an bioverfügbarem Insulin-like growth factor (IGF-1). Dies ist ein Wachstumsfaktor, der in die Entwicklung von Brustgewebe und in die Tumorgenese involviert ist und somit das Brustkrebsrisiko erhöhen könnte (Kaaks et al., 2002, Kaaks, 1996, Stoll, 2002).

Ein weiterer Mechanismus, der das erhöhte Brustkrebsrisiko bei Adipositas erklären könnte, sind die **erhöhten Entzündungsparameter**. So produziert das Fettgewebe Zytokine, die zentrale Elemente der Signalwege bei Entzündungen sind. Dies gilt insbesondere für Interleukin 6 (IL-6), ein pleiotropes Zytokin, das im Stroma des Fettgewebes produziert wird (Khaodhiar et al., 2004, Lee und Pratley, 2005) und sich auf viele verschiedene Gewebearten auswirkt (Papanicolaou et al., 1998). Diese Entzündungsbotenstoffe stehen im Verdacht, Brustkrebs zu begünstigen, und könnten daher ebenfalls eine Erklärung für das erhöhte Brustkrebsrisiko bieten (McTiernan, 2008, Kern et al., 2001).

Der bei prä- und postmenopausalen Frauen gegensätzliche Zusammenhang zwischen BMI und Brustkrebs legt die Frage nahe, wie und an welchem Punkt der **Übergang vom Schutz- zum Risikofaktor** erfolgt. Eine Begründung für die

Wirkungsumkehr könnte der Wandel im Östrogenhaushalt liefern. Wie bereits dargestellt, wird bei Adipositas durch das vermehrte Fettgewebe eine größere Menge an Östrogenen produziert, die wiederum mit der Entstehung von Brustkrebs in Verbindung stehen. Dieser Effekt ist nach der Menopause besonders relevant, da die vorherigen Hauptproduzenten von Östrogen wegfallen und so das Fettgewebe bei postmenopausalen Frauen der primäre endogene Produzent von Östrogen wird (Verkasalo et al., 2001, Key et al., 2003). So gewinnt die vorher untergeordnete Rolle des Fettgewebes als endogener Östrogenproduzent nach der Menopause an Bedeutung. Da prämenopausal schon an sich sehr hohe Östrogenspiegel vorliegen, haben die zusätzlichen Östrogene aus dem Fettgewebe nur einen geringen Anteil und andere protektive Effekte überwiegen. Das könnte erklären, warum Übergewicht im Zeitraum der Menopause von einem protektiven zu einem Risikofaktor wird (Key et al., 2001).

2.3 BMI und Hormonersatztherapie

Einige Studien lieferten Hinweise für eine mögliche Interaktion zwischen Einnahme einer HRT und BMI beim Brustkrebsrisiko. Der risikosteigernde Effekt von Übergewicht fiel bei postmenopausalen Frauen, die eine HRT erhielten, deutlich kleiner aus, als bei Frauen, die keine HRT erhielten (Ritte et al., 2012, Cui et al., 2014, Slattery et al., 2007). Dies ist insofern plausibel, da eine HRT einen dominierenden Einfluss auf den postmenopausalen Östrogen- und Progesteronhaushalt hat. So werden bei diesen Frauen teilweise Blutspiegel vergleichbar mit prämenopausalen Frauen erreicht (Key et al., 2001). Im Vergleich dazu spielt die Östrogenproduktion im Fettgewebe, die bei postmenopausalen Frauen vermutlich den Effekt von BMI auf das Brustkrebsrisiko vermittelt, eine untergeordnete Rolle.

2.4 BMI und BRCA-Mutationsträgerinnen

Die Datenlage zum Einfluss anthropometrischer Risikofaktoren auf das Brustkrebsrisiko bei BRCA1- oder BRCA2-Mutationsträgerinnen ist derzeit sehr eingeschränkt. Zwei Fall-Kontroll-Studien fanden keine signifikante Assoziation des BMI mit dem Brustkrebsrisiko (Kotsopoulos et al., 2005, Nkondjock et al., 2006). Die einzige retrospektive Kohortenstudie an BRCA1/2-Mutationsträgerinnen beobachtete eine nicht signifikante protektive Tendenz von Übergewicht bei prämenopausalen und eine ebenfalls nicht signifikante risikoerhöhende bei postmenopausalen Frauen (Manders et al., 2011). Tendenziell scheint der Einfluss des BMI bei Mutationsträgerinnen geringer auszufallen als bei Frauen mit durchschnittlichem Risiko, jedoch basieren alle Studien nur auf sehr kleinen Fallzahlen und retrospektiven Daten.

3 Material und Methoden

3.1 IBIS-Modell

Die Untersuchungen zum Einfluss von BMI auf die individuelle Risikoprädiktion wurden anhand des IBIS-Modells durchgeführt, dem einzigen Modell, das BMI als Risikofaktor einbezieht. Für die Analysen wurde die frei verfügbare Software „IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool“ Version 6.0.0, <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/> (Centre for Cancer Prevention, London, UK) verwendet (Cuzick, 2004). Für die mit der Arbeit eng verbundene Veröffentlichung (Quante et al., 2015a) wurde die aktuellere IBIS Version (Version 7.0.0) verwendet. Während sich dadurch kleine Abweichungen in den quantitativen Ergebnissen zeigen, stimmen die qualitativen Aussagen überein.

Der „IBIS Risk Evaluator“ berechnet das genetische Risiko unter der Annahme zweier autosomal-dominanter Genloci, BRCA1 und BRCA2, und einem hypothetischen, dominanten dritten Genlocus mit niedriger Penetranz. Der Einfluss des dritten Gens wird über die Familiengeschichte geschätzt und soll so die familiäre Vorbelastung zusätzlich zu den BRCA-Mutationen widerspiegeln (Tyrer et al., 2004).

Alle nicht-genetischen Risikofaktoren werden im IBIS-Modell über ein proportionales Hazards Modell miteinbezogen und die relativen Risiken multiplikativ verrechnet. IBIS wurde mit Hilfe von Literaturangaben zu Risikofaktoren und Daten aus der IBIS-Kohorte entwickelt und berücksichtigt die nicht-genetischen Risikofaktoren Alter, Körpergröße, Gewicht, HRT, Menopausenstatus, Alter bei Menarche, Alter bei Menopause, Alter bei erster Lebendgeburt, benigne Brustkrankungen und Erkrankung am Ovarialkarzinom. Genetische und nicht-genetische Risikofaktoren können über die Benutzeroberfläche der Software eingegeben und das individuelle Lebenszeit- und 10-Jahres-Risiko für Brustkrebs berechnet werden (vgl. Abbildung 19, Anhang).

Im IBIS-Modell wird mit Hilfe der Familiengeschichte und des BRCA-Mutationsstatus das genetische Risiko berechnet. Das Gesamtrisiko wird dann auf

Basis des genetischen Risikos und des relativen Risikos durch nicht-genetische Risikofaktoren berechnet (vgl. Gleichung 1).

$$\text{Gesamtrisiko} = 1 - (1 - \text{genetisches Risiko})^{\text{relatives Risiko}} \quad (1)$$

(Tyrer et al., 2004).

Um das vom Modell erwartete 10-Jahres-Risiko für alle Teilnehmer der NYBCFR-Studie zu berechnen, wurde eine externe Software von Prof. Jack Cuzick, Centre for Cancer Prevention, London, verwendet (persönliche Kommunikation 2012). Diese liefert dieselben Ergebnisse wie die frei verfügbare Software und ermöglicht eine schnellere Risikoberechnung für alle Frauen der Kohorte.

BMI wird im IBIS-Modell in fünf Risikogruppen unterteilt (vgl. Tabelle 5). Werten innerhalb der Gruppen wird das gleiche relative Risiko zugewiesen. Bei postmenopausalen Frauen steigt das Brustkrebsrisiko mit zunehmendem BMI, bei prämenopausalen Frauen hat der BMI keinen Einfluss auf die Risikoberechnung (Tyrer et al., 2004). Perimenopausale Frauen werden vom IBIS-Modell genauso wie postmenopausale Frauen behandelt.

Tabelle 5: BMI im IBIS-Modell

BMI (kg/m²)	Relatives Risiko beim IBIS-Modell
<21	1,0
[21-23[1,14
[23-25[1,15
[25-27]	1,26
>27	1,32

Relatives Risiko durch BMI im IBIS-Modell bei postmenopausalen Frauen (Tyrer et al., 2004).

3.2 NYBCFR-Kohorte

Die epidemiologischen Analysen des BMI-Effekts wurden anhand der prospektiven Kohortenstudie der „New York site of the Breast Cancer Family Registry“ (NYBCFR) durchgeführt. Die „Breast Cancer Family Registry“ ist im Rahmen einer Zusammenarbeit von sechs Forschungsinstituten in den USA, Kanada und Australien entstanden (John et al., 2004). Für die Analysen dieser Arbeit standen die Daten des New Yorker Standorts zur Verfügung, an dem seit 1995 Teilnehmer rekrutiert und nachverfolgt werden.

Die vorliegende Arbeit basiert auf dem NYBCFR-Datensatz von 2012. Für die Veröffentlichung (Quante et al., 2015a) wurden die Analysen mit dem aktuelleren Datensatz von 2014 wiederholt. Während es dadurch einige kleinere Unterschiede in den quantitativen Ergebnissen gibt, stimmen die qualitativen Aussagen beider Arbeiten überein.

Die Kohorte umfasst 4991 Teilnehmer aus 1322 Familien. Davon sind 4064 Frauen und 927 Männer. Es wurde jeweils ein Indexproband rekrutiert und dann möglichst viele Blutsverwandte ebenfalls in die Studie eingeschlossen. Der Indexpatient musste eines der folgenden Kriterien erfüllen (John et al., 2004):

- Mann mit Brustkrebs
- Frau mit Brust- oder Eierstockkrebs (Erkrankung vor dem 45. Lebensjahr)
- Frau mit Brust- und Eierstockkrebs
- Mindestens zwei erst- oder zweitgradig Verwandte mit Brust- oder Eierstockkrebs
- Mindestens drei erst-, zweit- oder drittgradig Verwandte mit Brust- oder Eierstockkrebs
- BRCA1- oder BRCA2-Mutationsträger

Zu jedem dieser Indexprobanden wurden anschließend möglichst viele Blutsverwandte rekrutiert. Zu allen Teilnehmern wurden bei Studieneintritt epidemiologische und genetische Daten erhoben und Familienstammbäume

erstellt. Der Vitalitäts- und Erkrankungsstatus wurde durch regelmäßige Nachfolgefragebögen ermittelt. Alle Ashkenazi-jüdischen Teilnehmer wurden auf deren drei wichtigste Gründermutationen getestet, 185delAG und 5382insC im BRCA1-Gen und 6174delT im BRCA2-Gen. Zudem wurde in allen anderen Familien das jüngste betroffene Familienmitglied genetisch getestet. Bei einem positiven Testergebnis wurde auch die restliche Familie auf diese Mutation hin überprüft. Wurde hingegen beim jüngsten betroffenen Familienmitglied keine Mutation gefunden, so wurden keine weiteren Familienangehörige getestet. Da für diese Teilnehmer die Wahrscheinlichkeit einer Mutation sehr gering ist, können sie bei den Analysen als „negativ getestet“ gewertet werden.

Für die Analysen zu Brustkrebsprädictionsmodellen mussten zum Zeitpunkt der Risikobestimmung folgende Einschlusskriterien zusätzlich erfüllt sein (Quante et al., 2012):

- Weiblich
- Kein invasiver oder in situ Brustkrebs
- Alter zwischen 20 und 70 Jahren
- Keine prophylaktische Mastektomie
- Mindestens eine nachfolgende Angabe zu Erkrankungs- und Vitalitätsstatus

Des Weiteren wurden für die vorliegende Arbeit alle Frauen mit unbekannter Körpergröße oder Gewicht ausgeschlossen, sodass die Analysen an 1848 Frauen aus 938 Familien durchgeführt wurden (vgl. Abbildung 1). Als Studienendpunkte waren die Diagnosestellung von Brustkrebs und das Versterben an einer anderen Ursache definiert.

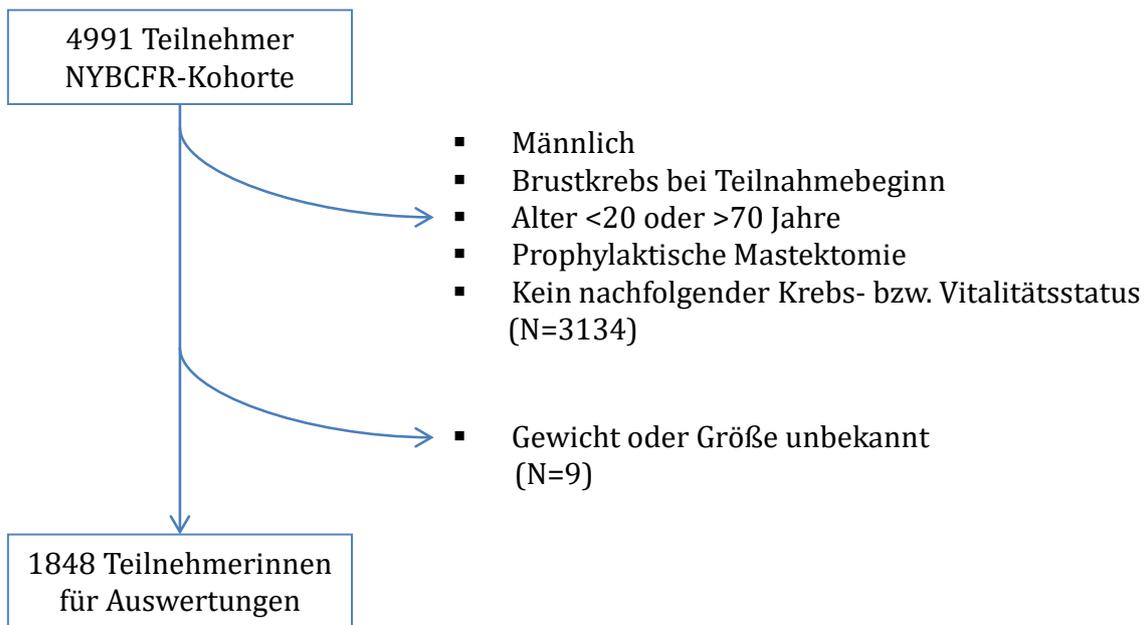


Abbildung 1: Auswahl der Kohorte.

Das beobachtete 10-Jahres-Risiko in der Kohorte ist definiert als die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der nächsten 10 Jahre an Brustkrebs zu erkranken und nicht an einer anderen Ursache zu versterben. Da nicht alle Frauen die vollen 10 Jahre nachverfolgt wurden, wurde das beobachtete Risiko mittels Überlebenszeitanalyse geschätzt und mit den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen angegeben. Für die Berechnung wurde das Statistikprogramm R 2.15.0 verwendet sowie das R-Paket „RMAP“ Version 0.01-02 (Gong und Johnston, 2012).

3.3 Statistische Analysen

3.3.1 BMI im IBIS-Modell – Simulationen am Modell

3.3.1.1 BMI

Der Einfluss von BMI auf das individuelle Brustkrebsrisiko im IBIS-Modell wurde mithilfe von Simulationen anhand von fünf exemplarischen Frauen mit

unterschiedlichen Stammbäumen analysiert. Für jede dieser fünf Frauen wurden Stammbäume so konzipiert, dass sie aufgrund von Familiengeschichte und Mutationsstatus ein möglichst breites Risikospektrum für Brustkrebs abdecken. Das familiäre Risiko basiert dabei auf der Anzahl der an Brustkrebs erkrankten Verwandten: keine (geringes Basisrisiko), ein (leicht erhöhtes Basisrisiko), zwei (mittleres Basisrisiko) oder drei erstgradig Verwandte mit Brustkrebs (hohes Basisrisiko). Diese Einteilung basiert auf einer Metaanalyse zum Einfluss der Familiengeschichte auf das Brustkrebsrisiko (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2001).

Alle Frauen sind 50 Jahre alt und postmenopausal, die anderen nicht-genetischen Risikofaktoren sind auf Durchschnittswerte der NYBCFR-Kohorte eingestellt: Alter bei Menarche 13 Jahre, Alter bei Menopause 49 Jahre, Körpergröße 163cm, keine HRT. Anhand der oben genannten Variablen wird das jeweilige verbleibende Lebenszeitrisiko der Frauen mit dem „IBIS Risk Evaluator“ berechnet (vgl. Abschnitt 3.1). Das IBIS-Modell nimmt für alle Frauen mit BMI 28kg/m^2 oder größer das gleiche Risiko an, daher entspricht dieser BMI dem maximalen Risiko durch BMI im Modell. Dasselbe gilt für Frauen mit einem BMI von 20kg/m^2 oder kleiner, daher entspricht dieser BMI dem minimalen Risiko durch BMI im Modell. Das verbleibende Lebenszeitrisiko wird daher für jede Frau jeweils mit einem BMI von 28kg/m^2 (BMI+) und einem BMI von 20kg/m^2 (BMI-) berechnet und verglichen, um den Einfluss von BMI auf das Brustkrebsrisiko im Modell zu erfassen.

3.3.1.2 BMI und Hormonersatztherapie

Weiterhin wurde die Interaktion von BMI und HRT auf multiplikativer und additiver Risikoskala analysiert. Dabei wurde zwischen HRT (HRT +) und HRT zu keinem Zeitpunkt (HRT-) unterschieden. Bei HRT wurde eine Dauer von 6 Jahren angegeben, was dem Mittelwert in der Kohorte entspricht. Für die Analyse der Interaktion wurden vier Konstellationen simuliert: Frau mit niedrigem BMI (20kg/m^2), die zu keinem Zeitpunkt eine HRT erhielt (BMI-HRT-), Frau mit hohem BMI (28kg/m^2), die zu keinem Zeitpunkt eine HRT erhielt (BMI+HRT-), Frau mit

niedrigem BMI, die aktuell eine HRT einnimmt (BMI-HRT+) und Frau mit hohem BMI, die aktuell eine HRT einnimmt (BMI+HRT+). Dabei wurde jeweils der Stammbaum der Frau mit mittlerem Basisrisiko verwendet.

Interaktion auf multiplikativer Skala liegt vor, wenn der kombinierte Effekt zweier Faktoren nicht dem Produkt der relativen Risiken der getrennt vorliegenden Faktoren entspricht (vgl. Gleichung 2). Die berechneten Risiken der einzelnen Fälle werden dabei durch das Risiko bei Abwesenheit beider Risikofaktoren (BMI-HRT-) dividiert.

$$(R_{A+B+} / R_{A-B-}) \neq (R_{A+B-} / R_{A-B-}) * (R_{A-B+} / R_{A-B-}) \quad (2)$$

(Knol et al., 2007)

Interaktion auf additiver Skala liegt vor, wenn der gemeinsame Einfluss zweier Faktoren nicht gleich dem Einfluss der Summe der Risiken der getrennt vorliegenden Faktoren ist (vgl. Gleichung 3). Das Hintergrundrisiko wird dabei von den berechneten Risiken subtrahiert.

$$(R_{A+B+} - R_{A-B-}) \neq (R_{A+B-} - R_{A-B-}) + (R_{A-B+} - R_{A-B-}) \quad (3)$$

(Knol et al., 2007)

3.3.2 BMI in der NYBCFR-Kohorte – epidemiologische Analysen

3.3.2.1 Deskriptive Analyse der Kohorte

Bei der deskriptiven Analyse wurde die Kohorte unterteilt in (I) Frauen, die während der Beobachtungszeit an Brustkrebs erkrankt sind, (II) Frauen, die während der Beobachtungszeit an einer anderen Ursache verstorben sind, sowie (III) Frauen, die am Ende der Beobachtungszeit noch leben und nicht an Brustkrebs erkrankt sind. Bei den Frauen, die nicht an Brustkrebs erkrankt sind, wurde zudem unterschieden, ob die Beobachtungszeit 10 Jahre oder kürzer war.

Frauen mit unbekanntem Menopausenstatus wurden als prämenopausal eingestuft, wenn sie jünger als 50 Jahre waren, und als postmenopausal ab einem Alter von 50 Jahren. Perimenopausale Frauen wurden für die Analysen zu den postmenopausalen Frauen gezählt, wie es auch im IBIS-Modell gehandhabt wird (Tyrer et al., 2004).

Die statistischen Analysen zur deskriptiven Analyse der Kohorte wurden mit „Statistical Analysis Systems“ (SAS™) Software Version 9.2 (SAS Institute Inc., Chicago, USA) durchgeführt.

3.3.2.2 Confounding und Effektmodifikation

Um den Zusammenhang von BMI auf das Brustkrebsrisiko in der NYBCFR-Kohorte umfassend bewerten zu können, wurde zudem der Einfluss möglicher verzerrender und effektmodifizierender Faktoren analysiert.

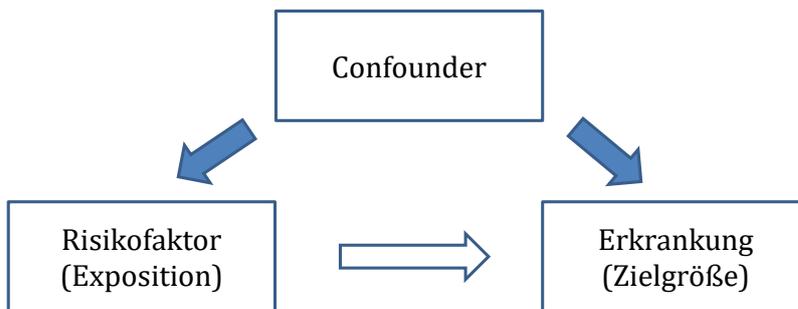


Abbildung 2: Confounding.

Confounder sind Faktoren, die einen Zusammenhang zwischen Exposition und Zielgröße vortäuschen oder verfälschen, obwohl sie nicht Gegenstand der Untersuchung sind. Voraussetzung dafür ist, dass der Confounder sowohl mit der Exposition als auch mit der Zielgröße assoziiert ist (vgl. Abbildung 2). Zudem darf ein Confounder definitionsgemäß nicht einfach einen pathophysiologischen Zwischenschritt zwischen Exposition und Zielgröße darstellen. Als wichtige mögliche Confounder für die Assoziation zwischen BMI und Brustkrebs werden in der Literatur Körpergröße und Alter diskutiert (Cheraghi et al., 2012, van den Brandt et al., 2000). Deshalb werden in den Analysen Körpergröße und Alter als potentielle Confounder evaluiert.

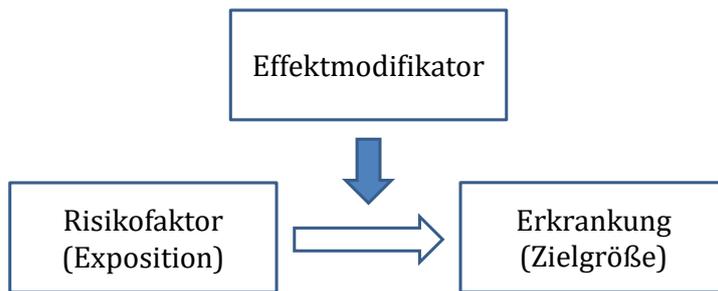


Abbildung 3: Effektmodifikation.

Effektmodifikatoren sind Faktoren, welche die Wirkung einer Exposition auf die Zielgröße in einer Studie modifizieren. Dies zeigt sich darin, dass der Effekt des Faktors in stratifizierten Untergruppen eine unterschiedlich starke oder sogar gegensätzliche Wirkung hat (vgl. Abbildung 3). In der Literatur stellte sich Menopausenstatus als wichtigster Effektmodifikator zwischen BMI und Brustkrebsrisiko dar (Cheraghi et al., 2012, van den Brandt et al., 2000). Um den Menopausenstatus als potentiellen Effektmodifikator zu evaluieren, wird bei der Untersuchung des Zusammenhangs von BMI und Brustkrebs nach Menopausenstatus stratifiziert.

3.3.2.3 Risikoparameter

3.3.2.3.1 Vierfeldertafel-Analysen

Zur Bestimmung des Einflusses von Übergewicht auf das Brustkrebsrisiko wurden die erkrankten (Krankheit +) den nicht erkrankten Frauen (Krankheit -) gegenübergestellt und das relative Risiko berechnet. Dabei wurden Frauen mit einem BMI unter 25kg/m^2 (Exposition -) verglichen mit Frauen mit einem BMI größer gleich 25kg/m^2 (Exposition +). Diese Aufteilung wurde entsprechend der Empfehlung der American Cancer Society gewählt (ACS, 2014). Frauen mit einer Beobachtungszeit kürzer als 10 Jahre wurden ausgeschlossen, um Verzerrungen zu vermeiden, da bei dieser Analyse Personenjahre nicht berücksichtigt werden.

