

Aus dem Lehrstuhl für Epidemiologie der Universität Augsburg,
am Universitätsklinikum Augsburg

vormals Lehrstuhl für Epidemiologie der LMU München am UNIKA-T, Augsburg

Lehrstuhlinhaber: Prof. Dr. Jakob Linseisen

***Entwicklung von Krebsinzidenz und Survival in der Region
Augsburg und Untersuchung der Assoziation zwischen
membrangebundenen Fettsäuren und dem Risiko für das
kolorektale Karzinom***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Nina Grundmann

aus München

Jahr 2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Jakob Linseisen

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Eva Hoster

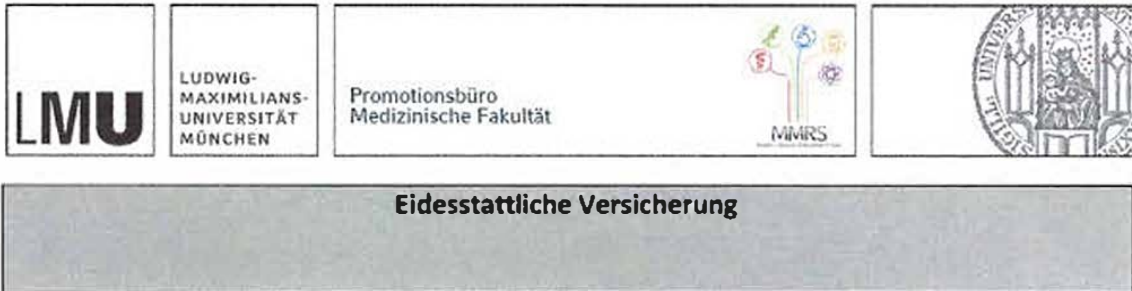
PD Dr. Steffen Ormanns

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2023

Affidavit



Grundmann, Nina

Name, Vorname

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

„Entwicklung von Krebsinzidenz und Survival in der Region Augsburg und Untersuchung der Assoziation zwischen membrangebundenen Fettsäuren und dem Risiko für das kolorektale Karzinom“

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.

München, den 30.06.2022

Ort, Datum

Nina Grundmann

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Affidavit.....	I
Inhaltsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Publikationsliste.....	IV
1 Individueller Autorenbeitrag	1
1.1 Beitrag zu Publikation I	1
1.2 Beitrag zu Publikation II	1
2 Einleitung.....	2
2.1 Public Health-Relevanz und Epidemiologie von Krebserkrankungen	2
2.2 Krebsregistrierung in Deutschland und Bayern	2
2.3 Analyse von Unterschieden im Krebsgeschehen auf Basis von Krebsregisterdaten - Stand der Forschung	4
2.4 Risikofaktoren für Krebserkrankungen	5
2.5 Analyse des Einflusses von Ernährungsfaktoren auf die Entwicklung von (kolorektalen) Karzinomen	8
2.6 Ziele der Dissertation	11
2.7 Beschreibung der Untersuchungen.....	12
2.7.1 Spezifikation Publikation I.....	12
2.7.2 Spezifikation Publikation II.....	13
3 Zusammenfassung	15
4 Abstract	17
5 Publikation I: Trends in cancer incidence and survival in the Augsburg study region – results from the Augsburg cancer registry.....	18
6 Publikation II: Red blood cell fatty acids and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).	31
7 Literaturverzeichnis.....	44
Anhang A: Publikation I	51
Anhang B: Publikation II	57
Danksagung	68

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
AA	Arachidonic acid (Arachidonsäure)
ALA	α -linolenic acid (α -Linolensäure)
BayKRegG	Bayerisches Krebsregistergesetz
BMI	Body-Mass-Index
BKRG	Bundeskrebsregisterdatengesetzes
C15:0	Pentadecansäure
C17:0	Heptadecansäure
CRC	Colorectal carcinoma (Kolorektales Karzinom)
CRP	C-reactive protein (C-reaktives Protein)
DCO	Death-certificate only
DHA	Docosahexaenoic acid (Docosahexaensäure)
DIMDI	Deutschen Institut für medizinische Dokumentation und Information
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
IL-6	Interleukin-6
HIV	Human immunodeficiency virus (Humanes Immundefizienz-Virus)
IACR	International Association of Cancer Registries
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ENCR	European Network of Cancer Registries
EPA	Eicosapentaenoic acid (Eicopentaensäure)
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
MV	Morphologically verified
PUFA	Polyunsaturated fatty acid (Mehrfach ungesättigte Fettsäure)
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
RKI	Robert-Koch-Institut
MUFA	Monounsaturated fatty acid (Einfach ungesättigte Fettsäure)
FA	Fatty acid (Fettsäure)
FFQ	Food-Frequency-Questionnaire (Ernährungshäufigkeitsfragebogen)
PGE2	Prostaglandin E2
PSU	Primary Site Unknown (als unbekannt oder ungenau klassifizierten Primärtumor)
PM	Particulate Matter (Feinstaub, Partikelmasse)
RBC	Red blood cell (Erythrozyt)
SFA	Saturated fatty acid (Gesättigte Fettsäure)
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
UICC	Union internationale contre le cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs)
UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZKFR	Zentralstelle für Krebsfrüherkennung und Krebsregistrierung

Publikationsliste

Übersicht der in die Dissertation eingehenden Publikationen:

1. Grundmann N, Meisinger C, Trepel M, Müller-Nordhorn J, Schenkirsch G, Linseisen J. Trends in cancer incidence and survival in the Augsburg study region—Results from the Augsburg cancer registry. *BMJ Open*. 2020 Aug 30;10(8), e036176.
2. Linseisen J, Grundmann N, Zoller D, Kühn T, Jansen EH