Tabelle 6: Beispiel Vierfeldertafel

	Krankheit + (Erkrankte Personen)	Krankheit - (Nicht erkrankte Personen)
Exposition + (Personen mit Risikofaktor)	a	b
Exposition - (Personen ohne Risikofaktor)	c	d

$$RR = \frac{I_E}{I_{\bar{E}}} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} \quad (4)$$

Das Relative Risiko (RR) ist als Verhältnis der Inzidenz (I) der Exponierten (E) zur Inzidenz der Nicht-Exponierten (\bar{E}) definiert. Es lässt sich mithilfe einer Vierfeldertafel (vgl. Tabelle 6) anhand Gleichung 4 berechnen. Die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle wurden mit SAS 9.2 bestimmt.

3.3.2.3.2 Analysen mit dem Cox Proportional Hazards Modell

Die Analysen mit dem Cox Proportional Hazards Modell wurden auf der Basis von Personenjahren durchgeführt. Daher konnten auch Frauen mit einer Beobachtungszeit von weniger als 10 Jahren berücksichtigt werden. Mithilfe des Cox Proportional Hazards Modells wurden Hazard Ratios berechnet. Diese entsprechen dem Verhältnis der Hazardraten zweier Gruppen. Die Hazardraten bestimmen dabei die Wahrscheinlichkeit, mit der bei einer Person in einer bestimmten Zeit ein Krankheitsereignis eintritt. In diesem Fall wurden Frauen mit einem BMI unter 25kg/m² verglichen mit Frauen mit einem BMI größer gleich 25kg/m², wobei das Ereignis die Diagnose von Brustkrebs war.

Zudem wurden verschiedene Faktoren in das Modell integriert, um ihren Einfluss als mögliche Confounder oder Effektmodifikatoren abzuschätzen und ein

entsprechend angepasstes Modell zu schaffen. Faktoren werden im Allgemeinen als relevante Confounder angesehen, wenn die Differenz zwischen rohem und adjustiertem Effektmaß größer als 10% ist („change-of-estimate criterion“). Faktoren werden als Effektmodifikatoren angesehen, wenn die Differenz des Effektmaßes zwischen den stratifizierten Schichten mehr als 10% beträgt. Der Schwellenwert, ab welchem von Confounding bzw. Effektmodifikation ausgegangen wird, bezieht sich auf eine Daumenregel, wobei auch andere Schwellenwerte diskutiert werden (Rothman et al., 2008). Die Analysen mit dem Cox Proportional Hazards Modell wurden ebenfalls mit SAS 9.2 durchgeführt.

3.3.3 BMI und Schätzgüte des IBIS-Modells

Kalibrierung und Diskrimination sind Maßzahlen zur Validierung von Prädiktionsmodellen. Anhand dieser Werte wurde das IBIS-Modell validiert und mit dem IBIS-Modell, wenn keine Informationen zum BMI der Probandinnen vorliegen, verglichen. So konnte der Einfluss der BMI-Variable auf die Schätzgüte des Modells evaluiert werden. Die Berechnungen wurden jeweils für die gesamte Kohorte sowie für prä- und postmenopausale Frauen getrennt durchgeführt.

3.3.3.1 Kalibrierung

Die Kalibrierung beurteilt die Fähigkeit eines Prädiktionsmodells, möglichst exakt das absolute Risiko vorherzusagen, welches tatsächlich beobachtet wird. Zur Bewertung der Kalibrierung eines Modells dienen das „Verhältnis des erwarteten zum beobachteten Risiko“ (expected to observed ratio; E/O Ratio) und der Hosmer-Lemeshow-Test.

Das **E/O Ratio** zeigt an, inwieweit das Modell das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, in der Kohorte unter- bzw. überschätzt. Zur Berechnung wurde das vom IBIS-Modell erwartete Risiko (E) durch das durchschnittlich beobachtete Risiko (O) in der NYBCFR-Kohorte dividiert. Ein perfektes Modell würde ein Verhältnis von 1 aufweisen. Werte, die kleiner bzw. größer sind, weisen auf eine

Unter- bzw. Überschätzung des Risikos durch das Modell hin. Zur Definition und Berechnung des erwarteten und beobachteten Risikos siehe Abschnitt 3.1 und 3.2.

Mithilfe des **Hosmer-Lemeshow-Tests** zur Bewertung der Anpassungsgüte (goodness-of-fit) kann die Kalibrierung des Modells bewertet werden (Hosmer, 2000). Dieser Test überprüft die Differenz zwischen beobachtetem und geschätztem Risiko in Quartilen der Stichprobe. Je geringer die Differenz, umso besser ist die Modellanpassung. Die Nullhypothese des Hosmer-Lemeshow-Tests ist eine gute Kalibrierung des Modells. Fällt der Hosmer-Lemeshow-Test signifikant aus (p-Wert $<0,05$), kann folglich die Nullhypothese einer guten Kalibrierung verworfen werden.

Für diese Analysen wurden alle Teilnehmerinnen der NYBCFR-Kohorte in Quartile entsprechend ihres geschätzten 10-Jahres-Risikos aufgeteilt, um so die verschiedenen Risikogruppen zu repräsentieren. Für jedes Quartil wurde dann anhand der Kohorte das beobachtete 10-Jahres-Risiko berechnet. Für die Berechnung der Kalibrierung und Erstellung der Graphen wurde das R-Paket „RMAP“, Version 0.01-02, verwendet (Gong und Johnston, 2012).

3.3.3.2 Diskrimination

Die Diskrimination ist ein Maß dafür, wie gut ein Modell Personen, die in Zukunft erkranken bzw. nicht erkranken, voneinander unterscheiden kann. Bei binärem Krankheitsstatus kann die diskriminative Fähigkeit anhand der „receiver operating characteristic“ (ROC)-Kurve abgeschätzt werden. Bei der ROC-Kurve wird der Anteil an richtig positiv Klassifizierten gegen den der falsch positiv Klassifizierten bei verschiedenen Schwellenwerten aufgetragen. Die Rate der richtig Positiven wird auch als Sensitivität bezeichnet, die der falsch Positiven entspricht 1 minus der Spezifität.

Eine daraus abgeleitete Maßzahl ist die „area under the ROC curve“ (AUC). Sie gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass ein zufällig ausgewählter erkrankter Teilnehmer einen höheren Risikowert zugeteilt bekommt als ein zufällig ausgewählter nicht erkrankter Teilnehmer. Eine AUC von 0,75 bedeutet somit, dass in 75% der Fälle einer an Brustkrebs erkrankten Frau auch ein höheres Risiko

zugeteilt wird als einer nicht erkrankten Frau. Ein Modell mit einer AUC von 0,5 entspricht der „Treffsicherheit“ eines Münzwurfs, während eine AUC von 1,0 eine perfekte Diskrimination anzeigt. Bei Brustkrebsprädiktionsmodellen wird eine AUC von 0,7 bis 0,8 allgemein als gute Diskrimination angesehen (Amir et al., 2010).

Die AUC wurde mit den R-Paketen „ROCR“ Version 1.0-5 (Sing, 2005) und „pROC“ Version 1.5.4 (Xavier Robin et al., 2011) berechnet. Frauen mit einer Beobachtungszeit unter 10 Jahren wurden für diese Analysen ausgeschlossen. Dies war unter der Annahme zulässig, dass der Grund für das vorzeitige Ausscheiden unabhängig vom Erkranken an Brustkrebs oder einem Versterben an einer anderen Ursache ist (Heagerty et al., 2000).

3.3.3.3 Einfluss der BMI-Variable auf die Einteilung in Risikogruppen

Einen weiteren Aspekt zur Beurteilung der Bedeutung der BMI-Variable für die Risikoberechnung liefert die Einteilung in Risikogruppen abhängig davon, ob die BMI-Variable dem Modell vorliegt. Dazu wurde jeweils das geschätzte Risiko des IBIS-Modells anhand der Kohorte berechnet und dann mit dem geschätzten Risiko der Kohorte ohne Informationen zu BMI verglichen. Zudem wurde untersucht, wie viele Frauen in eine andere Risikogruppe eingestuft werden, wenn das Modell keine Informationen zum BMI der Teilnehmerinnen zur Verfügung hat. Als Schwellenwert wurde ein verbleibendes Lebenszeitrisiko von 20% gewählt, ab dem in den USA intensivierete Früherkennungsmaßnahmen angeboten werden (Bevers et al., 2009). Die statistischen Analysen und Graphiken wurden mithilfe von SAS 9.2 erstellt.

3.3.4 Software

Für die statistischen Auswertungen wurden folgende Software-Programme eingesetzt:

- „IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool“ Version 6.0.0, <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/>, Centre for Cancer Prevention, London, England (Tyrrer et al., 2004)
- „Statistical Analysis Systems“ (SAS™) Version 9.2, SAS Institute Inc., Chicago, USA
- “R: A Language and Environment for Statistica” (R) Version 2.15.0, R Foundation for Statistical Computing, Wien, AT (R Development Core Team, 2012)
 - R-Paket „RMAP“ Version 0.01-02 (Gong und Johnston, 2012)
 - R-Paket „ROCR“ Version 1.0-5 (Sing, 2005)
 - R-Paket „pROC“ Version 1.5.4 (Xavier Robin et al., 2011)

4 Ergebnisse

4.1 BMI im IBIS-Modell – Simulationen am Modell

4.1.1 BMI

Der Einfluss von BMI auf das individuelle Brustkrebsrisiko im IBIS-Modell ist mithilfe von Simulationen exemplarisch an fünf Frauen dargestellt. Für jede dieser fünf Frauen sind ihre Stammbäume so konzipiert, dass sie aufgrund von Familiengeschichte und Mutationsstatus ein möglichst breites Risikospektrum für Brustkrebs abdecken. Dieses reicht von einem niedrigen Basisrisiko mit keinem erstgradig Verwandten mit Brustkrebs (Stammbaum 1) bis zum sehr hohen Basisrisiko einer BRCA1-Mutationsträgerin (Stammbaum 5) (vgl. Abbildung 4). Die fünf Frauen sind 50 Jahre alt und postmenopausal. Bei allen anderen Variablen werden die Durchschnittswerte aus der NYBCFR-Kohorte eingesetzt: Alter bei Menarche 13 Jahre, Alter bei Menopause 49 Jahre, Nullipara, Körpergröße 163cm, keine HRT.

Für jede einzelne Frau wird das vom IBIS-Modell vorhergesagte verbleibende Lebenszeitrisiko berechnet und der BMI als einzige Variable verändert – ein BMI von 20kg/m^2 (BMI-) wird dabei mit einem BMI von 28kg/m^2 (BMI+) verglichen (vgl. Tabelle 7). Die Differenz zwischen dem verbleibenden Lebenszeitrisiko bei einem BMI von 28kg/m^2 und einem BMI von 20kg/m^2 ergibt die absolute Risikodifferenz. Allgemein zeigt sich, dass der Einfluss des BMI auf das absolute Brustkrebsrisiko im IBIS-Modell mit zunehmendem Basisrisiko ansteigt (vgl. Tabelle 7). Die absolute Risikodifferenz beträgt für die Frau ohne familiäres Risiko 1,88 Prozentpunkte und für die Frau mit mittlerer familiärer Vorbelastung 4,50 Prozentpunkte. Bei der BRCA1-Mutationsträgerin liegt die absolute Risikodifferenz bei 9,32 Prozentpunkten. Folglich ist der absolute Risikoanstieg durch Übergewicht bei einer Frau mit genetischer Vorbelastung fünfmal so hoch wie bei einer Frau ohne genetische Vorbelastung.

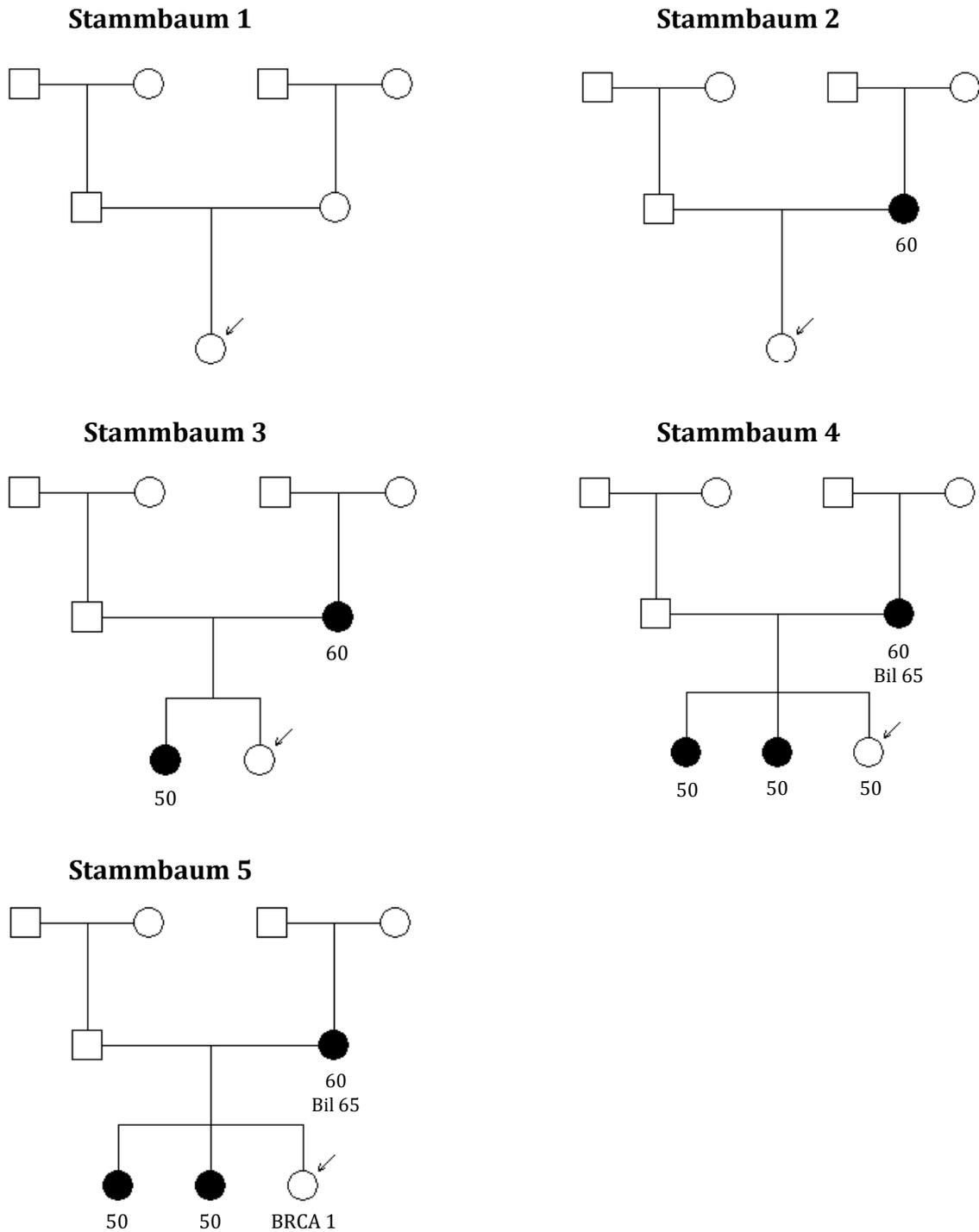


Abbildung 4: Stammbäume.

Stammbäume der fünf Frauen (Pfeile) mit ihren weiblichen (Kreise) und männlichen (Quadrate) Verwandten. Bei Familienmitgliedern mit Brustkrebs (ausgefüllter Kreis) ist das Alter bei Diagnosestellung angegeben. Bei bilateralem Brustkrebs (bil) auch das Alter bei Auftreten eines Tumors in der zweiten Brust. Zudem ist eine Mutation im Brustkrebsgen (BRCA1) angegeben.

Tabelle 7: Lebenszeitriskiken abhängig vom BMI

Basisrisiko	Lebenszeitrisiko BMI+	Lebenszeitrisiko BMI-	Absolute Risikodifferenz
Niedrig (Stammbaum 1)	8,00%	6,12%	1,88%
Moderat (Stammbaum 2)	16,01%	12,38%	3,63%
Mittel (Stammbaum 3)	20,25%	15,75%	4,50%
Hoch (Stammbaum 4)	27,91%	21,95%	5,96%
BRCA1-Mutation (Stammbaum 5)	51,62%	42,30%	9,32%



Verbleibende Lebenszeitriskiken vom IBIS-Modell geschätzt. BMI+: 28kg/m², BMI-: 20kg/m².

Die Berücksichtigung des BMI bei der Risikoberechnung ist auch relevant für die Entscheidung, ob eine Frau in das intensivierete Früherkennungsprogramm aufgenommen wird. So zeigt sich etwa bei der Frau mit mittlerem Basisrisiko (Stammbaum 3), dass sie allein durch einen höheren BMI den in den USA gültigen Schwellenwert von 20% überschreiten würde. Im IBIS-Modell wird sie demnach mit einem niedrigen BMI der Normalrisikogruppe (15,75%), mit einem hohen BMI dagegen der Hochrisikogruppe (20,25%) zugeteilt (vgl. Tabelle 7).

4.1.2 BMI und Hormonersatztherapie

Die Einnahme einer HRT wird im IBIS-Modell neben BMI als weitere beeinflussbare Variable berücksichtigt. Gemeinsame Effekte und Interaktionen von HRT und BMI werden beispielhaft anhand der Frau mit mittlerem Basisrisiko (Stammbaum 3) analysiert. Als Referenzwert dient die Konstellation einer Frau

mit einem niedrigem BMI und keiner HRT (BMI-HRT-) mit einem verbleibenden Lebenszeitrisiko von 15,75% (vgl. Tabelle 8).

Bei Vorliegen eines hohen BMI (BMI+HRT-) liegt das relative Risiko bei 1,29, bei Einnahme einer HRT ist es 1,13. Das absolute Risiko vergrößert sich durch einen hohen BMI (BMI+HRT-) um 4,50 Prozentpunkte, bei Einnahme einer HRT (BMI-HRT+) steigt es um 2,00 Prozentpunkte. Dagegen ist das relative Risiko durch eine HRT mit 1,13 geringer als durch einen hohen BMI mit 1,29. Bei gleichzeitigem Vorliegen eines hohen BMI und Einnahme einer HRT (BMI+HRT+) steigt das relative Risiko auf 1,44 im Vergleich zum Referenzwert an. Das verbleibende Lebenszeitrisiko erhöht sich absolut um 6,98 Prozentpunkte.

Tabelle 8: Lebenszeitrisiken abhängig von BMI und HRT

	Lebenszeitrisiko	Relatives Risiko	Absolute Risikodifferenz
BMI- HRT-	15,75%	Referenz	Referenz
BMI+ HRT-	20,25%	1,29	4,50%
BMI- HRT+	17,75%	1,13	2,00%
BMI+ HRT+	22,73%	1,44	6,98%

Verbleibende Lebenszeitrisiken geschätzt vom IBIS-Modell (Stammbaum 3, Abschnitt 4.1.1). BMI+: 28kg/m², BMI-: 20kg/m², HRT+: Hormonersatztherapie, HRT-: Hormonersatztherapie zu keinem Zeitpunkt.

Eine **Interaktion auf multiplikativer Skala** liegt wie in Abschnitt 3.3.1.2 erläutert dann vor, wenn der kombinierte Effekt von BMI und HRT nicht dem Produkt der getrennten Effekte entspricht:

$$\frac{R_{\text{BMI+HRT+}}}{R_{\text{BMI-HRT-}}} = \frac{22,73\%}{15,75\%} = 1,44$$

$$\frac{R_{\text{BMI+HRT-}}}{R_{\text{BMI-HRT-}}} * \frac{R_{\text{BMI-HRT+}}}{R_{\text{BMI-HRT-}}} = \frac{20,25\%}{15,75\%} * \frac{17,75\%}{15,75\%} = 1,45$$

Der gemeinsame Effekt entspricht in etwa dem Produkt der getrennten Effekte, somit ist im IBIS-Modell keine Interaktion auf multiplikativer Skala zwischen BMI und HRT erkennbar.

Entsprechend liegt eine **Interaktion auf additiver Skala** vor, wenn der kombinierte Effekt von BMI und HRT nicht gleich der Summe der getrennten Effekte von BMI und HRT ist:

$$\begin{aligned} & R_{\text{BMI+HRT+}} - R_{\text{BMI-HRT-}} \\ &= (22,73\% - 15,75\%) = 6,98\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & (R_{\text{BMI+HRT-}} - R_{\text{BMI-HRT-}}) + (R_{\text{BMI-HRT+}} - R_{\text{BMI-HRT-}}) \\ &= (20,25\% - 15,75\%) + (17,75\% - 15,75\%) = 6,50\% \end{aligned}$$

Der gemeinsame Effekt ist größer als die Summe der getrennten Effekte, somit zeigt sich im IBIS-Modell anhand des vorliegenden Beispiels eine positive Interaktion auf additiver Skala zwischen BMI und HRT.

4.2 BMI in der NYBCFR-Kohorte – epidemiologische Analysen

4.2.1 Deskriptive Analyse der Kohorte

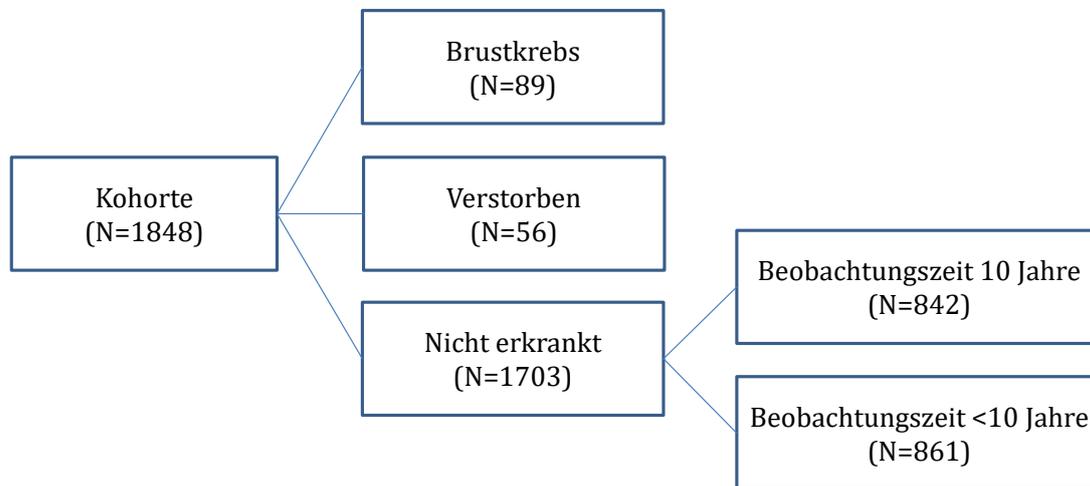


Abbildung 5: Aufteilung der Kohorte.

Von den 1848 berücksichtigten Frauen der NYBCFR-Kohorte erkrankten 89 an Brustkrebs, 56 verstarben an einer anderen Ursache und 1703 blieben gesund (vgl. Abbildung 5). Von den nicht erkrankten Frauen wurden 842 mindestens 10 Jahre nachverfolgt. Insgesamt sind unter den Teilnehmern deutlich mehr prämenopausale (N=1183) als postmenopausale Frauen (N=665). Die durchschnittliche Beobachtungszeit in der Kohorte liegt bei $7,7 \pm 3,1$ Jahren. Übergewichtige Frauen ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) wurden mit $7,3 \pm 3,1$ Jahren im Mittel etwas kürzer als der Durchschnitt nachverfolgt.

Für die Berechnung des individuellen Brustkrebsrisikos werden im IBIS-Modell Informationen zu Alter, Größe, Gewicht, HRT, Alter bei Menarche, Menopausenstatus, Alter bei Menopause, Alter bei erster Lebendgeburt, benigne Brusterkrankungen, Eierstockkrebs, Verwandte mit Brust- oder Eierstockkrebs und BRCA1/2-Mutationen berücksichtigt. Die Verteilung der Variablen des IBIS-Modells in der NYBCFR-Kohorte ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Verteilung von Risikofaktoren in der NYBCFR-Kohorte

	Nicht erkrankt		Verstorben	Brustkrebs	Alle
	Beobachtungs- zeit 10 Jahre	Beobachtungs- zeit <10 Jahre			
Alle Teilnehmer	842	861	56	89	1848
Alter (Jahre)					
20-29	123	157	0	4	284
30-39	210	185	11	18	424
40-49	236	248	12	30	526
50-59	181	164	17	24	386
60-70	92	107	16	13	228
Körpergröße (m)					
<1,6	213	268	20	27	528
1,6-1,7	479	449	28	40	996
>1,7	150	144	8	22	324
BMI (kg/m²)					
<21	184	168	13	13	378
[21-23[199	175	5	24	403
[23-25[157	134	3	15	309
[25-27[98	116	12	15	241
≥27	204	268	23	22	517
HRT					
Niemals	668	712	33	66	1479
Vor ≥5 Jahren	14	16	2	0	32
Vor <5 Jahren	39	62	6	9	116
Aktuelle Einnahme	121	71	15	14	221
Alter bei Menarche (Jahre)					
≥14	176	221	13	16	426
12-13	472	432	30	55	989
7-11	192	198	11	18	419
Unbekannt	2	10	2	0	14
Menopausenstatus					
Prämenopausal	541	573	20	49	1183
Postmenopausal	301	288	36	40	665
Alter bei Menopause (Jahre)					
<35	8	6	2	2	18
35-39	11	9	5	3	28
40-44	11	20	3	0	34
45-49	29	29	6	4	68
50-54	123	99	10	17	249
≥50 oder unbekannt	18	14	3	3	38

Alter bei erster Lebendgeburt (Jahre)					
<20	29	115	8	2	154
20-24	185	200	16	18	419
25-29	178	153	10	19	360
≥30	145	114	10	22	291
Nullipara/ unbekannt	305	279	12	28	624
Hyperplasie					
Nein/ unbekannt	833	860	56	87	1836
Einfach	5	0	0	1	6
Atypisch	4	1	0	1	6
Eierstockkrebs					
Nein/ unbekannt	822	834	34	86	1776
Ja	20	27	22	3	72
Erstgradig Verwandte mit Brustkrebs					
0	294	289	28	28	639
1	452	483	23	41	999
≥2	96	89	5	20	210
Alle Verwandten mit Brustkrebs					
0	96	116	15	10	237
1	363	431	19	32	845
≥2	383	314	22	47	766
Alle Verwandten mit Eierstockkrebs					
0	631	666	27	67	1391
1	154	156	23	17	350
≥2	57	39	6	5	107
BRCA-Mutation					
Nicht getestet	371	622	20	36	1049
Negativ getestet	412	208	32	38	690
BRCA1 positiv	42	14	4	9	69
BRCA2 positiv	17	17	0	6	40
HRT: Hormonersatztherapie				N=1848	

Das mittlere Alter der Frauen bei Teilnahmebeginn liegt bei $58,6 \pm 7,2$ Jahren. Mit $12,7 \pm 1,6$ Jahren hatten die Frauen im Mittel ihre Menarche, und die Gruppe der postmenopausalen Frauen ist durchschnittlich im Alter von $49,1 \pm 6,4$ Jahren in die Menopause gekommen. 66,2% der Frauen haben Kinder, wobei im Mittel im Alter von $24 \pm 4,1$ Jahren das erste Kind geboren ist. Hyperplasien sind bei 0,6% der Frauen diagnostiziert worden, wovon rund die Hälfte atypisch sind. Bei 3,9% der

Frauen ist Eierstockkrebs diagnostiziert worden. Bei Studienbeginn erhielten 20,0% aktuell eine HRT oder hatten sie zu einem früheren Zeitpunkt erhalten. Die durchschnittliche Einnahmedauer liegt bei $6,3 \pm 5,1$ Jahren.

Insgesamt 87,2% der Frauen haben einen oder mehrere Verwandte mit Brustkrebs, während Verwandte mit Eierstockkrebs mit 24,7% deutlich seltener sind. Bei 3,7% der Teilnehmerinnen liegt eine BRCA1- und bei 2,2% eine BRCA2-Mutation vor.

Tabelle 10: Anthropometrische Maßzahlen

	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Minimum	Maximum
Körpergröße (cm)	162,8	6,8	162,6	121,9	185,4
Gewicht (kg)	66,6	14,8	63,4	38,5	149,5
BMI (kg/m²)	25,1	5,4	23,9	14,8	56,6

N=1848

Bei den anthropometrischen Maßzahlen sind Unterschiede zwischen den Gruppen der prä- und der postmenopausalen Frauen zu beobachten. Die Gesamtgruppe der Teilnehmerinnen ist im Durchschnitt $162,8 \pm 6,8$ cm groß (vgl. Tabelle 10), wobei die prämenopausalen Frauen im Mittel mit $163,1 \pm 6,9$ cm etwas größer sind als die postmenopausalen mit $162,3 \pm 6,6$ cm. Das Gewicht liegt in der gesamten Kohorte durchschnittlich bei $66,6 \pm 14,8$ kg, bei prämenopausalen Frauen etwas geringer mit $65,2 \pm 14,7$ kg, bei postmenopausalen etwas höher mit $69,1 \pm 14,6$ kg. Der BMI liegt in der gesamten Kohorte im Mittel bei $25,1 \pm 5,4$ kg/m². Prämenopausale Frauen sind mit einem BMI von $24,5 \pm 5,3$ kg/m² durchschnittlich schlanker als postmenopausale Frauen mit einem BMI von $26,3 \pm 5,5$ kg/m². Insgesamt sind somit die prämenopausalen Frauen im Durchschnitt etwas größer und schlanker als die postmenopausalen Frauen.

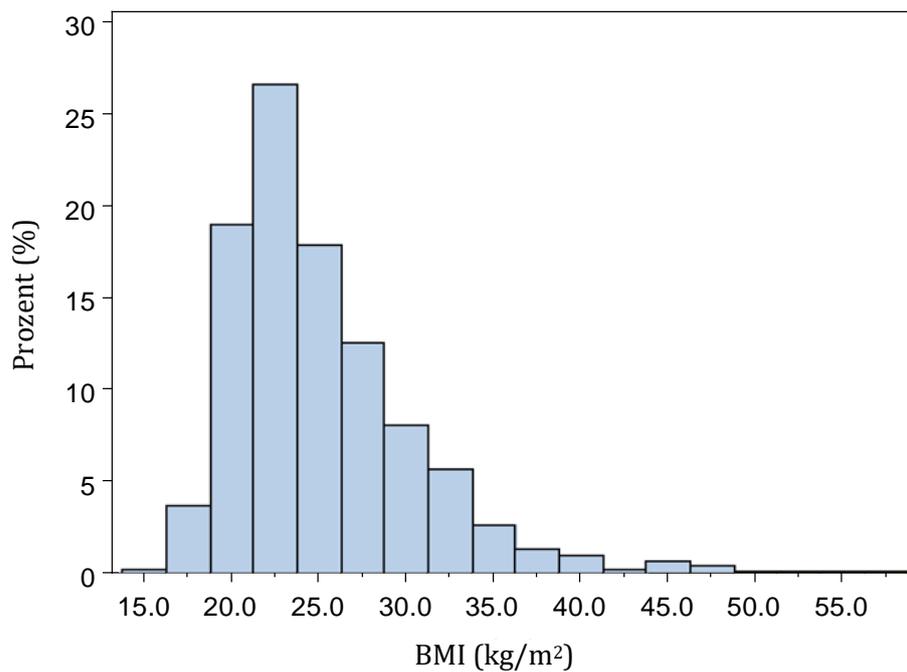


Abbildung 6: Verteilung des BMI.

Prozentuale Verteilung des BMI in kg/m^2 in der gesamten Kohorte (N=1848). Zum Vergleich ist die entsprechende Normalverteilungskurve angegeben.

In der gesamten Kohorte sind 3,1% der Frauen untergewichtig ($\text{BMI} < 18,5 \text{kg}/\text{m}^2$), normalgewichtig ($\text{BMI} \geq 18,5; < 25 \text{kg}/\text{m}^2$) sind 55,8%. Übergewichtig ($\text{BMI} \geq 25; < 30 \text{kg}/\text{m}^2$) sind 25,5% der Frauen und adipös ($\text{BMI} \geq 30 \text{kg}/\text{m}^2$) sind 15,5%. Die BMI-Variable ist in der Kohorte rechtsschief verteilt mit einer Schiefe von 1,6 und einer Kurtosis von 4,0 (vgl. Abbildung 6).

4.2.2 Confounding und Effektmodifikation

4.2.2.1 Körpergröße

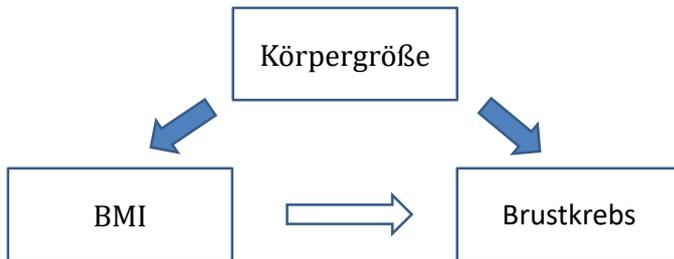


Abbildung 7: Körpergröße als möglicher Confounder.

Bei der Analyse möglicher Confounder wird zunächst der Einfluss der Körpergröße auf den Zusammenhang zwischen BMI und Brustkrebs untersucht. Es zeigen sich jedoch keine relevanten Unterschiede im Auftreten von Brustkrebs in Bezug auf die Körpergröße (vgl. Abbildung 8). Die erkrankten Frauen sind mit $163,2 \pm 7,2\text{cm}$ nur minimal größer als die nicht erkrankten Frauen mit $162,7 \pm 6,8\text{cm}$.

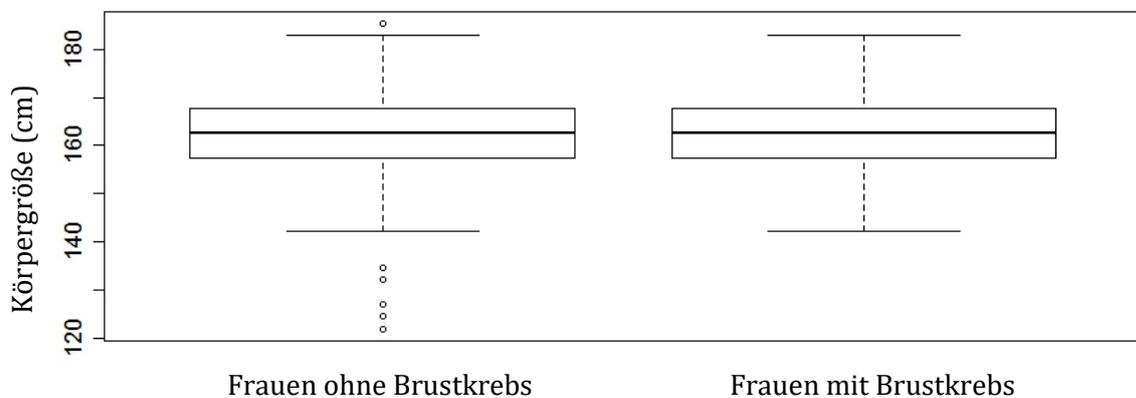


Abbildung 8: Brustkrebs und Körpergröße.

Boxplots mit Verteilung der Körpergröße (cm) in der gesamten Kohorte (N=1848) aufgeteilt nach an Brustkrebs erkrankten (N=89) und nicht erkrankten Frauen (N=1759).

Im Streudiagramm in Abbildung 9 ist das Verhältnis von Körpergröße und BMI dargestellt. Es zeigt sich eine Verteilung in Form eines Ellipsoids in horizontaler Ausdehnung mit relativ scharfer Untergrenze und starker Streuung nach oben. Es zeigt sich jedoch abhängig von der Körpergröße keine klare Zu- oder Abnahme des BMI.

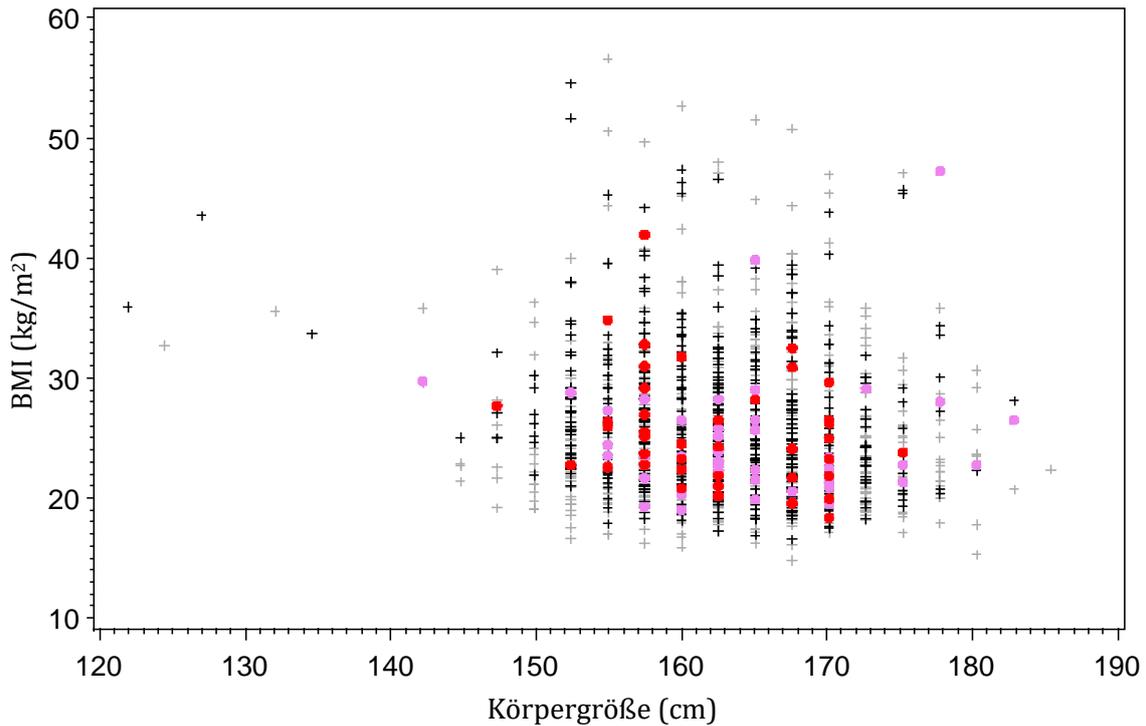


Abbildung 9: BMI und Körpergröße.

Streudiagramm zur Verteilung von Körpergröße und BMI in der gesamten Kohorte (N=1848). Unterteilung in gesunde Frauen (prämenopausal: graue Kreuze; postmenopausale: schwarze Kreuze) und an Brustkrebs erkrankte Frauen (prämenopausal: rosa Punkte; postmenopausal: rote Punkte).

4.2.2.2 Alter

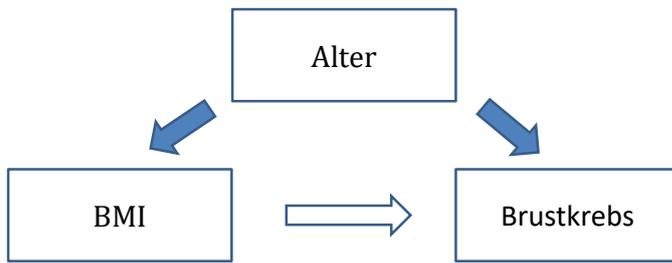


Abbildung 10: Alter als möglicher Confounder.

Als weiterer möglicher Confounder wird der Einfluss des Alters auf den Zusammenhang von BMI und Brustkrebs untersucht. Abbildung 11 verdeutlicht, dass die an Brustkrebs erkrankten Frauen im Durchschnitt mit $47,5 \pm 10,7$ Jahren deutlich älter sind als die nicht erkrankten Frauen mit einem mittleren Alter von $43,6 \pm 12,5$ Jahren.

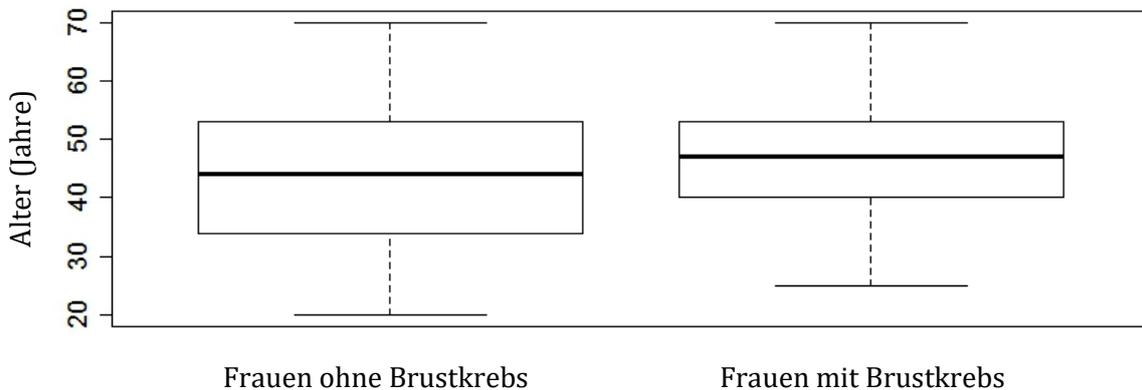


Abbildung 11: Brustkrebs und Alter.

Boxplots mit Verteilung des Alters in Jahren bei Teilnahmebeginn in der gesamten Kohorte (N=1848) aufgeteilt nach an Brustkrebs erkrankten (N=89) und nicht erkrankten Frauen (N=1759).

Im Streudiagramm in Abbildung 12 wird eine tendenzielle Zunahme des BMI mit steigendem Alter deutlich. Die Verteilung der Frauen verläuft bandförmig, parallel zur x-Achse leicht ansteigend. Erkennbar ist zudem eine relative scharfe Untergrenze bei einem BMI von ungefähr 17kg/m^2 sowie eine starke Streuung nach oben ab einem BMI von 35kg/m^2 .

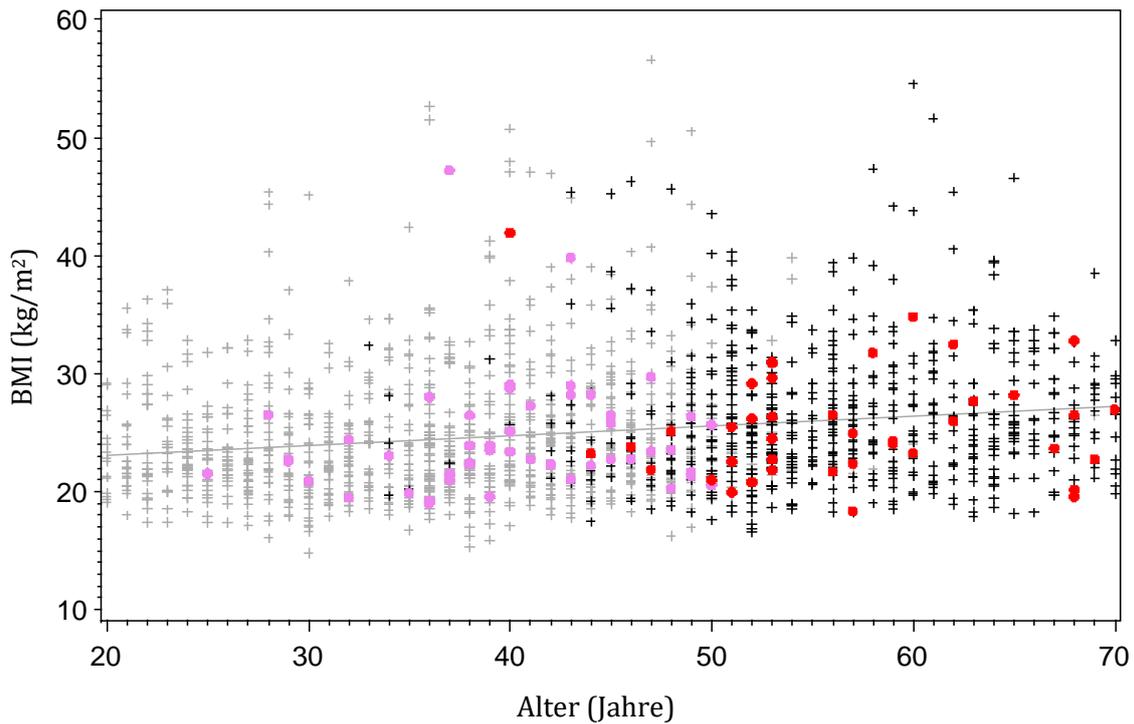


Abbildung 12: BMI und Alter.

Streudiagramm mit Regressionsgerade (grau) zur Darstellung der Verteilung von Alter und BMI in der gesamten Kohorte (N=1848). Unterteilung in gesunde Frauen (prämenopausal: graue Kreuze; postmenopausal: schwarze Kreuze) und an Brustkrebs erkrankte Frauen (prämenopausal: rosa Punkte; postmenopausal: rote Punkte).

4.2.2.3 Menopausenstatus

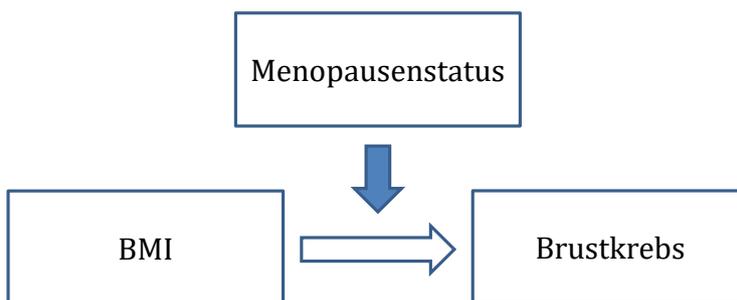


Abbildung 13: Menopausenstatus als möglicher Effektmodifikator.

In der Gruppe der prämenopausalen Frauen ist der durchschnittliche BMI bei den Erkrankten genauso hoch wie bei den Nicht-Erkrankten, $24,5 + 5,0\text{kg/m}^2$ im

Vergleich zu $24,5 + 5,3\text{kg/m}^2$. Bei den postmenopausalen Frauen hingegen ist der BMI der Erkrankten etwas größer mit $26,3 + 5,5\text{kg/m}^2$ als bei den Nicht-Erkrankten mit $25,8 + 4,8\text{kg/m}^2$ (vgl. Abbildung 14).

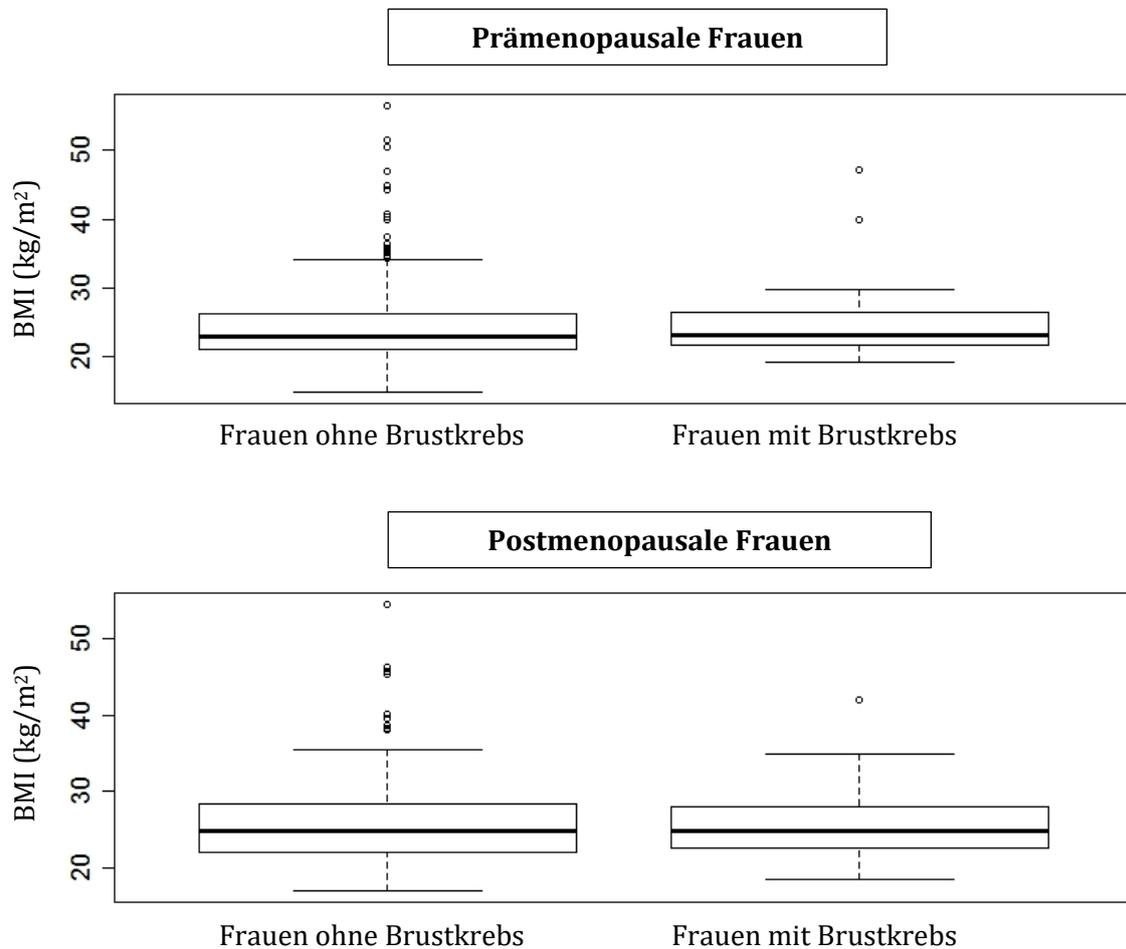


Abbildung 14: BMI und Brustkrebs abhängig vom Menopausenstatus.

Boxplots der Verteilung des BMI in kg/m^2 in der Kohorte aufgeteilt nach an Brustkrebs erkrankten ($N=89$) und nicht erkrankten Frauen ($N=1759$). Die oberen Boxplots zeigen die Verteilung der prämenopausalen Frauen ($N=1183$), die unteren die der postmenopausalen Frauen ($N=665$).

4.2.3 Risikoparameter

4.2.3.1 Vierfeldertafel-Analysen

Mithilfe der Vierfeldertafeln und dem Cox Proportional Hazards Modell wird der Einfluss von BMI auf das Brustkrebsrisiko in der NYBCFR-Kohorte untersucht. Für die Vierfeldertafel-Analysen werden Frauen mit einer Beobachtungszeit unter 10 Jahren ausgeschlossen, da keine Personenjahre berücksichtigt werden können.

Gesamtkohorte			
	Brustkrebs +	Brustkrebs -	
BMI+	37	337	374
BMI-	52	561	613
	89	898	987
RR 1,17 (CI 0,78 – 1,74)			

Prämenopausale Frauen			
	Brustkrebs +	Brustkrebs -	
BMI+	17	184	201
BMI-	32	377	409
	49	561	610
RR 1,08 (CI 0,62 – 1,90)			

Postmenopausale Frauen			
	Brustkrebs +	Brustkrebs -	
BMI+	20	153	173
BMI-	20	184	204
	40	337	377
RR 1,18 (CI 0,66 – 2,12)			

Abbildung 15: Vierfeldertafeln mit relativem Risiko.

Relatives Risiko (RR) mit 95%-Konfidenzintervallen der Gesamtkohorte (N=987) und nach prämenopausalen (N=814) und postmenopausalen Frauen (N=173) stratifiziert. Teilnehmerinnen mit einer Beobachtungszeit unter 10 Jahren wurden ausgeschlossen.

BMI+: $\geq 25 \text{ kg/m}^2$

BMI-: $< 25 \text{ kg/m}^2$

Brustkrebs+: an Brustkrebs erkrankt

Brustkrebs-: nicht an Brustkrebs erkrankt

Für die gesamte Kohorte ergibt sich ein relatives Risiko von 1,17 (CI 0,78 – 1,74) (vgl. Abbildung 15). Die nach Menopausenstatus stratifizierte Analyse ergibt für prämenopausale Frauen ein etwas geringeres relatives Risiko von 1,08 (CI 0,62 – 1,90). Bei den postmenopausalen Frauen ist das relative Risiko mit 1,18 (CI 0,66 – 2,12) höher. Keiner der Werte weicht signifikant von 1 ab.

4.2.3.2 Analysen mit dem Cox Proportional Hazards Modell

Die Analysen mit dem Cox Proportional Hazards Modell erlauben es, die Beobachtungszeiten der Teilnehmerinnen zu berücksichtigen. Dabei werden verschiedene Faktoren zusätzlich zur Einflussgröße BMI in das Modell integriert oder zur Stratifizierung verwendet. Damit wird ihr Einfluss als mögliche Confounder bzw. Effektmodifikatoren auf den Zusammenhang zwischen BMI und Brustkrebs analysiert, um das Modell entsprechend anzupassen (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Cox Proportional Hazards Modell

	HR (roh)	HR (adjustiert für Größe)	HR (adjustiert für Alter)
Gesamtkohorte	1,13 (CI 0,74 – 1,72)	1,14 (CI 0,74 – 1,74)	1,01 (CI 0,66 – 1,55)
Prämenopausal	1,04 (CI 0,58 – 1,87)	1,06 (CI 0,59 – 1,90)	<u>0,92</u> <u>(CI 0,51 – 1,68)</u>
Postmenopausal	1,11 (CI 0,60 – 2,06)	1,09 (CI 0,58 – 2,05)	<u>1,10</u> <u>(CI 0,59 – 2,06)</u>

Hazard Ratio (HR) mit 95%-Konfidenzintervall (CI) eines BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ im Vergleich zu $< 25\text{kg/m}^2$ auf das Brustkrebsrisiko in der Gesamtkohorte (N=1848) und für prämenopausale (N=1183) oder postmenopausale Frauen (N=665).

Confounding

Die Differenz zwischen rohem und adjustiertem Hazard Ratio beträgt für die Variable Körpergröße 0,9% in der gesamten Kohorte. Mit einer Differenz kleiner als 10% ist eine Variable nicht als relevanter Confounder einzustufen. Dagegen ist die Variable Alter mit einer Differenz in der Gesamtkohorte von 11,9% als relevanter Confounder zu werten. Auf Basis dieser Ergebnisse werden die Hazard Ratios in den weiteren Analysen für die Variable Alter adjustiert (vgl. Tabelle 11).

Effektmodifikation

Im Cox Proportional Hazards Modell ergeben sich zudem für den Zusammenhang von BMI und Brustkrebsrisiko unterschiedliche Effekte bei prä- und postmenopausale Frauen. Das Hazard Ratio für postmenopausale Frauen liegt im für Alter adjustierten Modell 19,6% über dem Wert für prämenopausale Frauen, sodass der Menopausenstatus als relevanter Effektmodifikator (>10%) einzustufen ist. Die Stratifizierung nach Menopausenstatus ist in den folgenden Analysen unabdingbar, um die unterschiedlichen Effekte von BMI bei prä- und postmenopausalen Frauen darstellen zu können.

Die entscheidenden Werte sind folglich die für Alter adjustierten und nach Menopausenstatus stratifizierten Hazard Ratios (unterstrichene Werte in Tabelle 11). Für prämenopausale Frauen ergibt sich ein nicht signifikanter protektiver Einfluss von Übergewicht auf das Brustkrebsrisiko mit einem Hazard Ratio von 0,92 (CI 0,51 – 1,68). Bei postmenopausalen Frauen liegt hingegen ein nicht signifikanter risikoerhöhender Einfluss mit einem Hazard Ratio von 1,10 (CI 0,59 – 2,06) vor.

4.3 BMI und Schätzgüte des IBIS-Modells

4.3.1 Kalibrierung

4.3.1.1 E/O Ratio

Die Kalibrierung beurteilt die Fähigkeit eines Modells, möglichst exakt das absolute Risiko vorherzusagen und wird mithilfe des E/O Ratios und des Hosmer-Lemeshow-Tests (s. 4.3.1.2) bewertet. Sie wird jeweils für das IBIS-Modell anhand der Kohorte berechnet und dann mit der Kalibrierung des Modells, wenn keine Informationen zum BMI der Teilnehmerinnen vorliegen, verglichen.

In der NYBCFR-Kohorte wird durchschnittlich ein 10-Jahres-Risiko von 6,7% (CI 5,4% – 8,2%) an Brustkrebs zu erkranken beobachtet (O), während das **IBIS-Modell** ein Risiko von 5,5% erwartet (E) (vgl. Tabelle 12). Das E/O Ratio des Modells liegt damit bei 0,82. Im Mittel unterschätzt das IBIS-Modell folglich das Risiko in der Kohorte. Bei den prämenopausalen Frauen liegt das beobachtete 10-Jahres-Risiko durchschnittlich bei 5,8% (CI 4,4% – 7,7%), während das IBIS-Modell ein Risiko von 4,5% erwartet. Mit einem E/O Ratio von 0,78 wird das Risiko bei den prämenopausalen Frauen somit stärker als in der gesamten Kohorte unterschätzt. Bei postmenopausalen Frauen unterschätzt das IBIS-Modell mit einem durchschnittlichen vorhergesagten Risikowert von 7,2% das beobachtete Risiko von 8,0% (CI 5,9% – 10,8%) etwas weniger stark, wie auch am höheren E/O Ratio von 0,90 deutlich wird.

Tabelle 12: Erwartetes und beobachtetes Risiko

	Erwartetes Risiko	Beobachtetes Risiko	E/O Ratio
Gesamtkohorte (mit Informationen zu BMI)	5,5%	6,7% (CI 5,4% – 8,2%)	0,82
Gesamtkohorte (ohne Informationen zu BMI)	5,4%	“	0,81
Postmenopausal (mit Informationen zu BMI)	7,2%	8,0% (CI 5,9% – 10,8%)	0,90
Postmenopausal (ohne Informationen zu BMI)	7,0%	“	0,88

Erwartetes Risiko (E) des IBIS-Modells; beobachtetes Risiko (O) in der gesamten Kohorte (N=1848) und der postmenopausalen Frauen (N=665). CI: 95%-Konfidenzintervall, E/O Ratio: Verhältnis des erwarteten zum beobachteten Risiko.

Zudem wird das E/O Ratio im **IBIS-Modell ohne Informationen zu BMI** berechnet, um den Einfluss des BMI für die Kalibrierung des Modells zu bewerten (vgl. Tabelle 12). Betrachtet man die vom IBIS-Modell für die gesamte Kohorte vorhergesagten Werte, wenn keine Informationen zum BMI der Teilnehmerinnen vorliegen, so nimmt das E/O Ratio minimal von 0,82 auf 0,81 ab. Bei den prämenopausalen Frauen zeigt sich erwartungsgemäß kein Unterschied, da BMI im IBIS-Modell keinen Einfluss auf das Risiko bei prämenopausalen Frauen hat. Bei den postmenopausalen Frauen verschlechtert sich das E/O Ratio von 0,90 auf 0,88, wenn das Modell keine Informationen zum BMI der Teilnehmerinnen zur Verfügung hat.

4.3.1.2 Hosmer-Lemeshow-Test

Der Hosmer-Lemeshow-Test ist ein weiteres Verfahren, um die Kalibrierung eines Prädiktionsmodells zu bewerten. Hierfür werden die Frauen auf Basis des geschätzten 10-Jahres-Risikos in vier Risikoquartile eingeteilt. Die Nullhypothese des Tests ist, dass eine gute Kalibrierung des Modells vorliegt. Der Hosmer-

Lemeshow-Test fällt im **IBIS-Modell** in der Gesamtkohorte signifikant aus (HL $\chi^2_4 = 10,71$; p-Wert = 0,03) (vgl. Abbildung 16). Die Nullhypothese des Tests, dass eine gute Kalibrierung vorliegt, kann hier folglich verworfen werden. Stratifiziert man dagegen nach Menopausenstatus, so fällt der Test nicht signifikant aus, weder für prämenopausale Frauen (HL $\chi^2_4 = 6,25$; p-Wert = 0,18) noch für postmenopausale Frauen (HL $\chi^2_4 = 0,78$; p-Wert = 0,94). In den beiden Untergruppen kann daher die Nullhypothese einer guten Kalibrierung des Modells nicht verworfen werden.

Vergleicht man diese Werte mit der Kalibrierung im **IBIS-Modell ohne Informationen zu BMI**, so verschlechtert sich die Kalibrierung minimal innerhalb der Gesamtkohorte (HL $\chi^2_4 = 12,18$; p-Wert = 0,02) (vgl. Abbildung 16). Bei den prämenopausalen Frauen zeigt sich erwartungsgemäß kein Unterschied, da BMI im IBIS-Modell keinen Einfluss auf das Risiko bei prämenopausalen Frauen hat (vgl. Abbildung 20, Anhang). Bei den postmenopausalen Frauen wird der p-Wert etwas kleiner, wenn das Modell keine Informationen zum BMI der Teilnehmerinnen zur Verfügung hat (HL $\chi^2_4 = 1,21$; p-Wert = 0,88). Die Kalibrierung im IBIS-Modell verschlechtert sich folglich ansatzweise, wenn dem Modell keine Informationen zu BMI zur Verfügung stehen. Die Testentscheidung auf Basis des 0,05-Signifikanzniveaus ändert sich jedoch in keiner der Gruppen.

Anhand der vier Risikoquartile auf Basis des geschätzten 10-Jahres-Risikos wird zudem deutlich, dass das IBIS-Modell in den unteren drei Quartilen das Risiko tendenziell unterschätzt. Das Risiko der Frauen des obersten Risikoquartils hingegen wird eher überschätzt (vgl. Abbildung 16).

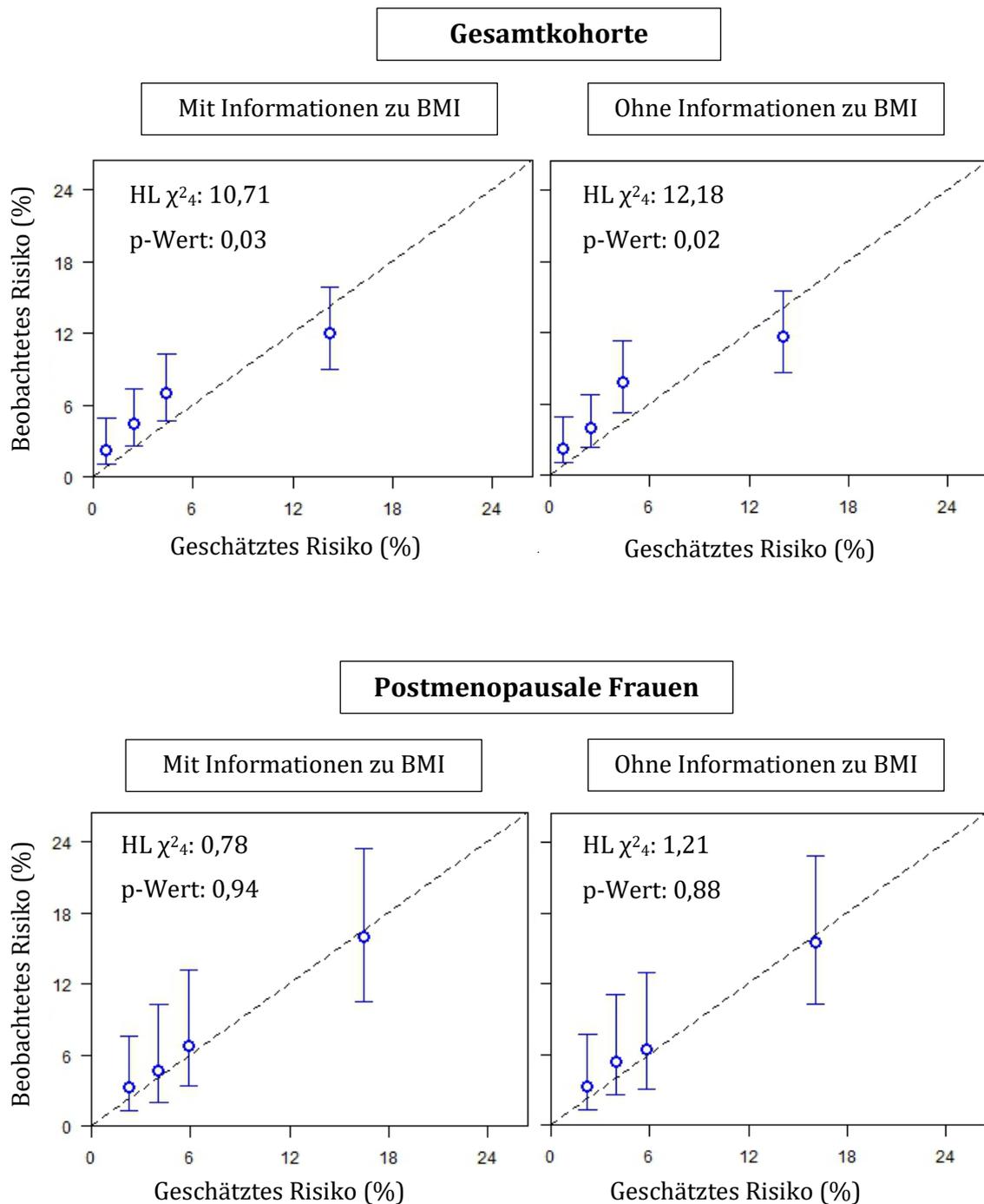


Abbildung 16: Hosmer-Lemeshow-Test.

Vergleich des geschätzten Risikos im IBIS-Modell mit dem beobachteten 10-Jahres-Risiko in der Kohorte mit Hosmer-Lemeshow-Test (HL χ^2_4) und zugehörigem p-Wert. Beim beobachteten Risiko sind jeweils 95%-Konfidenzintervalle angegeben (vertikale Balken). IBIS-Modell mit Informationen zu BMI (links) und Modell ohne Informationen zu BMI (rechts) jeweils für die gesamte Kohorte (N=1848) oben und die postmenopausalen Frauen (N=665) unten.

4.3.2 Diskrimination

Die Diskrimination liefert ein Maß dafür, wie gut ein Modell Personen, die in Zukunft erkranken bzw. nicht erkranken, voneinander unterscheiden kann. Die AUC wird als Maßzahl zur Abschätzung der Diskrimination verwendet und wird ab einem Wert von 0,7 bis 0,8 als gut angesehen. Sie wird jeweils für das IBIS-Modell berechnet und dann mit dem Wert für das Modell, wenn keine Informationen zum BMI der Teilnehmerinnen vorlagen, verglichen.

Das **IBIS-Modell** hat in der NYBCFR-Kohorte insgesamt eine gute Diskrimination mit einer AUC von 0,67 (CI 0,62 - 0,73) (vgl. Abbildung 17). Stratifiziert man nach Menopausenstatus, so ist die Diskrimination bei prämenopausalen Frauen mit einer AUC von 0,68 (CI 0,61 - 0,75) kaum besser als bei postmenopausalen Frauen mit einer AUC von 0,67 (CI 0,58 - 0,77). Die AUCs unterscheiden sich in der Gesamtkohorte sowie in beiden Untergruppen signifikant von 0,5.

Vergleicht man diese Werte der Diskrimination mit dem **IBIS-Modell ohne Informationen zu BMI**, so ist in der Gesamtkohorte die Diskrimination unverändert bei einer AUC von 0,67 (CI 0,62 - 0,73) (vgl. Abbildung 17). Bei prämenopausalen Frauen verlaufen beide Kurven gleich, da BMI keinen Einfluss auf ihr berechnetes Risiko hat (vgl. Abbildung 21, Anhang). Für postmenopausale Frauen bleibt die Diskrimination im Modell ohne Informationen zu BMI ebenfalls unverändert bei einer AUC von 0,67 (CI 0,58 - 0,77). Die ROC-Kurven des Modells mit und ohne Informationen zu BMI unterscheiden sich nur unwesentlich. Aufgrund der geringeren Fallzahl verlaufen die Kurven bei den postmenopausalen Frauen weniger glatt als in der gesamten Kohorte (vgl. Abbildung 17).

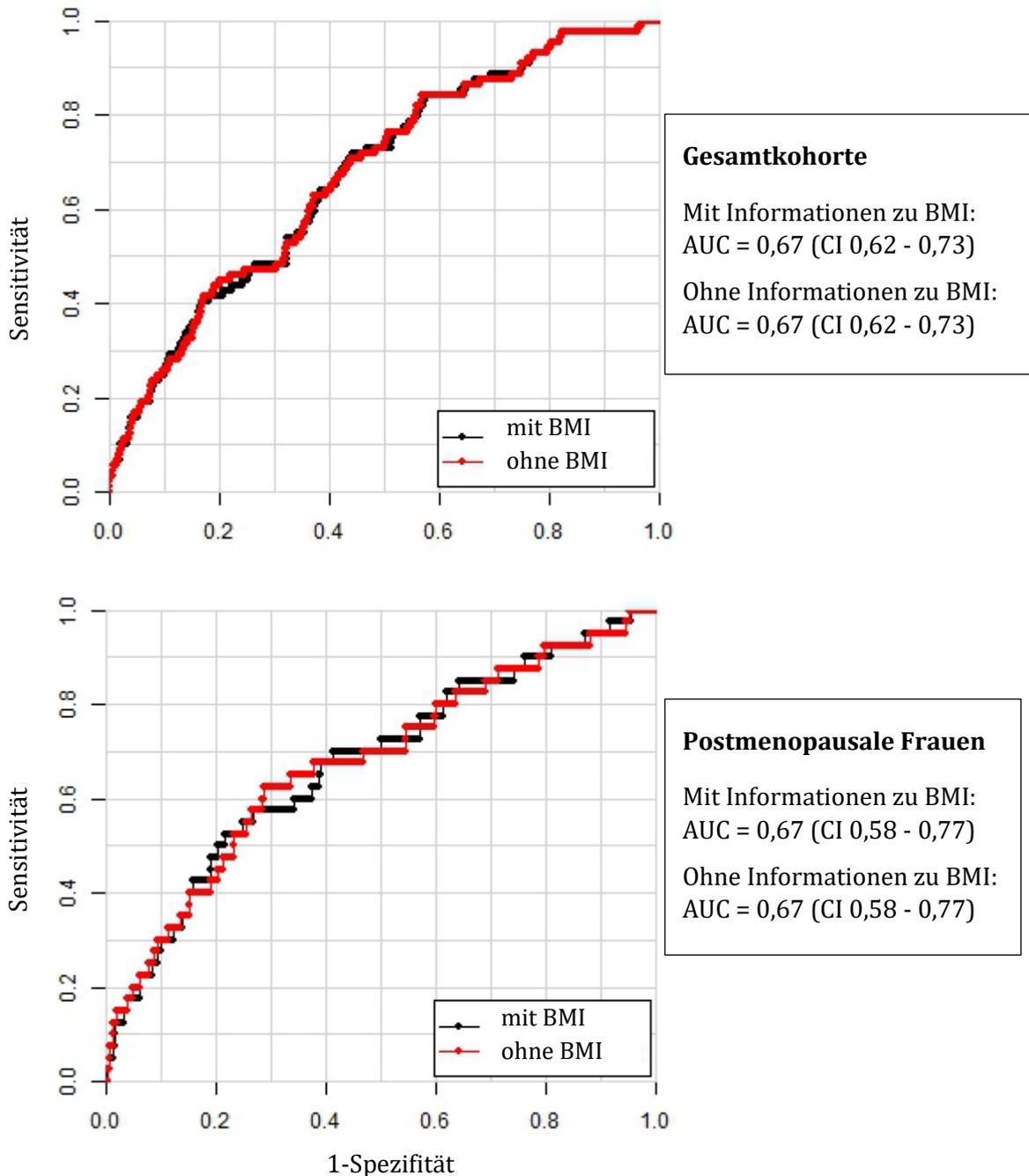


Abbildung 17: ROC-Kurven.

„Receiver operating characteristic“ (ROC)-Kurven zur Darstellung des Anteils richtig positiv klassifizierter (Sensitivität) im Vergleich zu falsch positiv klassifizierten Frauen (1-Spezifität). Modell mit (schwarze Kurve) und ohne Informationen zu BMI (rote Kurve) im Vergleich. Für das vom IBIS-Modell vorhergesagte 10-Jahres-Risiko ist jeweils die „area under the curve“ (AUC) mit 95%-Konfidenzintervall (CI) angegeben. Frauen mit einer Beobachtungszeit unter 10 Jahren wurden ausgeschlossen. Gesamte Kohorte (N=987) oben und postmenopausale Frauen (N=173) unten.

4.3.3 Einfluss der BMI-Variable auf die Einteilung in Risikogruppen

Als weitere Möglichkeit zur Beurteilung der Bedeutung der BMI-Variable für die Risikoberechnung dient die Einteilung der Teilnehmerinnen in Risikogruppen abhängig davon, ob die BMI-Variable dem Modell vorliegt. Dabei werden die geschätzten Lebenszeitriskiken im IBIS-Modell mit denen verglichen, die sich ergeben, wenn dem Modell keine Informationen zum BMI der Teilnehmerinnen vorliegen. Als Schwellenwert wird ein verbleibendes Lebenszeitrisiko von 20% gewählt, ab dem in den USA ein intensiviertes Vorsorgeprogramm angeboten wird (Bever et al., 2009).

Bei den prämenopausalen Frauen verändert sich das Risiko erwartungsgemäß nicht, wenn dem Modell keine Informationen zu BMI zur Verfügung stehen. Alle Werte befinden sich auf der diagonalen Risikoäquivalenz-Geraden (vgl. Abbildung 22, Anhang). Bei den postmenopausalen Frauen ist im Modell ohne Informationen zu BMI bei 342 Frauen (51,4%) das Risiko kleiner im Vergleich zum Modell mit Berücksichtigung des BMI. Bei 323 Frauen (48,6%) ist es hingegen größer. Das Risiko wird folglich ohne Informationen zu BMI tendenziell eher geringer eingeschätzt (vgl. Abbildung 18). Die Differenz zwischen den geschätzten Risiken im Modell mit und ohne Informationen zu BMI steigt dabei mit zunehmendem verbleibenden Lebenszeitrisiko an und ist im Hochrisikobereich am größten. Dadurch kommt es mit zunehmendem Risiko zu einer trichterförmigen Abweichung der Werte von der diagonalen Risikoäquivalenz-Geraden.

Zudem zeigt sich, dass ohne Informationen zu BMI das IBIS-Modell bei 11 Frauen in der Kohorte das Risiko so viel geringer einstuft, dass sie den Schwellenwert für das intensivierte Vorsorgeprogramm ($\geq 20\%$ verbleibendes Lebenszeitrisiko) unterschreiten, obwohl das vorhergesagte Risiko unter Berücksichtigung des BMI über 20% liegt. Bei 3 Frauen hingegen schätzt das IBIS-Modell ohne Informationen zu BMI das Risiko so viel höher ein, dass sie den Schwellenwert überschreiten, was unter Berücksichtigung des BMI nicht der Fall ist. Dies entspricht 1,7% bzw. 0,5% der postmenopausalen Frauen. Insgesamt werden im Modell ohne Informationen zu BMI folglich 2,2% der

postmenopausalen Frauen in eine andere Risikogruppe eingeteilt als im Modell mit Informationen zu BMI.

Bei anderen Schwellenwerten verschieben sich die Zahlen entsprechend. Beispielsweise wird der Schwellenwert von 30%, der in Deutschland für eine intensivierete Vorsorge zugrundegelegt wird, von drei Frauen (0,5%) zusätzlich unterschritten und von einer Frau (0,2%) zusätzlich überschritten, wenn das Modell keine Informationen zu BMI zur Verfügung hat.

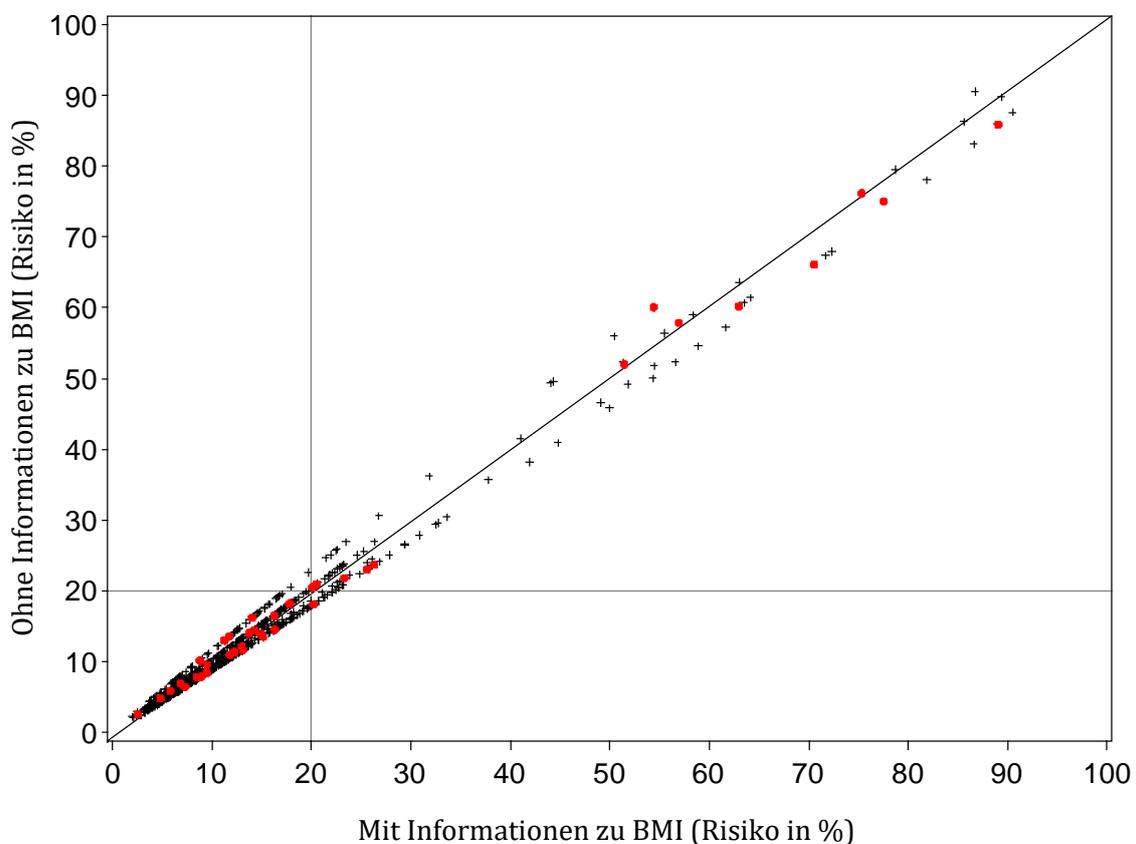


Abbildung 18: Einfluss der BMI-Variable auf die Einteilung in Risikogruppen

Streudiagramm zum Vergleich der erwarteten Lebenszeitriskien im IBIS-Modell mit und ohne Informationen zu BMI (N=665). Gesunde Frauen (schwarze Kreuze) und an Brustkrebs erkrankte Frauen (rote Punkte). Die horizontale und vertikale Referenzgerade zeigen den in den USA gültigen Schwellenwert zum intensivierten Vorsorgeprogramm (verbleibendes Lebenszeitrisiko $\geq 20\%$) an. Die diagonale Risikoäquivalenz-Gerade zeigt Werte an, bei denen die vorhergesagten Risiken beider Modelle übereinstimmen. Prämenopausale Frauen wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen, da der BMI keinen Einfluss auf ihr berechnetes Risiko hat.

5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist es, die Rolle des beeinflussbaren Risikofaktors BMI im IBIS-Modell zu evaluieren sowie den Einfluss von BMI auf das Brustkrebsrisiko in der NYBCFR-Kohorte zu analysieren und den Effekt des BMI auf die Schätzgüte des Modells zu bewerten. Simulationen anhand von Frauen mit unterschiedlichem familiärem Risiko zeigen, dass im IBIS-Modell der absolute Einfluss des BMI auf das Brustkrebsrisiko mit steigendem Basisrisiko zunimmt und eine positive Interaktion auf additiver Skala zwischen BMI und HRT modelliert ist. Der Einfluss des BMI auf Kohortenebene ist zwar relativ gering, gleichzeitig hat BMI auf die Risikovorhersagen auf individueller Ebene, etwa bei der Einteilung von Frauen in Hoch- oder Normalrisikogruppen, einen erheblichen Einfluss.

Die epidemiologischen Auswertungen der NYBCFR-Kohorte führen zu dem Ergebnis, dass Übergewicht bei prämenopausalen Frauen mit einem geringeren Brustkrebsrisiko assoziiert ist und bei postmenopausalen Frauen mit einem höheren Brustkrebsrisiko. Die Variable Alter wirkt dabei als Confounder und Menopausenstatus als Effektmodifikator.

Die Validierung des IBIS-Modells ergibt insgesamt eine gute Kalibrierung und Diskrimination. Hat das IBIS-Modell keine Informationen zum BMI der Teilnehmerinnen zur Verfügung, ist im Vergleich dazu die Kalibrierung minimal schlechter, die Diskrimination unverändert. Zudem werden einige Frauen in eine andere Risikogruppe eingeteilt, wenn das IBIS-Modell keine Informationen zum BMI zur Verfügung hat. Diese Ergebnisse sollen im Folgenden im Kontext der Literatur diskutiert und darüber hinaus Implikationen für die zukünftige Anwendung von BMI in Prädiktionsmodellen abgeleitet werden.

5.1 BMI im IBIS-Modell – Simulationen am Modell

5.1.1 BMI

Die Simulationen am IBIS-Modell spiegeln die Modellannahmen zum Einfluss des BMI auf das Brustkrebsrisiko auf individueller Ebene wider. Das IBIS-Modell geht davon aus, dass das relative Risiko durch nicht-genetische Risikofaktoren für

Frauen des gesamten Risikospektrums unverändert bleibt. Diese Annahme könnte für BMI zutreffend sein, da eine große Metaanalyse zum Thema herausfand, dass die Familiengeschichte keinen Einfluss auf das relative Brustkrebsrisiko durch erhöhten BMI hat (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2001). Zudem konnte gezeigt werden, dass das durch BMI bedingte relative Risiko für Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen vergleichbar zur Allgemeinbevölkerung ist (Manders et al., 2011). Jedoch wären angesichts der sehr beschränkten Datenlage weitere Studien zum Einfluss der genetischen Vorbelastung auf den Zusammenhang zwischen BMI und Brustkrebsrisiko hilfreich.

Betrachtet man die absoluten Risikodifferenzen, so zeigt sich, dass mit steigendem Basisrisiko der Einfluss von Übergewicht auf den absoluten Wert des Brustkrebsrisikos im IBIS-Modell zunimmt. Bei einer Frau mit niedrigem Basisrisiko (kein erstgradig Verwandter mit Brustkrebs) erhöht sich das absolute Risiko durch Übergewicht um 1,88 Prozentpunkte. Bei einer Frau mit mittlerem Basisrisiko (zwei erstgradig Verwandte mit Brustkrebs) erhöht es sich um 4,50 Prozentpunkte, bei einer Frau mit BRCA1-Mutation sogar um 9,32 Prozentpunkte.

So führt Übergewicht im IBIS-Modell bei einer Frau mit genetischer Vorbelastung zu einer fünfmal so großen Risikodifferenz im Vergleich zu einer Frau ohne genetische Vorbelastung. Daher ist die Veränderung des Risikos auf einer absoluten Risikokala beachtenswert, selbst wenn das relative Risiko durch BMI über das gesamte Risikospektrum hinweg konstant ist. Dies ist insbesondere dann in Beratungsgesprächen zu Brustkrebsprävention wichtig, wenn es sich um Risikofaktoren handelt, die von den Frauen beeinflusst werden können. Es sollte beachtet werden, dass diese Risikofaktoren, insbesondere bei Frauen mit hohem Basisrisiko, einen beträchtlichen Einfluss auf das absolute vorhergesagte Brustkrebsrisiko haben können. Daher sollte erwogen werden, ratsuchende Frauen bei Beratungsgesprächen sowohl über die relative als auch die absolute Risikoreduktion durch Lebensstilveränderung zu informieren (Quante et al., 2015a).

5.1.2 BMI und Hormonersatztherapie

Die HRT ist als weitere beeinflussbare Variable ebenfalls von besonderem Interesse für das Brustkrebsrisiko. Um die Interaktion zwischen BMI- und HRT-Variable im IBIS-Modell zu analysieren, wurde sowohl der getrennt vorliegende als auch der gemeinsame Einfluss von BMI und HRT im Modell simuliert.

Als Referenzwert dient die Konstellation einer Frau mit niedrigem BMI und keiner HRT (BMI-HRT-) mit einem verbleibenden Lebenszeitrisiko von 15,75%. Beim gemeinsamen Vorliegen beider Risikofaktoren (BMI+HRT+) liegt die absolute Differenz zum Referenzwert bei 6,98 Prozentpunkten und ist damit größer als die Summe der Risikodifferenzen beim Vorliegen von jeweils einem der beiden Risikofaktoren isoliert (BMI+HRT- bzw. BMI-HRT+) mit 6,50 Prozentpunkten. Im IBIS-Modell wird folglich eine positive Interaktion auf additiver Skala modelliert. Gemessen am relativen Risiko entspricht der gemeinsame Effekt von BMI und HRT mit einem Wert von 1,44 in etwa dem Produkt der relativen Risiken der getrennt vorliegenden Risikofaktoren von 1,45. Das IBIS-Modell zeigt somit keine Interaktion auf multiplikativer Skala.

Die beobachtete Interaktion ist auf die Modellierung im IBIS-Modell zurückzuführen. Dieses behandelt alle nicht-genetischen Risikofaktoren wie BMI und HRT als rein multiplikative Variablen bezüglich des relativen Risikos. Folglich verstärken sich HRT- und BMI-Effekt bei gleichzeitigem Vorliegen gegenseitig, was in einer höheren absoluten Risikodifferenz resultiert.

Diese Annahmen des IBIS-Modells stehen im Widerspruch zur Literatur, die einen gegensätzlichen Effekt berichtet. Zahlreiche Studien zeigten, dass bei Frauen, die eine HRT erhielten, Übergewicht das Brustkrebsrisiko deutlich weniger stark erhöht als bei Frauen, die keine HRT erhielten (Ritte et al., 2012, Cui et al., 2014, Slattery et al., 2007). Angesichts dieser Studien scheint daher eher eine negative Interaktion auf additiver Skala zwischen BMI und HRT vorzuliegen. Eine Erklärung hierfür könnte der unter HRT deutlich höhere Östrogenspiegel liefern. Im Vergleich dazu scheint die Östrogenproduktion im Fettgewebe, die für einen Großteil der risikoerhöhenden Wirkung des Übergewichts verantwortlich gemacht wird, eine untergeordnete Rolle zu spielen. Der beobachtete Zusammenhang

könnte natürlich auch darin begründet sein, dass Übergewicht den risikoerhöhenden Einfluss einer HRT abmildert. Entsprechend spricht einiges dafür, dass der gemeinsame Effekt von BMI und HRT im Modell kleiner als die Summe der getrennten Effekte ausfallen sollte. Es sollte daher darüber diskutiert werden, die negative Interaktion zwischen BMI und HRT im IBIS-Modell zu berücksichtigen.

Da alle nicht-genetischen Risikofaktoren im IBIS-Modell gleich behandelt werden, könnten ähnliche Probleme auch bei anderen Risikofaktoren auftreten. Es stellt sich daher die Frage, ob die rein multiplikative Modellierung nicht-genetischer Risikofaktoren im IBIS-Modell den biologischen Zusammenhängen gerecht wird. Vielmehr sollten spezifische Interaktionen zwischen einzelnen Risikofaktoren berücksichtigt und in das Modell integriert werden.

Bei den Simulationen wurde jeweils das Lebenszeitrisiko für Brustkrebs berechnet. Aktuell wird in diesem Zusammenhang diskutiert, die Richtlinien auf kurzfristigeren Risiken zu basieren, da die Modelle meist anhand kürzerer Beobachtungszeiten entwickelt und validiert werden (Quante et al., 2015b).

5.1.3 Konklusion

Im IBIS-Modell wird der Einfluss der BMI-Variable auf das Brustkrebsrisiko so modelliert, dass die absolute Risikodifferenz mit zunehmendem Basisrisiko ansteigt. Das Modell geht folglich implizit davon aus, dass die Risikoerhöhung durch BMI bei einer Frau mit genetischer Vorbelastung deutlich größer ist als bei einer Frau ohne Vorbelastung. Diese Annahme sollte anhand weiterer Studien zu BRCA-Mutationsträgerinnen überprüft werden.

Zwischen BMI und HRT wird im IBIS-Modell eine positive Interaktion auf additiver Skala modelliert. Diese steht jedoch im Widerspruch zur Literatur, da zahlreiche Studien eine negative Interaktion beobachteten. Die rein multiplikative Modellierung aller nicht-genetischen Variablen im IBIS-Modell sollte angepasst und spezielle Interaktionen berücksichtigt werden.

5.2 BMI in der NYBCFR-Kohorte – epidemiologische Analysen

5.2.1 Deskriptive Analysen

Die Auswertungen dieser Arbeit wurden anhand von 1848 Frauen der insgesamt 4991 Teilnehmer der NYBCFR-Studie durchgeführt. Eine der großen Stärken der Kohorte ist das Studiendesign einer prospektiven Kohortenstudie. Dieses ist weniger anfällig für systematische Fehler (Rothman, 2012) und ermöglicht neben der Berechnung von relativen Risiken und Hazard Ratios auch eine aussagekräftige Validierung von Prädiktionsmodellen.

Von den 1848 Frauen erkrankten 89 an Brustkrebs, 56 verstarben an einer anderen Ursache und 1703 blieben gesund und am Leben. Die Fallzahl ist vergleichbar zur FHESP-Studie mit 1933 Teilnehmerinnen und deutlich größer als jene der MBBD-Studie mit 331 Teilnehmerinnen, den beiden anderen Studien, anhand derer das IBIS-Modell bereits evaluiert wurde (Amir et al., 2003, Boughey et al., 2010). Die durchschnittliche Beobachtungszeit von $7,7 \pm 3,1$ Jahren liegt zwischen der Beobachtungszeit in der FHESP-Studie mit 5,3 Jahren und der MBBD-Studie mit 14,6 Jahren (Boughey et al., 2010, Amir et al., 2003).

Die NYBCFR-Kohorte deckt das gesamte Risikospektrum für Brustkrebs von Frauen mit niedrigem Risiko bis zur BRCA-Mutationsträgerin ab. Durch die Auswahl der Teilnehmer über die Rekrutierung möglichst vieler Verwandter von Brustkrebspatientinnen ist das Brustkrebsrisiko in der Kohorte insgesamt höher als im Bevölkerungsdurchschnitt. So ist das beobachtete Brustkrebsrisiko in der NYBCFR-Kohorte im Vergleich zu den SEER Raten (Surveillance Epidemiology and End Results) unter Berücksichtigung der Altersverteilung 3,1-fach erhöht (Quante et al., 2012).

Es finden sich in der NYBCFR-Kohorte daher auch deutlich mehr BRCA-Mutationen mit 3,7% BRCA1- und 2,2% BRCA2-Mutationsträgerinnen im Vergleich zu etwa 0,3% und 0,2% in der Allgemeinbevölkerung (Risch et al., 2006). Dies liegt neben dem erhöhten Risikoprofil der Kohorte auch am hohen Anteil genetisch getesteter Frauen. Für die Studie wurden alle Ashkenazi-jüdischen Teilnehmer und in den anderen Familien mindestens ein Familienmitglied genetisch getestet. Somit

liegen in der NYBCFR-Kohorte mit 43,2% genetisch getesteten Frauen überdurchschnittlich viele Informationen zum Mutationsstatus vor, was eine weitere Stärke der Studie darstellt.

Eine weitere Besonderheit der Kohorte ist, dass der Anteil an Frauen mit atypischer Hyperplasie mit 0,3% relativ hoch ist. In einer typischen Kohorte beim Mammographie-Screening würde man im Vergleich dazu nur in ca. 0,02% der Mammographien eine atypische Hyperplasie erwarten (Menes et al., 2009). Auch dies ist vermutlich in dem erhöhten Risikoprofil der Kohorte begründet.

Der durchschnittliche BMI in der Kohorte liegt mit $25,1 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$ unter dem Durchschnitt der amerikanischen Frauen von $28,7 \text{ kg/m}^2$ (Flegal et al., 2012). Auch der Anteil an übergewichtigen ($\text{BMI} \geq 25$; $< 30 \text{ kg/m}^2$) mit 25,5% und adipösen Frauen ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) mit 15,5% war kleiner im Vergleich zum amerikanischen Durchschnitt mit 27,9% übergewichtigen und 35,8% adipösen Frauen (Flegal et al., 2012). Der Hintergrund dafür könnte sein, dass in Industrienationen ein höherer sozioökonomischer Status mit einem geringeren Anteil an Übergewichtigen assoziiert ist (McLaren, 2007). Da in New York vergleichsweise mehr Frauen mit höherem sozioökonomischen Status leben, könnte dies den geringeren Anteil an Übergewichtigen und Adipösen erklären.

5.2.2 Confounding und Effektmodifikation

Der Einfluss von Confounding und Effektmodifikation auf den Zusammenhang zwischen BMI und Brustkrebs wurde in der NYBCFR-Kohorte untersucht, um die Analysen entsprechend zu adjustieren. Die Literaturrecherche lieferte Hinweise, dass die Variable **Körpergröße** einen wichtigen Confounder darstellen könnte (Cheraghi et al., 2012, van den Brandt et al., 2000). Es zeigen sich jedoch keine relevanten Unterschiede im Auftreten von Brustkrebs in Bezug auf die Körpergröße der untersuchten Frauen. Im Streudiagramm zur Verteilung von BMI und Körpergröße ist die relativ scharfe Untergrenze bei einem BMI von etwa 17 kg/m^2 und die starke Streuung nach oben auffällig (vgl. Abbildung 9). Eine Erklärung dafür könnte sein, dass Abweichungen des BMI vom Normalgewicht nach oben in weitaus größerem Maße mit dem Leben vereinbar sind als

Abweichungen nach unten. Schon ein deutlich geringeres Unterschreiten des WHO-Grenzwertes zum Untergewicht von $18,5\text{kg}/\text{m}^2$ kann zu einer verringerten Lebenserwartung führen als ein Überschreiten der Grenze zum Übergewicht von $25\text{kg}/\text{m}^2$ (Flegal et al., 2005). Es zeigt sich in der NYBCFR-Kohorte jedoch kein eindeutiger Zusammenhang zwischen BMI und Körpergröße. Auch das Cox Proportional Hazards Modell liefert mit einer Differenz von 0,9% zwischen rohem und größenadjustiertem Hazard Ratio bei einem kritischen Wert von 10% keinen Hinweis für relevantes Confounding. Körpergröße wird daher im Weiteren nicht als relevanter Confounder berücksichtigt.

Die Variable **Alter** wird in der Literatur ebenfalls als wichtiger Confounder diskutiert (van den Brandt et al., 2000, Cheraghi et al., 2012). In der NYBCFR-Kohorte sind Frauen, die später an Brustkrebs erkrankten, bei Teilnahmebeginn deutlich älter als nicht erkrankte Frauen. Dies war zu erwarten, da mit zunehmendem Alter das Brustkrebsrisiko steigt und Alter zudem als wichtiger Risikofaktor gilt (ACS, 2014). Im Streudiagramm zeigt sich, dass der BMI mit zunehmendem Alter tendenziell ansteigt (vgl. Abbildung 12). Dies deckt sich mit publizierten Ergebnissen aus der Literatur, die eine näherungsweise lineare Zunahme des BMI bei Frauen mit zunehmendem Alter beobachteten (Welton et al., 2002). Folglich kommt Alter als Confounder in Frage, da es sowohl mit BMI als auch dem Brustkrebsrisiko assoziiert ist und nicht einfach einen biologischen Mediator darstellt. Im Cox proportional Hazards Modell bestätigt sich dies mit einem Unterschied zwischen rohem und altersadjustiertem Hazard Ratio von 11,9%. Entsprechend wird Alter als relevanter Confounder in der Kohorte eingestuft und berücksichtigt.

In der Literatur wird **Menopausenstatus** als wichtigster Effektmodifikator für den Zusammenhang zwischen BMI und Brustkrebs bewertet (van den Brandt et al., 2000, Cheraghi et al., 2012). Stratifiziert nach Menopausenstatus ist bei postmenopausalen Frauen der BMI bei erkrankten Frauen mit $26,3 \pm 5,5\text{kg}/\text{m}^2$ größer als bei nicht erkrankten Frauen mit einem Wert von $25,8 \pm 4,8\text{kg}/\text{m}^2$. Bei prämenopausalen Frauen zeigt sich hingegen kein Unterschied. Im altersadjustierten Cox Proportional Hazards Modell ergeben sich inverse Effekte

für prä- und postmenopausale Frauen mit einer Differenz von 19,6% zwischen den Hazard Ratios beider Gruppen. Menopausenstatus ist daher als relevanter Effektmodifikator einzustufen. Die Analysen dieser Arbeit wurden folglich für prä- und postmenopausale Frauen getrennt und für Alter adjustiert durchgeführt.

5.2.3 Risikoparameter

Der Einfluss des BMI auf das Brustkrebsrisiko in der NYBCFR-Kohorte zeigt sich im Hazard Ratio des Cox Proportional Hazards Modells. Bei den **prämenopausalen Frauen** zeigt sich im altersadjustierten Cox Proportional Hazards Modell eine nicht signifikante leichte Risikoreduktion durch Übergewicht mit einem Hazard Ratio von 0,92 (CI 0,51 – 1,68). Die Metaanalyse von van den Brandt et al. (2000) zu prospektiven Kohortenstudien hatte einen signifikanten protektiven Einfluss von Adipositas auf das Brustkrebsrisiko mit einem zusammengefassten relativen Risiko von 0,54 (CI 0,34 – 0,85) ergeben. Dieses Resultat ist nur bedingt mit den Ergebnissen der NYBCFR-Kohorte vergleichbar, da in der Metaanalyse statt Übergewicht der Einfluss von Adipositas erfasst wurde. Die Metaanalyse von Cheraghi et al. (2012), die den Einfluss von Übergewicht untersuchte, fand nicht signifikante Effekte mit einem minimal risikoerhöhenden zusammengefassten relativen Risiko von 1,01 (CI 0,77 – 1,31) in den Kohortenstudien und einem protektiven zusammengefassten Odds Ratio von 0,92 (CI 0,81 – 1,05) in den Fall-Kontroll-Studien. Die NYBCFR-Kohorte zeigt folglich einen tendenziell leicht protektiven Effekt von Übergewicht auf das prämenopausale Brustkrebsrisiko, der vergleichbar mit der Literatur ist (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Risikoparameter prämenopausale Frauen - Vergleich zur Literatur

	Risikoparameter	Anmerkung
NYBCFR-Kohorte	HR 0,92 (CI 0,51 – 1,68)	Adjustiert für Alter
Van den Brandt et al. (2000)	RR 0,54* (CI 0,34 – 0,85)	Metaanalyse Kohortenstudien
Cheraghi et al. (2012)	RR 1,01 (CI 0,77 – 1,31)	Metaanalyse Kohortenstudien
Cheraghi et al. (2012)	OR 0,92 (CI 0,81 – 1,05)	Metaanalyse Fall-Kontroll-Studien

Signifikantes Ergebnis ist mit Stern (*) gekennzeichnet. CI: 95%-Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko.

Bei den **postmenopausalen Frauen** zeigt sich hingegen eine positive Korrelation zwischen Übergewicht und Brustkrebsrisiko. Im altersadjustierten Cox Proportional Hazards Modell ist Übergewicht ein nicht signifikanter Risikofaktor mit einem Hazard Ratio von 1,10 (CI 0,59 – 2,06). Die Metaanalyse von van den Brandt et al (2000) hatte ebenfalls einen risikoerhöhenden Einfluss ergeben mit einem zusammengefassten relativen Risiko von 1,26 (CI 1,09 – 1,46). Der Effekt fällt hier vermutlich stärker als in der NYBCFR-Kohorte aus, da Adipositas und nicht Übergewicht untersucht wurde. Die Metaanalyse von Cheraghi et al. (2012), die den Einfluss von Übergewicht untersuchte, fand ein zusammengefasstes relatives Risiko von 1,12 (CI 1,06 – 1,18) bei den Kohortenstudien und ein Odds Ratio von 1,08 (CI 1,00 – 1,17) bei den Fall-Kontroll-Studien.

Somit zeigt sich in der Kohorte ein leicht risikoerhöhender Effekt von Übergewicht auf das postmenopausale Brustkrebsrisiko. Der Effekt spiegelt in der Tendenz die Ergebnisse aus den Metaanalysen wider, fällt aber nicht signifikant aus.

Tabelle 14: Risikoparameter postmenopausale Frauen - Vergleich zur Literatur

	Risikoparameter	Anmerkung
NYBCFR-Kohorte	HR 1,10 (CI 0,59 – 2,06)	Adjustiert für Alter
Van den Brandt et al. (2000)	RR 1,26* (CI 1,09 – 1,46)	Metaanalyse Kohortenstudien
Cheraghi et al. (2012)	RR 1,12* (CI 1,06 – 1,18)	Metaanalyse Kohortenstudien
Cheraghi et al. (2012)	OR 1,08 (CI 1,00 – 1,17)	Metaanalyse Fall-Kontroll-Studien

Signifikantes Ergebnis ist mit Stern (*) gekennzeichnet. CI: 95%-Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko.

5.2.4 Konklusion

Die Stärken der NYBCFR-Kohorte liegen im prospektiven Studiendesign, dem breiten Risikospektrum und dem hohen Anteil genetisch getesteter Frauen. Fallzahl und Beobachtungszeit sind vergleichbar mit anderen Studien, die das IBIS-Modell evaluierten. Jedoch weist diese Kohorte ein erhöhtes Risikoprofil auf, was auch an dem hohen Anteil an atypischen Hyperplasien und Mutationsträgerinnen deutlich wird. Die Frauen in der Kohorte sind im Mittel schlanker als der US-Durchschnitt. Es zeigt sich ein geringerer Anteil an Übergewichtigen und Adipösen.

In der NYBCFR-Kohorte ergibt sich im Zusammenhang zwischen BMI und Brustkrebsrisiko die Variable Alter als relevanter Confounder und Menopausenstatus als Effektmodifikator. Im altersadjustierten Cox Proportional Hazards Modell ergibt sich bei den prämenopausalen Frauen ein leicht protektiver, bei postmenopausalen Frauen ein leicht risikoerhöhender Einfluss von Übergewicht auf das Brustkrebsrisiko. Die Risikoparameter spiegeln in der Tendenz die Ergebnisse aus den Metaanalysen von Van den Brandt et al. und Cheraghi et al. wider, allerdings sind die Werte in der NYBCFR-Kohorte nicht signifikant.

5.3 BMI und Schätzgüte des IBIS-Modells

Im nächsten Abschnitt wurde das IBIS-Modell validiert und der Einfluss der BMI-Variable auf die Schätzgüte des Modells analysiert. Als Maßzahlen der Schätzgüte des Modells wurden Kalibrierung und Diskrimination sowie der Einfluss der BMI-Variable auf die Einteilung in Risikogruppen im Modell herangezogen.

5.3.1 Kalibrierung

5.3.1.1 E/O Ratio

Die Kalibrierung (E/O Ratio und Hosmer-Lemeshow-Test) beurteilt die Fähigkeit des Modells, möglichst exakt das tatsächliche Risiko in der Kohorte vorherzusagen. Das E/O Ratio zeigt dabei an, inwieweit das Modell das tatsächliche Risiko unter- bzw. überschätzt. Das **IBIS-Modell** unterschätzt insgesamt das in der Kohorte beobachtete 10-Jahres-Risiko mit einem E/O Ratio von 0,82 (vgl. Tabelle 15). Bei den prämenopausalen Frauen wird das Risiko mit einem E/O Ratio von 0,78 deutlich unterschätzt, bei den postmenopausalen Frauen schneidet das Modell mit einem E/O Ratio von 0,90 besser ab.

In der FHESP-Studie hatte das IBIS-Modell ebenfalls das Risiko mit einem vergleichbaren E/O Ratio von 0,81 unterschätzt (Amir et al., 2003). Diese Kohorte weist ein etwas höheres Risikoprofil als die NYBCFR-Kohorte auf. Das IBIS-Modell hatte in der FHESP-Kohorte, verglichen mit dem BCRAT- und Claus-Modell, mit der besten Kalibrierung abgeschnitten (Amir et al., 2003). In der MBBD-Studie an Frauen mit atypischer Hyperplasie hingegen überschätzte das IBIS-Modell das Risiko der Frauen deutlich mit einer E/O Ratio von 1,89 (Boughey et al., 2010). Das IBIS-Modell scheint das Risiko durch atypische Hyperplasie stark zu überschätzen, woraufhin die American Society of Oncology bereits empfohlen hatte, das IBIS-Modell nicht mehr bei Frauen mit atypischer Hyperplasie anzuwenden.

Tabelle 15: E/O Ratio –Vergleich zur Literatur

	E/O Ratio	Anmerkung
IBIS-Modell in der NYBCFR-Kohorte		
Mit Informationen zu BMI	0,82	
Ohne Informationen zu BMI	0,81	
IBIS-Modell in anderen Studien		
Amir et al. (2003)	0,81	FHESP-Kohorte (erhöhtes Risikospektrum)
Boughey et al. (2010)	1,89	MBBD-Kohorte (Frauen mit atypischer Hyperplasie)

E/O Ratio: Verhältnis des erwarteten zum beobachteten Risiko.

Vergleicht man diese Werte mit dem **IBIS-Modell ohne Informationen zu BMI**, so nimmt das E/O Ratio von 0,82 auf 0,81 minimal ab, wenn dem Modell keine Informationen zum BMI der Teilnehmerinnen zur Verfügung stehen (vgl. Tabelle 15). Bei prämenopausalen Frauen hat BMI im IBIS-Modell keine Auswirkung auf das Brustkrebsrisiko, das E/O Ratio bleibt daher unverändert. Bei postmenopausalen Frauen nimmt das E/O Ratio dementsprechend etwas stärker von 0,90 auf 0,88 ab. Das E/O Ratio weist folglich auf eine minimal schlechtere Kalibrierung hin, wenn dem Modell keine Informationen zu BMI zur Verfügung stehen.

5.3.1.2 Hosmer-Lemeshow-Test

Der Hosmer-Lemeshow-Test ist ebenfalls ein Verfahren zur Bewertung der Kalibrierung und betrachtet die Anpassungsgüte in Quartilen der Grundgesamtheit. Die Nullhypothese des Tests ist eine gute Kalibrierung des Modells. In der gesamten Kohorte fällt der Hosmer-Lemeshow-Test für das **IBIS-Modell** signifikant aus (HL $\chi^2_4 = 10,71$; p-Wert = 0,03) (vgl. Tabelle 16). Die Nullhypothese des Tests, dass eine gute Kalibrierung des Modells vorliegt, kann folglich verworfen werden. Bei prämenopausalen Frauen fällt der Test nicht signifikant aus (HL $\chi^2_4 = 6,25$; p-Wert = 0,18), ebenso bei postmenopausalen

Frauen (HL $\chi^2_4 = 0,78$; p-Wert = 0,94). Die Nullhypothese einer guten Kalibrierung kann folglich in beiden Untergruppen nicht verworfen werden. In der Literatur fanden sich zum Zeitpunkt der Recherche keine Studien, die das IBIS-Modell anhand einer anderen Kohorte mittels Hosmer-Lemeshow-Tests evaluiert hatten.

Das IBIS-Modell schneidet interessanterweise in beiden Untergruppen besser ab als in der gesamten Kohorte. Hier könnte die kleinere Fallzahl in den Untergruppen eine Erklärung liefern. Beim Hosmer-Lemeshow-Test steigt mit zunehmender Fallzahl die Teststärke und damit die Wahrscheinlichkeit, Abweichungen bezüglich des Hosmer-Lemeshow-Tests zwischen vorhergesagtem und beobachtetem Risiko zu erkennen. Dies hat bei Tests zur Anpassungsgüte den Nachteil, dass bei großen Datensätzen auch kleine Abweichungen in kleinen p-Werten resultieren. Unterschreitet der p-Wert das 0,05-Signifikanzniveau, wird die Nullhypothese einer guten Kalibrierung verworfen, auch wenn das signifikante Ergebnis teilweise durch die große Fallzahl bedingt ist. Dieser Effekt konnte anhand einer Simulationsstudie verdeutlicht werden (Kramer und Zimmerman, 2007) und stellt eine in der Praxis relevante Limitation der Methode dar.

Das IBIS-Modell ist zudem in der NYBCFR-Kohorte für postmenopausale Frauen besser als für prämenopausale Frauen kalibriert. Hier könnte ein ähnlicher Effekt eine Rolle spielen, da weniger postmenopausale (N=665) als prämenopausale Frauen (N=1183) an der Studie teilgenommen hatten. Jedoch ist der Unterschied in der Fallzahl deutlich geringer, was dafür spricht, dass die Fallzahl hier einen kleineren Einfluss hat. Zudem zeigt sich in der graphischen Darstellung in allen vier Risikoquartilen eine deutlich bessere Übereinstimmung von geschätzten und beobachteten Werten bei den postmenopausalen Frauen (vgl. Abbildung 16). Das Modell scheint folglich auch unabhängig von der Fallzahl für postmenopausale Frauen besser als für prämenopausale Frauen kalibriert zu sein.

Tabelle 16: Hosmer-Lemeshow-Test

	Teststatistik	
IBIS-Modell in der NYBCFR-Kohorte	HL χ^2_4	p-Wert
Modell mit Informationen zu BMI	10,71*	0,03
Modell ohne Informationen zu BMI	12,18*	0,02

Signifikante Ergebnisse sind mit Stern (*) gekennzeichnet, HL χ^2_4 : Hosmer-Lemeshow-Test.

Im nächsten Schritt wurden die Ergebnisse mit Werten des **IBIS-Modells ohne Informationen zu BMI** verglichen (vgl. Tabelle 16). Hier nehmen die p-Werte etwas ab, sowohl in der gesamten Kohorte (HL $\chi^2_4 = 12,18$, p-Wert = 0,02) als auch bei den postmenopausalen Frauen (HL $\chi^2_4 = 1,21$, p-Wert = 0,88). Folglich verschlechtert sich die Kalibrierung im IBIS-Modell tendenziell etwas, wenn dem Modell keine Informationen zu BMI zur Verfügung stehen. Die Testentscheidung auf Basis des 0,05-Signifikanzniveaus ändert sich jedoch in keiner der Gruppen.

Beim Hosmer-Lemeshow-Test wird die Kohorte in vier Risikoquartile unterteilt. Dabei fällt auf, dass in der NYBCFR-Kohorte das IBIS-Modell in den unteren drei Quartilen das Risiko unterschätzte, im höchsten Quartil hingegen das Risiko überschätzte (vgl. Abschnitt 4.3.1). Das IBIS-Modell scheint also im Hochrisikobereich das Risiko tendenziell zu überschätzen. Eine Rolle könnte dabei auch der mit steigendem Basisrisiko zunehmende Einfluss von nicht-genetischen Risikofaktoren spielen (siehe Abschnitt 5.1.1).

5.3.2 Diskrimination

Ein zuverlässiges Prädiktionsmodell zeichnet sich insbesondere durch eine gute Balance zwischen Sensitivität und Spezifität aus. Diese Balance wird graphisch besonders gut durch die ROC-Kurven repräsentiert, wobei die AUC ein Maß für die Fähigkeit des Modells zur Diskrimination liefert. Im Allgemeinen wird bei Brustkrebsprädiktionsmodellen eine AUC von 0,7 bis 0,8 als gute Diskrimination angesehen (Amir et al., 2010).

Im **IBIS-Modell** ist die Diskrimination in der gesamten Kohorte gut mit einer AUC von 0,67 (CI 0,62 – 0,73) (vgl. Tabelle 17). Stratifiziert man nach Menopausenstatus, ist die Diskrimination des IBIS-Modells bei prämenopausalen Frauen mit einer AUC von 0,68 (CI 0,61 – 0,75) minimal besser als bei den postmenopausalen Frauen mit einer AUC von 0,67 (CI 0,58 – 0,77). In der Literatur zeigt sich bei der Evaluation in der FHESP-Studie eine noch bessere Diskrimination des IBIS-Modells mit einer AUC von 0,76 (CI 0,70 – 0,82) (Amir et al., 2003). Hier hatte das IBIS-Modell auch eine bessere Diskrimination im Vergleich zum BCRAT- und Claus-Modell. Bei der MBBD-Studie an Frauen mit atypischer Hyperplasie war die Diskrimination des IBIS-Modells deutlich schlechter mit einer AUC von 0,54 (CI 0,42 – 0,65) (Boughey et al., 2010). In der MBBD-Kohorte zeigte das Modell außerdem eine schlechte Kalibrierung, da das Risiko durch atypische Hyperplasie vom IBIS-Modell stark überschätzt wird.

Tabelle 17: Diskrimination - Vergleich zur Literatur

	AUC	Anmerkung
IBIS-Modell in der NYBCFR-Kohorte		
Mit Informationen zu BMI	0,67 (CI 0,62 – 0,73)	
Ohne Informationen zu BMI	0,67 (CI 0,62 – 0,73)	
IBIS-Modell in anderen Kohorten		
Amir et al. (2003)	0,76 (CI 0,70 – 0,82)	FHESP-Kohorte (erhöhtes Risikospektrum)
Boughey et al. (2010)	0,54 (CI 0,42 – 0,65)	MBBD-Kohorte (Frauen mit atypischer Hyperplasie)

AUC: Area under the curve; CI: 95%-Konfidenzintervall.

Im **IBIS-Modell ohne Informationen zu BMI** bleibt die Diskrimination in der NYBCFR-Kohorte unverändert bei 0,67 (CI 0,62 – 0,73) (vgl. Tabelle 17). Jedoch gilt die AUC als wenig sensitiver Parameter, der nur schwach reagiert, selbst wenn ein

bedeutsamer Biomarker weggelassen wird (Cook, 2007). Dies könnte erklären, warum sich die Diskrimination des Modells in dieser Arbeit nicht durch Informationen zum BMI verbessert hat. Es wird auch ausdrücklich davor gewarnt, relevante Risikofaktoren aus dem Modell zu entfernen, nur weil sie keinen Einfluss auf die AUC haben (Cook, 2007).

5.3.3 Einfluss der BMI-Variable auf die Einteilung in Risikogruppen

Der Einfluss der BMI-Variable auf die Einteilung in Risikogruppen im IBIS-Modell dient als weiterer Baustein zur Abschätzung der Bedeutung der Variable. Es wird jeweils zuerst das Risiko aller Teilnehmerinnen der Kohorte mit dem IBIS-Modell berechnet und dann mit der Kohorte ohne Informationen zu BMI verglichen. Hier schätzt das IBIS-Modell bei 51,4% der postmenopausalen Frauen das Risiko geringer und bei 48,6% höher ein, wenn es keine Informationen zum BMI der Teilnehmerinnen zur Verfügung hat.

Dabei steigt die Differenz zwischen geschätztem Risiko des Modells mit und ohne Informationen zu BMI mit zunehmendem verbleibenden Lebenszeitrisiko an. Dieser Effekt wird im Streudiagramm (vgl. Abbildung 18, Abschnitt 4.3.3) deutlich. Hier zeigt sich eine zunehmende Abweichung der geschätzten Risiken im Modell ohne Informationen zu BMI von der Risikoäquivalenz-Geraden. Dies liegt in der Modellierung des IBIS-Modells begründet. So nimmt mit steigendem Basisrisiko im IBIS-Modell der Einfluss aller nicht-genetischen Risikofaktoren wie BMI zu, wie bereits in den Simulationen in Abschnitt 5.1.1 dargestellt wurde. Alle nicht-genetischen Risikofaktoren werden im Modell als multiplikative Variablen bezüglich des relativen Risikos verwendet. Somit ist der Einfluss aller nicht-genetischen Risikofaktoren im Hochrisikobereich besonders stark ausgeprägt, obwohl sich in der Literatur eher das Gegenteil andeutet (vgl. Abschnitt 5.1.1). Der Einfluss aller nicht-genetischen Faktoren ist folglich im Hochrisikobereich modellbedingt besonders groß, was zur Folge haben könnte, dass hier systematisch das absolute Risiko überschätzt wird.

Zudem von besonderem Interesse ist die Anzahl der Frauen, die in eine andere Risikogruppe eingeteilt werden, wenn dem Modell keine Informationen zu

BMI zur Verfügung stehen. Frauen gelten in den USA ab einem verbleibenden Lebenszeitrisko von 20% als Hochrisikopatientinnen und haben damit Zugang zum intensivierten Vorsorgeprogramm. Schon in Abschnitt 4.1 wird gezeigt, dass eine Frau allein durch einen höheren BMI in die Hochrisikogruppe anstatt der Normalrisikogruppe eingeteilt werden kann.

In der NYBCFR-Kohorte würde das Modell ohne Informationen zu BMI bei 1,7% der Frauen das Risiko so viel geringer einschätzen, dass sie den Schwellenwert für das intensivierte Vorsorgeprogramm unterschreiten würden. Diese Frauen hätten folglich nicht die Möglichkeit, am intensivierten Vorsorgeprogramm teilzunehmen, obwohl das Modell mit Informationen zum BMI ihr Risiko entsprechend hoch eingestuft hätte. Umgekehrt würde bei 0,5% der Frauen das Risiko im Modell ohne Informationen zu BMI so viel höher eingestuft werden, dass sie den Schwellenwert überschreiten. Diese Frauen würden folglich am intensivierten Vorsorgeprogramm teilnehmen und einer zusätzlichen Strahlenbelastung ausgesetzt werden, obwohl das Modell mit Informationen zu BMI ihr Risiko entsprechend niedriger eingestuft hätte.

Insgesamt werden somit vom IBIS-Modell ohne Informationen zu BMI 2,2% der postmenopausalen Frauen in eine andere Risikogruppe eingeteilt als vom Modell mit Informationen zu BMI. Die absolute Anzahl der Frauen, die mit dem Modell ohne Informationen zu BMI in eine andere Risikogruppe eingestuft werden, ist im Falle der NYBCFR-Kohorte mit 14 Frauen nicht sehr groß. Jedoch wären in einem populationsbasierten Screening-Kollektiv entsprechend mehr Frauen betroffen. Zudem können die Konsequenzen bei einer falschen Einstufung für die betroffenen Frauen gravierend sein, da Früherkennungsmaßnahmen sowie auch Empfehlungen zu Chemoprävention und prophylaktischen Brustoperationen häufig an berechnete Lebenszeitriskiken gekoppelt sind.

5.3.4 Konklusion

Schätzgüte des IBIS-Modells

Kalibrierung und Diskrimination des IBIS-Modells sind anhand der Analysen dieser Arbeit für die NYBCFR-Kohorte insgesamt als gut zu bewerten. Nur in der

gesamten Kohorte kann die Nullhypothese einer guten Kalibrierung verworfen werden, was eventuell der Fallzahl geschuldet ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit zu Kalibrierung und Diskrimination des Modells anhand der NYBCFR-Kohorte sind vergleichbar mit den Ergebnissen vorangegangener Validierungen des IBIS-Modells anhand anderer Kohorten. Eine Ausnahme bildet die MBBD-Kohorte an Frauen mit atypischer Hyperplasie. Hier hatte das IBIS-Modell deutlich schlechter abgeschnitten und wird für diese Frauen auch nicht mehr empfohlen.

Das IBIS-Modell unterschätzt tendenziell das in der Kohorte beobachtete Risiko. Eine Ausnahme bildete das oberste Risikoquartil, dessen Risiko überschätzt wurde. Dabei könnte der mit zunehmendem Risiko modellbedingt steigende Einfluss nicht-genetischer Variablen eine Rolle spielen, der das vorhergesagte Risiko im Hochrisikobereich übermäßig erhöht.

Einfluss des BMI auf die Schätzgüte des IBIS-Modells

Im IBIS-Modell hat die BMI-Variable bei prämenopausalen Frauen keinen Einfluss auf die Risikoprädiktion. Daher bleiben auch Kalibrierung und Diskrimination unverändert, wenn dem Modell keine Informationen zu BMI zur Verfügung stehen. Bei den postmenopausalen Frauen hingegen trägt BMI zu einer etwas besseren Kalibrierung des Modells bei, wie sich in den schlechteren Werten des E/O Ratios und des Hosmer-Lemeshow-Tests für das Modell ohne Informationen zu BMI zeigte (vgl. Tabelle 18). Die Diskrimination unterscheidet sich im Modell ohne Informationen zu BMI nicht vom Modell mit Informationen zu BMI, jedoch reagiert die AUC bekanntermaßen wenig sensitiv auf das Weglassen einzelner Variablen.

Das IBIS-Modell weist in einigen Studien eine überwiegend bessere Kalibrierung und Diskrimination als andere Modelle, die BMI nicht als Variable enthalten, auf. Ob man den Unterschied auf die BMI-Variable zurückführen kann ist unklar, da sich die Modelle in verschiedenen Komponenten unterscheiden.

Tabelle 18: Validierung des Modells mit und ohne Informationen zu BMI

	E/O Ratio	Hosmer-Lemeshow-Test	AUC
Mit Informationen zu BMI	0,90	HL $\chi^2_4 = 0,78$ (p-Wert = 0,94)	0,67 (CI 0,62 - 0,73)
Ohne Informationen zu BMI	0,88	HL $\chi^2_4 = 1,21$ (p-Wert = 0,88)	0,67 (CI 0,58 - 0,77)

Nur postmenopausale Frauen (N=665). AUC: Area under the curve; CI: 95%-Konfidenzintervall, E/O Ratio: Verhältnis des erwarteten zum beobachteten Risiko, HL χ^2_4 : Hosmer-Lemeshow-Test, p-Wert: Signifikanzwert.

In der NYBCFR-Kohorte schätzt das Modell ohne Informationen zu BMI bei 2,2% der Frauen das Risiko soweit höher bzw. niedriger ein, dass sie den Schwellenwert für das intensivierete Vorsorgeprogramm über- bzw. unterschreiten würden. Absolut ist die Anzahl der Frauen, die im Modell ohne Informationen zu BMI in eine andere Risikogruppe eingeteilt werden als im Modell mit Informationen zu BMI, im Falle der NYBCFR-Kohorte zwar nicht sehr groß, würde jedoch in einem größeren Kollektiv eine erhebliche Anzahl an Frauen betreffen. Der Effekt von BMI auf die Schätzgüte fällt daher auf Kohortenebene eher klein aus, kann aber für die einzelnen Frauen einen entscheidenden Unterschied machen.

5.4 Limitationen und methodische Einschränkungen

Zu den Limitationen der NYBCFR-Kohorte zählt das 3,1-fach erhöhte Risiko der Kohorte im Vergleich zu den altersspezifischen SEER-Raten. In einem populationsbasierten Screening-Kollektiv wäre ein niedrigeres durchschnittliches Risiko zu erwarten. Frauen mit einem niedrigen Risiko sind folglich in den Ergebnissen tendenziell unterrepräsentiert.

Im ersten Teil der Arbeit wurden Analysen zum Einfluss des BMI im IBIS-Modell mithilfe von Simulationen durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.1). Dabei wäre es auch interessant gewesen, den Einfluss des familiären Risikos auf den Zusammenhang zwischen BMI und Brustkrebsrisiko anhand der NYBCFR-Kohorte zu überprüfen. Dafür wären jedoch Analysen in Untergruppen notwendig, die

aufgrund der geringen Fallzahl in der Kohorte nicht aussagekräftig wären. Ebenso konnte die Interaktion von BMI und HRT aufgrund der Fallzahl nicht anhand der NYBCFR-Kohorte überprüft werden. Daher wurde allein auf den Vergleich mit der Literatur zurückgegriffen, um die Modellierung im IBIS-Modell zu bewerten. Die NYBCFR-Studie wurde international an mehreren Zentren durchgeführt, wobei für die Analysen dieser Arbeit nur die Daten der New Yorker Teilkohorte zur Verfügung standen. Sobald die Daten der verschiedenen Studienzentren zusammengeführt werden, könnten aussagekräftige Analysen zum Einfluss des familiären Risikos sowie zu spezifischen Interaktionen durchgeführt werden.

Im dritten Teil der Arbeit wurde die Schätzgüte des Modells unter anderem anhand des Hosmer-Lemeshow-Tests evaluiert (vgl. Abschnitt 4.3). Das Ergebnis des Hosmer-Lemeshow-Tests ist abhängig von der Fallzahl des untersuchten Kollektivs. So kann bei höheren Fallzahlen zu Unrecht die Nullhypothese einer guten Kalibrierung verworfen werden. Die Fallzahl kann somit das Ergebnis beeinflussen, was eine Limitation der Methode darstellt (Kramer und Zimmerman, 2007). So könnten zukünftige Arbeiten mithilfe von weiterentwickelten Tests, welche für Fallzahl adjustieren, robustere Zahlen zur Kalibrierung erhalten.

Die Schätzgüte des IBIS-Modells wurde in dieser Arbeit zudem anhand der AUC beurteilt. Der AUC reagiert jedoch nur schwach auf das Hinzufügen und Weglassen einzelner Variablen. Daher ist sie kein sensitiver Parameter, um die Bedeutung einer Variablen für das Modell abzuschätzen. Dies könnte erklären, warum die Diskrimination in dieser Arbeit unabhängig von der Information zu BMI blieb. Die AUC ist jedoch ein wichtiges Kriterium zur Bewertung der Diskrimination und sollte daher bei der Validierung von Modellen in folgenden Arbeiten trotzdem erhoben werden.

Bei den Analysen dieser Arbeit zur Über- und Unterschätzung des Risikos wurden im Modell ohne Informationen zu BMI nur relativ wenige Frauen in eine andere Risikogruppe als im Modell mit Informationen zu BMI eingeteilt. Es wurden insbesondere keine an Brustkrebs erkrankten Frauen reklassifiziert. Aufgrund der geringen Fallzahl ist es daher schwierig zu beurteilen, ob die Frauen im Modell ohne Informationen zu BMI wirklich in eine unpassendere Risikogruppe eingeteilt

wurden. Es ist natürlich auch möglich, dass die Frauen im Modell ohne Informationen zu BMI in die passendere Risikogruppe eingeteilt wurden als im Modell mit Informationen zu BMI. Dies stellt eine Limitation bei der Interpretation der Ergebnisse dar.

5.5 Ausblick

Ziel dieser Arbeit ist es, die Rolle des BMI als beeinflussbaren Faktor im IBIS-Brustkrebsprädiktionsmodell zu analysieren. Somit soll dazu beigetragen werden, valide und aussagekräftige Prädiktionsmodelle zu schaffen, um Kliniker wie ratsuchende Frauen bei ihren Entscheidungen zu Vorsorgemaßnahmen unterstützen zu können. In der klinischen Praxis vieler Industrieländer dienen diese Modelle bereits als Entscheidungshilfe, um Frauen in eine Normal- und Hochrisikogruppe aufzuteilen und entsprechende Vorsorgemaßnahmen abzuleiten.

In der Normalrisikogruppe wird aktuell das Mammographie-Screening allein altersabhängig durchgeführt. In dieser Arbeit konnte jedoch verdeutlicht werden, dass Frauen im gleichen Alter sehr unterschiedliche Risiken aufweisen können. Manche Frauen haben mit 40 Jahren ein höheres Risiko als andere mit 50 Jahren und vice versa. Daher könnte ein feiner stratifiziertes Vorsorgeprogramm dem individuellen Risikoprofil der Patientinnen besser gerecht werden. Frauen mit niedrigem Risiko könnten dann später mit der Mammographie beginnen, um unnötige Strahlenbelastung zu vermeiden. Frauen mit höherem Risiko hingegen könnten früher beginnen und hätten so eine bessere Chance auf eine frühzeitige Erkennung. In einem nächsten Schritt ließe sich auf Basis des berechneten individuellen Risikos ein „maßgeschneidertes“ Vorsorgeprogramm für jede Frau erstellen. Es ist möglich, dass von einem solchen personalisierten Vorsorgeprogramm die ratsuchenden Frauen profitieren und darüber hinaus Ressourcen effizienter eingesetzt würden.

Offensichtlich können Prädiktionsmodelle nur Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von Krankheiten, aber niemals jeden individuellen Krankheitsfall vorhersehen. Die geschätzten Risiken sollten daher stets mit der notwendigen Vorsicht bewertet und bestehende Modelle hinterfragt und validiert werden. Unter diesen Voraussetzungen können sie jedoch einen wichtigen Beitrag dazu leisten, Präventionsstrategien zu personalisieren und zu optimieren.

6 Zusammenfassung

Brustkrebsprädiktionsmodelle können Kliniker und ratsuchende Frauen bei ihren Entscheidungen über Maßnahmen zur Brustkrebsprävention wie intensivierete Vorsorgeuntersuchungen und Chemoprävention unterstützen. Es ist daher von zentraler Bedeutung, Prädiktionsmodelle zu validieren und zu verbessern. Ziel dieser Arbeit ist es, die Rolle des Body-Mass-Index (BMI) als einen beeinflussbaren Faktor bei der Bestimmung des Brustkrebsrisikos zu evaluieren.

Im ersten Teil der Arbeit wurde der Einfluss des BMI im IBIS-Modell auf individueller Ebene anhand von Simulationen untersucht. Diese ergaben, dass der Einfluss des BMI auf das berechnete Brustkrebsrisiko mit zunehmendem Basisrisiko ansteigt und eine positive Interaktion auf additiver Skala zwischen BMI und anderen nicht-genetischen Risikofaktoren modelliert ist.

Im zweiten Teil wurde die „New York site of the Breast Cancer Family Registry“ (NYBCFR) Kohortenstudie mit 1848 Frauen epidemiologisch ausgewertet und der Einfluss des BMI auf Kohortenebene analysiert. Im altersadjustierten Cox proportional Hazards Modell zeigte sich bei prämenopausalen Frauen ein leicht protektiver, bei postmenopausalen Frauen ein leicht risikoerhöhender Einfluss von Übergewicht auf das Brustkrebsrisiko; die Effekte fielen jedoch nicht signifikant aus.

Im dritten Teil wurde der Einfluss der BMI-Variable auf die Schätzgüte des Modells analysiert. Das IBIS-Modell schnitt in der NYBCFR-Kohorte mit einer guten Kalibrierung und Diskrimination ab. Ständen dem Modell keine Informationen zum BMI der Teilnehmerinnen zur Verfügung, verschlechterte sich die Kalibrierung leicht, die Diskrimination blieb unverändert. Zudem schätzte das Modell ohne Informationen zu BMI bei einigen Teilnehmerinnen das Risiko so viel höher bzw. niedriger, dass sie in eine andere Risikogruppe eingeteilt werden.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass BMI auf Kohortenebene nur einen geringen Einfluss hat. Dennoch kann er für die individuelle Vorsorgeentscheidung einer Frau von entscheidender Bedeutung sein. Ratsuchende Frauen sollten daher in Beratungsgesprächen zu Brustkrebsprävention über den Einfluss von durch Lebensstil beeinflussbaren Risikofaktoren informiert werden.

7 Literaturverzeichnis

- ACS. 2014. *ACS guidelines for breast cancer detection* [Online]. Unter: <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/index> [Abgerufen am 08.05.2014].
- AMIR, E., EVANS, D. G., SHENTON, A., LALLOO, F., MORAN, A., BOGGIS, C., WILSON, M. & HOWELL, A. 2003. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet*, 40, 807-14.
- AMIR, E., FREEDMAN, O. C., SERUGA, B. & EVANS, D. G. 2010. Assessing women at high risk of breast cancer: a review of risk assessment models. *J Natl Cancer Inst*, 102, 680-91.
- ANOTHASINTAWEE, T., TEERAWATTANANON, Y., WIRATKAPUN, C., KASAMESUP, V. & THAKKINSTIAN, A. 2012. Risk prediction models of breast cancer: a systematic review of model performances. *Breast Cancer Res Treat*, 133, 1-10.
- ANTONIOU, A. C., PHAROAH, P. P., SMITH, P. & EASTON, D. F. 2004. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*, 91, 1580-90.
- ARTAC, M. & ALTUNDAG, K. 2012. Leptin and breast cancer: an overview. *Med Oncol*, 29, 1510-4.
- AWMF. 2012. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms* [Online]. Unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf [Abgerufen am 02.07.2013].
- BERNSTEIN, L. & ROSS, R. K. 1993. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev*, 15, 48-65.
- BERNSTEIN, L., ROSS, R. K., LOBO, R. A., HANISCH, R., KRAILO, M. D. & HENDERSON, B. E. 1987. The effects of moderate physical activity on menstrual cycle patterns in adolescence: implications for breast cancer prevention. *Br J Cancer*, 55, 681-5.
- BEVERS, T. B., ANDERSON, B. O., BONACCIO, E., BUYS, S., DALY, M. B., DEMPSEY, P. J., FARRAR, W. B., FLEMING, I., GARBER, J. E., HARRIS, R. E., HEERDT, A. S., HELVIE, M., HUFF, J. G., KHAKPOUR, N., KHAN, S. A., KRONTIRAS, H., LYMAN, G., RAFFERTY, E., SHAW, S., SMITH, M. L., TSANGARIS, T. N., WILLIAMS, C. & YANKEELOV, T. 2009. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw*, 7, 1060-96.
- BONDY, M. L., LUSTBADER, E. D., HALABI, S., ROSS, E. & VOGEL, V. G. 1994. Validation of a breast cancer risk assessment model in women with a positive family history. *J Natl Cancer Inst*, 86, 620-5.
- BOUGHEY, J. C., HARTMANN, L. C., ANDERSON, S. S., DEGNIM, A. C., VIERKANT, R. A., REYNOLDS, C. A., FROST, M. H. & PANKRATZ, V. S. 2010. Evaluation of the Tyrer-Cuzick (International Breast Cancer Intervention Study) model for breast cancer risk prediction in women with atypical hyperplasia. *J Clin Oncol*, 28, 3591-6.
- CHAY, W. Y., ONG, W. S., TAN, P. H., JIE LEO, N. Q., HO, G. H., WONG, C. S., CHIA, K. S., CHOW, K. Y., TAN, M., SR. & ANG, P., SR. 2012. Validation of the Gail model for predicting individual breast cancer risk in a prospective nationwide study of 28,104 Singapore women. *Breast Cancer Res*, 14, R19.
- CHERAGHI, Z., POOROLAJAL, J., HASHEM, T., ESMAILNASAB, N. & DOOSTI IRANI, A. 2012. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PLoS One*, 7, e51446.
- CHOWDHURY, S., DENT, T., PASHAYAN, N., HALL, A., LYRATZOPOULOS, G., HALLOWELL, N., HALL, P., PHAROAH, P. & BURTON, H. 2013. Incorporating genomics into breast and prostate cancer screening: assessing the implications. *Genet Med*, 15, 423-32.

- CLAUS, E. B., RISCH, N. & THOMPSON, W. D. 1994. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer*, 73, 643-51.
- COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER 1997. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*, 350, 1047-59.
- COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*, Oct 27 2001. 1389-99.
- COOK, N. R. 2007. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation*, 115, 928-35.
- COSTANTINO, J. P., GAIL, M. H., PEE, D., ANDERSON, S., REDMOND, C. K., BENICHO, J. & WIEAND, H. S. 1999. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*, 91, 1541-8.
- CUI, Y., DEMING-HALVERSON, S. L., BEEGHLY-FADIEL, A., LIPWORTH, L., SHRUBSOLE, M. J., FAIR, A. M., SHU, X. O. & ZHENG, W. 2014. Interactions of hormone replacement therapy, body weight, and bilateral oophorectomy in breast cancer risk. *Clin Cancer Res*, 20, 1169-78.
- CUZICK, J. 2004. *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool* [Online]. London: Centre for Cancer Prevention. Unter: <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/> [Abgerufen am 09.10.2012].
- DESLYPERE, J. P., VERDONCK, L. & VERMEULEN, A. 1985. Fat tissue: a steroid reservoir and site of steroid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 61, 564-70.
- ENRIORI, C. L., ORSINI, W., DEL CARMEN CREMONA, M., ETKIN, A. E., CARDILLO, L. R. & REFORZO-MEMBRIVES, J. 1986. Decrease of circulating level of SHBG in postmenopausal obese women as a risk factor in breast cancer: reversible effect of weight loss. *Gynecol Oncol*, 23, 77-86.
- FLEGAL, K. M., CARROLL, M. D., KIT, B. K. & OGDEN, C. L. 2012. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*, 307, 491-7.
- FLEGAL, K. M., GRAUBARD, B. I., WILLIAMSON, D. F. & GAIL, M. H. 2005. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*, 293, 1861-7.
- FRIEDENREICH, C. M., COURNEYA, K. S. & BRYANT, H. E. 2002. Case-control study of anthropometric measures and breast cancer risk. *Int J Cancer*, 99, 445-52.
- GADZICKI, D., EVANS, D. G., HARRIS, H., JULIAN-REYNIER, C., NIPPERT, I., SCHMIDTKE, J., TIBBEN, A., VAN ASPEREN, C. J. & SCHLEGELBERGER, B. 2011. Genetic testing for familial/hereditary breast cancer-comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany. *J Community Genet*, 2, 53-69.
- GAIL, M. H., BRINTON, L. A., BYAR, D. P., CORLE, D. K., GREEN, S. B., SCHAIRER, C. & MULVIHILL, J. J. 1989. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*, 81, 1879-86.
- GONG, G. D. & JOHNSTON, D. 2012. *The "RMAP" package* [Online]. Unter: <http://www.stanford.edu/~ggong/rmap/index.html> [Abgerufen am 15.10.2012].
- GOODMAN, M. T., TUNG, K. H. & WILKENS, L. R. 2006. Comparative epidemiology of breast cancer among men and women in the US, 1996 to 2000. *Cancer Causes Control*, 17, 127-36.

- HARTMANN, L. C., SELLERS, T. A., FROST, M. H., LINGLE, W. L., DEGNIM, A. C., GHOSH, K., VIERKANT, R. A., MALONEY, S. D., PANKRATZ, V. S., HILLMAN, D. W., SUMAN, V. J., JOHNSON, J., BLAKE, C., TLSTY, T., VACHON, C. M., MELTON, L. J., 3RD & VISSCHER, D. W. 2005. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 353, 229-37.
- HEAGERTY, P. J., LUMLEY, T. & PEPE, M. S. 2000. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics*, 56, 337-44.
- HEBER, D. 1996. Interrelationships of high fat diets, obesity, hormones, and cancer. *Adv Exp Med Biol*, 399, 13-25.
- HENDERSON, B. E., ROSS, R. K., JUDD, H. L., KRAILO, M. D. & PIKE, M. C. 1985. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? *Cancer*, 56, 1206-8.
- HOLMES, M. D., CHEN, W. Y., FESKANICH, D., KROENKE, C. H. & COLDITZ, G. A. 2005. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*, 293, 2479-86.
- HOSMER, D. 2000. *Applied logistic regression*, New York, Wiley and Sons.
- IARC. 2008. *World cancer report* [Online]. Unter: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900> [Abgerufen am 01.07.2013].
- JOHN, E. M., HOPPER, J. L., BECK, J. C., KNIGHT, J. A., NEUHAUSEN, S. L., SENIE, R. T., ZIOGAS, A., ANDRULIS, I. L., ANTON-CULVER, H., BOYD, N., BUYS, S. S., DALY, M. B., O'MALLEY, F. P., SANTELLA, R. M., SOUTHEY, M. C., VENNE, V. L., VENTER, D. J., WEST, D. W., WHITTEMORE, A. S. & SEMINARA, D. 2004. The Breast Cancer Family Registry: an infrastructure for cooperative multinational, interdisciplinary and translational studies of the genetic epidemiology of breast cancer. *Breast Cancer Res*, 6, R375-89.
- JOHNSTON, P. G., RONDINONE, C. M., VOELLER, D. & ALLEGRA, C. J. 1992. Identification of a protein factor secreted by 3T3-L1 preadipocytes inhibitory for the human MCF-7 breast cancer cell line. *Cancer Res*, 52, 6860-5.
- KAAKS, R. 1996. Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control*, 7, 605-25.
- KAAKS, R., LUNDIN, E., RINALDI, S., MANJER, J., BIESSY, C., SODERBERG, S., LENNER, P., JANZON, L., RIBOLI, E., BERGLUND, G. & HALLMANS, G. 2002. Prospective study of IGF-I, IGF-binding proteins, and breast cancer risk, in northern and southern Sweden. *Cancer Causes Control*, 13, 307-16.
- KELSEY, J. L., GAMMON, M. D. & JOHN, E. M. 1993. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*, 15, 36-47.
- KERN, P. A., RANGANATHAN, S., LI, C., WOOD, L. & RANGANATHAN, G. 2001. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 280, E745-51.
- KEY, T., APPLEBY, P., BARNES, I. & REEVES, G. 2002. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*, 94, 606-16.
- KEY, T. J., ALLEN, N. E., VERKASALO, P. K. & BANKS, E. 2001. Energy balance and cancer: the role of sex hormones. *Proc Nutr Soc*, 60, 81-9.
- KEY, T. J., APPLEBY, P. N., REEVES, G. K., RODDAM, A., DORGAN, J. F., LONGCOPE, C., STANCZYK, F. Z., STEPHENSON, H. E., JR., FALK, R. T., MILLER, R., SCHATZKIN, A., ALLEN, D. S., FENTIMAN, I. S., WANG, D. Y., DOWSETT, M., THOMAS, H. V., HANKINSON, S. E., TONIOLO, P., AKHMEDKHANOV, A., KOENIG, K., SHORE, R. E., ZELENIUCH-JACQUOTTE, A., BERRINO, F., MUTI, P., MICHELI, A., KROGH, V., SIERI, S., PALA, V., VENTURELLI, E., SECRETO, G., BARRETT-CONNOR, E., LAUGHLIN, G. A., KABUTO, M., AKIBA, S., STEVENS, R. G., NERIISHI, K., LAND, C. E., CAULEY, J. A.,

- KULLER, L. H., CUMMINGS, S. R., HELZLSOUER, K. J., ALBERG, A. J., BUSH, T. L., COMSTOCK, G. W., GORDON, G. B. & MILLER, S. R. 2003. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 95, 1218-26.
- KEY, T. J. & PIKE, M. C. 1988. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 24, 29-43.
- KHAODHIAR, L., LING, P. R., BLACKBURN, G. L. & BISTRAN, B. R. 2004. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 28, 410-5.
- KIECHLE, M. 2011. *Gynäkologie und Geburtshilfe*, S.482f., München, Urban & Fischer Verlag.
- KNOL, M. J., VAN DER TWEEL, I., GROBBEE, D. E., NUMANS, M. E. & GEERLINGS, M. I. 2007. Estimating interaction on an additive scale between continuous determinants in a logistic regression model. *Int J Epidemiol*, 36, 1111-8.
- KOTSOPOULOS, J., OLOPADO, O. I., GHADIRIAN, P., LUBINSKI, J., LYNCH, H. T., ISAACS, C., WEBER, B., KIM-SING, C., AINSWORTH, P., FOULKES, W. D., EISEN, A., SUN, P. & NAROD, S. A. 2005. Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res*, 7, R833-43.
- KRAMER, A. A. & ZIMMERMAN, J. E. 2007. Assessing the calibration of mortality benchmarks in critical care: The Hosmer-Lemeshow test revisited. *Crit Care Med*, 35, 2052-6.
- LEE, Y. H. & PRATLEY, R. E. 2005. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*, 5, 70-5.
- MACDONALD, P. C., EDMAN, C. D., HEMSELL, D. L., PORTER, J. C. & SIITERI, P. K. 1978. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 130, 448-55.
- MANDERS, P., PIJPE, A., HOONING, M. J., KLUIJT, I., VASEN, H. F., HOOGERBRUGGE, N., VAN ASPEREN, C. J., MEIJERS-HEIJBOER, H., AUSEMS, M. G., VAN OS, T. A., GOMEZ-GARCIA, E. B., BROHET, R. M., VAN LEEUWEN, F. E. & ROOKUS, M. A. 2011. Body weight and risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*, 126, 193-202.
- MARMOT, M. G., ALTMAN, D. G., CAMERON, D. A., DEWAR, J. A., THOMPSON, S. G. & WILCOX, M. 2013. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*, 108, 2205-40.
- MARTIN, A. M. & WEBER, B. L. 2000. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 92, 1126-35.
- MCCORMACK, V. & DOS SANTOS SILVA, I. 2006. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15, 1159-69.
- MCLAREN, L. 2007. Socioeconomic status and obesity. *Epidemiol Rev*, 29, 29-48.
- MCTIERNAN, A. 2008. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer*, 8, 205-11.
- MEINDL, A., HELLEBRAND, H., WIEK, C., ERVEN, V., WAPPENSCHMIDT, B., NIEDERACHER, D., FREUND, M., LICHTNER, P., HARTMANN, L., SCHAAL, H., RAMSER, J., HONISCH, E., KUBISCH, C., WICHMANN, H. E., KAST, K., DEISLER, H., ENGEL, C., MULLER-MYHSOK, B., NEVELING, K., KIECHLE, M., MATHEW, C. G., SCHINDLER, D., SCHMUTZLER, R. K. & HANENBERG, H. 2010. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet*, 42, 410-4.

- MELCHOR, L. & BENITEZ, J. 2013. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet*, 132, 845-63.
- MENES, T. S., KERLIKOWSKA, K., JAFFER, S., SEGER, D. & MIGLIORETTI, D. L. 2009. Rates of atypical ductal hyperplasia have declined with less use of postmenopausal hormone treatment: findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18, 2822-8.
- MOYER, V. A. 2013. Medications for Risk Reduction of Primary Breast Cancer in Women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*.
- NICHOLS, H. B., TRENTAM-DIETZ, A., EGAN, K. M., TITUS-ERNSTOFF, L., HOLMES, M. D., BERSCH, A. J., HOLICK, C. N., HAMPTON, J. M., STAMPFER, M. J., WILLETT, W. C. & NEWCOMB, P. A. 2009. Body mass index before and after breast cancer diagnosis: associations with all-cause, breast cancer, and cardiovascular disease mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18, 1403-9.
- NKONDJO, A., ROBIDOUX, A., PAREDES, Y., NAROD, S. A. & GHADIRIAN, P. 2006. Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat*, 98, 285-94.
- ONLAND-MORET, N. C., KAAKS, R., VAN NOORD, P. A., RINALDI, S., KEY, T., GROBBEE, D. E. & PEETERS, P. H. 2003. Urinary endogenous sex hormone levels and the risk of postmenopausal breast cancer. *Br J Cancer*, 88, 1394-9.
- PALMER, J. R., ADAMS-CAMPBELL, L. L., BOGGS, D. A., WISE, L. A. & ROSENBERG, L. 2007. A prospective study of body size and breast cancer in black women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16, 1795-802.
- PAPANICOLAOU, D. A., WILDER, R. L., MANOLAGAS, S. C. & CHROUSOS, G. P. 1998. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med*, 128, 127-37.
- PARKIN, D. M., BRAY, F., FERLAY, J. & PISANI, P. 2005. Global cancer statistics, 2002. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, 55, 74-108.
- PASTOR-BARRIUSO, R., ASCUNCE, N., EDERRA, M., ERDOZAIN, N., MURILLO, A., ALES-MARTINEZ, J. E. & POLLAN, M. 2013. Recalibration of the Gail model for predicting invasive breast cancer risk in Spanish women: a population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat*, 138, 249-59.
- QUANTE, A. S., HERZ, J., WHITTEMORE, A. S., FISCHER, C., STRAUCH, K. & TERRY, M. B. 2015a. Assessing absolute changes in breast cancer risk due to modifiable risk factors. *Breast Cancer Res Treat*, 152, 193-7.
- QUANTE, A. S., WHITTEMORE, A. S., SHRIVER, T., HOPPER, J. L., STRAUCH, K. & TERRY, M. B. 2015b. Practical problems with clinical guidelines for breast cancer prevention based on remaining lifetime risk. *J Natl Cancer Inst*, 107.
- QUANTE, A. S., WHITTEMORE, A. S., SHRIVER, T., STRAUCH, K. & TERRY, M. B. 2012. Breast cancer risk assessment across the risk continuum: genetic and nongenetic risk factors contributing to differential model performance. *Breast Cancer Res*, 14, R144.
- R DEVELOPMENT CORE TEAM 2012. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing.
- RINALDI, S., KEY, T. J., PEETERS, P. H., LAHMANN, P. H., LUKANOVA, A., DOSSUS, L., BIESSY, C., VINEIS, P., SACERDOTE, C., BERRINO, F., PANICO, S., TUMINO, R., PALLI, D., NAGEL, G., LINSEISEN, J., BOEING, H., RODDAM, A., BINGHAM, S., KHAW, K. T., CHLOPTIOS, J., TRICHOPOULOU, A., TRICHOPOULOS, D., TEHARD, B., CLAVEL-CHAPELON, F., GONZALEZ, C. A., LARRANAGA, N., BARRICARTE, A., QUIROS, J. R., CHIRLAQUE, M. D., MARTINEZ, C., MONNINKHOF, E., GROBBEE, D. E., BUENO-DE-MESQUITA, H. B., FERRARI, P., SLIMANI, N., RIBOLI, E. & KAAKS, R. 2006.

- Anthropometric measures, endogenous sex steroids and breast cancer risk in postmenopausal women: a study within the EPIC cohort. *Int J Cancer*, 118, 2832-9.
- RISCH, H. A., MCLAUGHLIN, J. R., COLE, D. E., ROSEN, B., BRADLEY, L., FAN, I., TANG, J., LI, S., ZHANG, S., SHAW, P. A. & NAROD, S. A. 2006. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*, 98, 1694-706.
- RITTE, R., LUKANOVA, A., BERRINO, F., DOSSUS, L., TJONNELAND, A., OLSEN, A., OVERVAD, T. F., OVERVAD, K., CLAVEL-CHAPELON, F., FOURNIER, A., FAGHERAZZI, G., ROHRMANN, S., TEUCHER, B., BOEING, H., ALEKSANDROVA, K., TRICHOPOULOU, A., LAGIOU, P., TRICHOPOULOS, D., PALLI, D., SIERI, S., PANICO, S., TUMINO, R., VINEIS, P., QUIROS, J. R., BUCKLAND, G., SANCHEZ, M. J., AMIANO, P., CHIRLAQUE, M. D., ARDANAZ, E., SUND, M., LENNER, P., BUENO-DE-MESQUITA, B., VAN GILS, C. H., PEETERS, P. H., KRUM-HANSEN, S., GRAM, I. T., LUND, E., KHAW, K. T., WAREHAM, N., ALLEN, N. E., KEY, T. J., ROMIEU, I., RINALDI, S., SIDDIQ, A., COX, D., RIBOLI, E. & KAAKS, R. 2012. Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study. *Breast Cancer Res*, 14, R76.
- ROSE, D. P., KOMNINO, D. & STEPHENSON, G. D. 2004. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev*, 5, 153-65.
- ROTHMAN, K. J. 2012. *Epidemiology - An Introduction*, New York, Oxford University Press.
- ROTHMAN, K. J., GREENLAND, S. & LASH, T. 2008. *Modern Epidemiology*, Philadelphia, USA, Lippincott Williams and Wilkins.
- ROWLAND, A. S., BAIRD, D. D., LONG, S., WEGIENKA, G., HARLOW, S. D., ALAVANJA, M. & SANDLER, D. P. 2002. Influence of medical conditions and lifestyle factors on the menstrual cycle. *Epidemiology*, 13, 668-74.
- SCHILDKRAUT, J. M., DEMARK-WAHNEFRIED, W., DEVOTO, E., HUGHES, C., LASETER, J. L. & NEWMAN, B. 1999. Environmental contaminants and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8, 179-83.
- SIEGEL, R., WARD, E., BRAWLEY, O. & JEMAL, A. 2011. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*, 61, 212-36.
- SING, T. S., O.; BEERENWINKEL, N.; LENGAUER, T. 2005. ROCR: visualizing classifier performance in R.
- SLATTERY, M. L., SWEENEY, C., EDWARDS, S., HERRICK, J., BAUMGARTNER, K., WOLFF, R., MURTAUGH, M., BAUMGARTNER, R., GIULIANO, A. & BYERS, T. 2007. Body size, weight change, fat distribution and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women. *Breast Cancer Res Treat*, 102, 85-101.
- SMITH, R. A., COKKINIDES, V., BROOKS, D., SASLOW, D., SHAH, M. & BRAWLEY, O. W. 2011. Cancer screening in the United States, 2011: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*, 61, 8-30.
- SPIEGELMAN, D., COLDITZ, G. A., HUNTER, D. & HERTZMARK, E. 1994. Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 86, 600-7.
- STAHLBOM, A. K., JOHANSSON, H., LILJEGREN, A., VON WACHENFELDT, A. & ARVER, B. 2012. Evaluation of the BOADICEA risk assessment model in women with a family history of breast cancer. *Fam Cancer*, 11, 33-40.
- STOLL, B. A. 2002. Upper abdominal obesity, insulin resistance and breast cancer risk. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26, 747-53.

- STUEDAL, A., MA, H., BERNSTEIN, L., PIKE, M. C. & URSIN, G. 2008. Does breast size modify the association between mammographic density and breast cancer risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17, 621-7.
- SUZUKI, R., RYLANDER-RUDQVIST, T., YE, W., SAJI, S. & WOLK, A. 2006. Body weight and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status among Swedish women: A prospective cohort study. *Int J Cancer*, 119, 1683-9.
- SWANSON, C. A., COATES, R. J., SCHOENBERG, J. B., MALONE, K. E., GAMMON, M. D., STANFORD, J. L., SHORR, I. J., POTISCHMAN, N. A. & BRINTON, L. A. 1996. Body size and breast cancer risk among women under age 45 years. *Am J Epidemiol*, 143, 698-706.
- SZYMCZAK, J., MILEWICZ, A., THIJSSSEN, J. H., BLANKENSTEIN, M. A. & DAROSZEWSKI, J. 1998. Concentration of sex steroids in adipose tissue after menopause. *Steroids*, 63, 319-21.
- TEHARD, B. & CLAVEL-CHAPELON, F. 2006. Several anthropometric measurements and breast cancer risk: results of the E3N cohort study. *Int J Obes (Lond)*, 30, 156-63.
- TRENTHAM-DIETZ, A., NEWCOMB, P. A., STORER, B. E., LONGNECKER, M. P., BARON, J., GREENBERG, E. R. & WILLETT, W. C. 1997. Body size and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol*, 145, 1011-9.
- TYRER, J., DUFFY, S. W. & CUZICK, J. 2004. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med*, 23, 1111-30.
- USPSTF 2009. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 151, 716-26, W-236.
- VAN DEN BRANDT, P. A., SPIEGELMAN, D., YAUN, S. S., ADAMI, H. O., BEESON, L., FOLSOM, A. R., FRASER, G., GOLDBOHN, R. A., GRAHAM, S., KUSHI, L., MARSHALL, J. R., MILLER, A. B., ROHAN, T., SMITH-WARNER, S. A., SPEIZER, F. E., WILLETT, W. C., WOLK, A. & HUNTER, D. J. 2000. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 152, 514-27.
- VERKASALO, P. K., THOMAS, H. V., APPLEBY, P. N., DAVEY, G. K. & KEY, T. J. 2001. Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre- and postmenopausal women (United Kingdom). *Cancer Causes Control*, 12, 47-59.
- WEIDERPASS, E., BRAATEN, T., MAGNUSSON, C., KUMLE, M., VAINIO, H., LUND, E. & ADAMI, H. O. 2004. A prospective study of body size in different periods of life and risk of premenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13, 1121-7.
- WELON, Z., SZKLARSKA, A., BIELICKI, T. & MALINA, R. M. 2002. Sex differences in the pattern of age-dependent increase in the BMI from 20-59 years. *Am J Hum Biol*, 14, 693-8.
- WHO 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894, i-xii, 1-253.
- WHO. 2013. *Obesity and overweight* [Online]. Unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> [Abgerufen am 15.09.2013].
- WOLFF, M. S. & ANDERSON, H. A. 1999. Correspondence re: J. M. Schildkraut et al., Environmental contaminants and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8, 951-2.
- XAVIER ROBIN, N. T., ALEXANDRE HAINARD, NATALIA, TIBERTI, F. L., JEAN-CHARLES SANCHEZ, & MÜLLER, M. 2011. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves.

8 Anhang

Unbenannt - IBIS Risk Evaluator

File Edit View Help

File Edit View Help

Personal factors

Woman's age: Menarche:

Nulliparous: Parous: Unknown:

Age First Child:

Hyperplasia (without atypia): Atypical hyperplasia: LCIS: Ovarian cancer:

Measurements

Metric: Imperial:

Height (m): Weight (kg):

Menopausal status: Premenopausal: Perimenopausal: Postmenopausal: No information:

Age at menopause:

HRT use

Length of use (years):

Never: 5 or more years ago: Less than 5 years ago: Current user:

Calculate Risk

View Family History

Ovarian: Bilateral: Ashkenazi inheritance:

Mother: Breast cancer: Age:

Sisters: Number: Ovarian: Bilateral: Breast cancer: Age:

Half Sisters

Affected cousins

Affected Nieces

Genetic Testing

Paternal Gran: Ovarian: Breast cancer: Age:

Maternal Gran: Ovarian: Breast cancer: Age:

Show start up screen

Paternal aunts: Number: Ovarian: Bilateral: Breast cancer: Age:

Maternal aunts: Number: Ovarian: Bilateral: Breast cancer: Age:

Daughters: Number: Ovarian: Bilateral: Breast cancer: Age:

Abbildung 19: IBIS Risk Evaluator.
(Cuzick, 2004)

Tabelle 19: Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien zu BMI und Brustkrebs

Autor, Jahr	Fallzahl, Land	BMI Einteilung	Adjustiert für	Ergebnis	Anmerkung
Kohortenstudien					
Weiderpass, Braaten et al. (2004)	99.717, Norwegen/Schweden	≥ 30 vs. <25 und ≥20	Alter, Parität, Alter bei erster Geburt, orale Kontrazeptiva, Alter bei Menarche, Familiengeschichte, Stillzeit, Studienzentrum	<u>Prämenopausal</u> RR 0,62 (CI 0,40-0,97)	<u>Studienteilnehmer:</u> Prämenopausale Frauen; Alter 34-49 Jahre; <u>Ausschluss:</u> Größe/Gewicht unbekannt
Suzuki, Rylander-Rudqvist et al. (2006)	51.823, Schweden	≥30 vs. <25 und ≥20	Alter, Körpergröße, Alter bei Menarche, Alter bei erster Lebendgeburt, Familiengeschichte Bildungsstand, orale Kontrazeptiva, Alter bei Menopause, HRT, Alkoholkonsum, benigne Brusterkrankungen, Parität	<u>Postmenopausal:</u> RR 1,12 (CI 0,99-1,27)	<u>Studienteilnehmer:</u> Postmenopausale Frauen; Alter ≤70 Jahre <u>Ausschluss:</u> Kreberkrankung (außer weißer Hautkrebs)
Tehard and Clavel-Chapelon (2006)	20.839, Frankreich	Oberstes vs. unterstes Quartil	Alter, Familiengeschichte, Alter bei Menarche, Alter bei erster Geburt, benigne Brusterkrankung, Alkoholkonsum, Bildungsniveau, Familienstand, körperliche Aktivität	<u>Prämenopausal</u> RR 0,61 (CI 0,42-0,89) <u>Postmenopausal:</u> RR 1,21 (CI 0,96-1,52)	<u>Studienteilnehmer:</u> Frauen; Alter 40-65 Jahre <u>Ausschluss:</u> Kreberkrankung (außer weißer Hautkrebs)

Autor, Jahr	Fallzahl, Land	BMI Einteilung	Adjustiert für	Ergebnis	Anmerkung
Palmer et al. (2007)	56.022, USA	≥35 vs. <25kg/m ²	Alter, Familiengeschichte, Alter bei Menarche, Alter bei erster Geburt, körperliche Aktivität, Bildung, ER/PR-Rezeptorstatus, BMI im Alter von 18 Jahren, HRT	<u>Prämenopausal</u> IRR 0,72 (CI 0,54-0,95) <u>Postmenopausal</u> IRR 0,99 (CI 0,72-1,36)	<u>Studienteilnehmer:</u> Frauen afroamerikanischer Herkunft; Alter 21-69 Jahre <u>Ausschluss:</u> Kreberkrankung, Schwangerschaft, BMI unbekannt
Fall-Kontroll-Studien					
Trentham-Dietz, Newcomb et al. (1997)	9.529, USA	Oberstes vs. unterstes Quintil	Alter, Familiengeschichte, Parität, Alter bei erster Lebendgeburt, Alter bei Menarche, Alkoholkonsum, Bildungsstand	<u>Prämenopausal</u> OR 0,87 (CI 0,70 – 1,08) <u>Postmenopausal</u> OR 1,41 (CI 1,25–1,60)	<u>Studienteilnehmer:</u> Frauen; Alter 20-75 Jahre <u>Ausschluss:</u> BMI unbekannt
Friedenreich, Courneya et al. (2002)	2.470, Kanada	Oberstes vs. unterstes Quartil	Alter, Familiengeschichte, Kalorienaufnahme, körperliche Aktivität, Bildungsstand, HRT, Rauchen, Alkoholkonsum, benigne Brusterkrankungen	<u>Prämenopausal</u> OR 0,69 (CI 0,47–1,02) <u>Postmenopausal</u> OR 0,99 (0,74-1,32)	<u>Studienteilnehmer:</u> Frauen; Alter ≥80 Jahre <u>Ausschluss:</u> Kreberkrankung, BMI unbekannt

Autor, Jahr	Fallzahl, Land	BMI Einteilung	Adjustiert für	Ergebnis	Anmerkung
Magnusson, Roddam et al. (2005)	3.108, Groß- britannien	≥25 vs. <22,5kg/m ²	Parität, Alter bei erster Geburt, Körpergröße, orale Kontrazeptiva, Alkoholkonsum, selbsteingeschätzte Körperstatur mit 10 Jahren, BMI mit 20 Jahren	<u>Prämenopausal</u> OR 0,96 (CI 0,80-1,14)	<u>Studienteilnehmer:</u> Prämenopausale Frauen kaukasischer Herkunft; Alter <55 Jahren <u>Ausschluss:</u> HRT, Krebserkrankung (außer weißer Hautkrebs), starke geistige Behinderung
Slattery, Sweeney et al. (2007)	4.850, USA	>30 vs. <25kg/m ²	Alter, ethnischer Hintergrund, Körpergröße, körperliche Aktivität, Kalorienzufuhr, Alkoholkonsum, Parität, Alter bei erster Geburt, Alter bei Menopause, HRT und Studienzentrum	<u>Prämenopausal:</u> <i>Kaukasische Herkunft:</i> OR 0,82 (CI 0,58-1,17) <i>Hispanische Herkunft:</i> OR 0,96 (CI 0,63-1,46)	<u>Studienteilnehmer:</u> Frauen kaukasischer und hispanischer Herkunft; Alter 25-79 Jahre <u>Ausschluss:</u> BMI unbekannt
				<u>Postmenopausal</u> <i>Kaukasische Herkunft:</i> OR 1,61 (CI 1,05-2,45) <i>Hispanische Herkunft:</i> OR 0,80 (CI 0,44-1,45)	

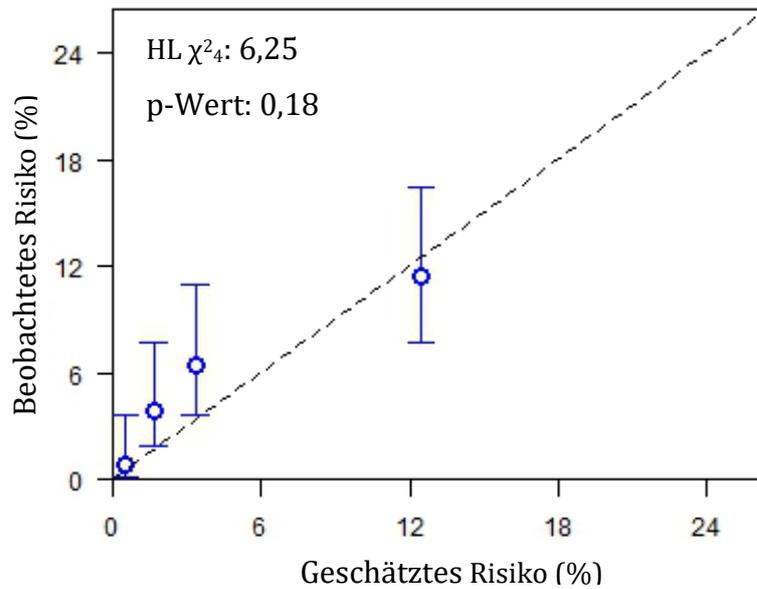


Abbildung 20: Hosmer-Lemeshow-Test – prämenopausale Frauen.

Vergleich des geschätzten Risikos im IBIS-Modell mit dem beobachteten 10-Jahres-Risiko bei den prämenopausalen Frauen (N=1183) mit Hosmer-Lemeshow-Test (HL χ^2_4) und zugehörigem p-Wert. Beim beobachteten Risiko sind jeweils 95%-Konfidenzintervalle angegeben (vertikale Balken).

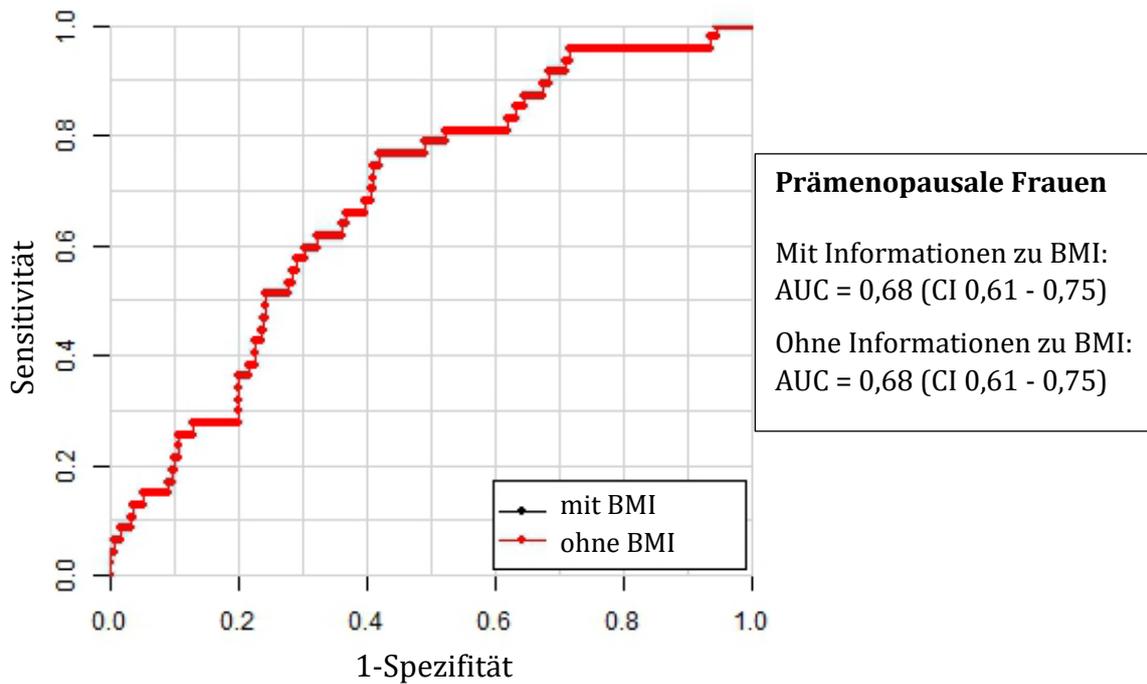


Abbildung 21: ROC-Kurven – prämenopausale Frauen.

„Receiver operating characteristic“ (ROC)-Kurven zur Darstellung des Anteils richtig positiv klassifizierter (Sensitivität) im Vergleich zu falsch positiv klassifizierten Frauen (1-Spezifität). Modell mit (schwarze Kurve) und ohne Informationen zu BMI (rote Kurve) im Vergleich. Für das vom IBIS-Modell vorhergesagte 10-Jahres-Risiko ist jeweils die „area under the curve“ (AUC) mit 95%-Konfidenzintervall (CI) angegeben. Frauen mit einer Beobachtungszeit unter 10 Jahren wurden ausgeschlossen (N=610).

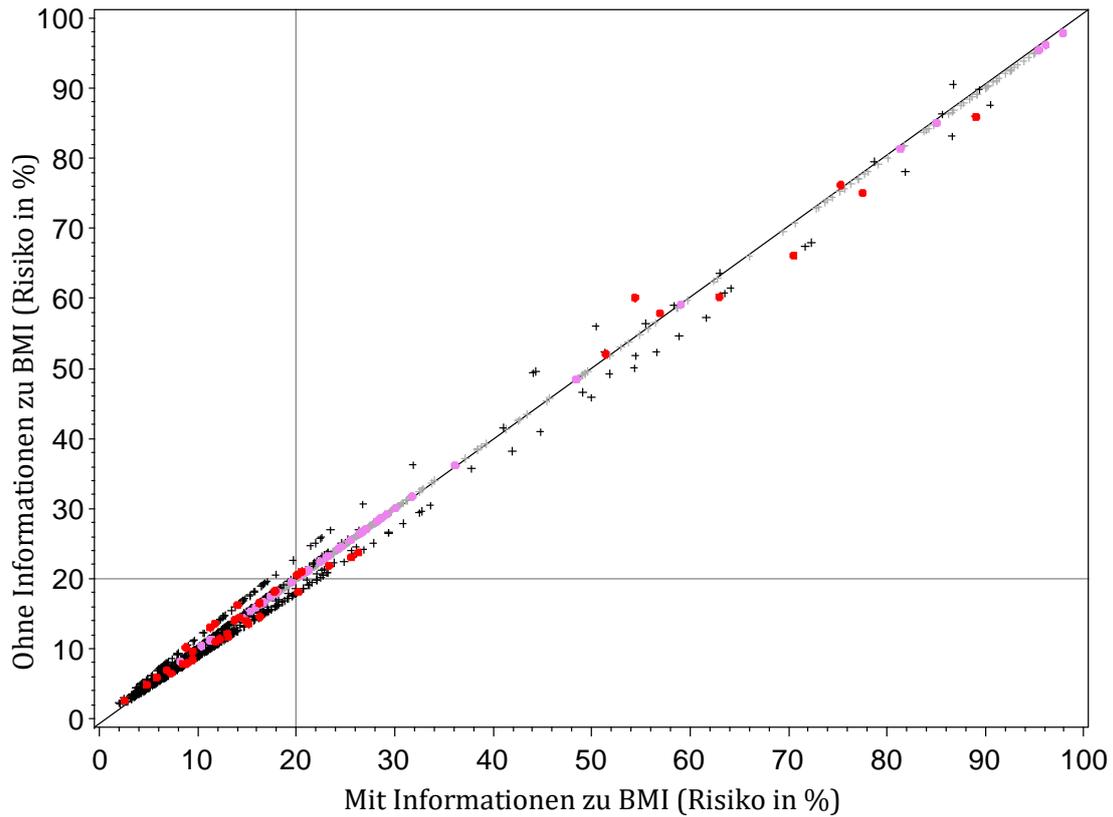


Abbildung 22: Über- und Unterschätzung des Risikos – Gesamtkohorte.

Streudiagramm zum Vergleich der erwarteten Lebenszeitriskien im IBIS-Modell mit und ohne Informationen zu BMI (N=1848). Unterteilung in gesunde Frauen (prämenopausal: graue Kreuze; postmenopausale: schwarze Kreuze) und an Brustkrebs erkrankte Frauen (prämenopausal: rosa Punkte; postmenopausal: rote Punkte). Die horizontale und vertikale Referenzgerade zeigen den in den USA gültigen Schwellenwert zum intensivierten Vorsorgeprogramm (verbleibendes Lebenszeitrisiko $\geq 20\%$) an. Die diagonale Risikoäquivalenz-Gerade zeigt Werte an, bei denen die vorhergesagten Risiken beider Modelle übereinstimmen.

9 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Doktorarbeit sind in die folgende Veröffentlichung und in den Tagungsbeitrag mit Poster eingegangen.

Veröffentlichung in referierter Fachzeitschrift

Quante, A. S., Herz, J., Whittemore, A. S., Fischer, C., Strauch, K. & Terry, M. B.

“Assessing absolute changes in breast cancer risk due to modifiable risk factors.”

Breast Cancer Res Treat, 152, 193-7, 2015.

Tagungsbeitrag

Herz, J., Quante, A.S., Strauch, K. & Terry, M. B.

“Breast Cancer Risk Assessment – which role should BMI play?”

Poster, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie, Leipzig,

24. – 27. September 2013.

10 Danksagung

Diese Arbeit entstand unter der Leitung von Herrn Professor Strauch am Institut für Genetische Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität und Helmholtz Zentrum München. Ich danke Herrn Professor Strauch ganz herzlich für die vielen wertvollen Ideen und Anregungen für die Arbeit sowie sein großes Engagement und seine Unterstützung bei diesem Projekt.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Quante für ihre hervorragende zuverlässige und kompetente Betreuung sowie die zahlreichen anregenden Diskussionen, die der Arbeit immer wieder neuen Schwung gegeben haben. Ohne ihre Unterstützung wäre es nicht möglich gewesen, das Projekt in dieser Form abzuschließen.

Ich danke Frau Professor Terry, Columbia University New York, für die Überlassung der Daten und den produktiven wissenschaftlichen Austausch zum Thema.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Genetische Epidemiologie am Helmholtz Zentrum München für die freundliche Aufnahme ins Team und die Hilfe bei meinen Fragen.

Besondere Unterstützung habe ich von meinen Freunden und meiner Familie erhalten. Ich danke Sebastian für seine unermüdliche Unterstützung und sein großes Verständnis durch alle Höhen und Tiefen dieser Arbeit. Mein Dank gilt auch meinem Bruder, der mir stets mit gutem Rat zur Seite stand. Ich danke meinen Eltern, die mich immerzu unterstützt haben und mir das Studium und so vieles mehr ermöglicht haben - ihnen möchte ich von ganzem Herzen diese Arbeit widmen.

Eidesstattliche Versicherung

Herz, Julia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Individualisierte Brustkrebsvorsorge
- die Rolle des BMI in Risikoprädiktionsmodellen**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand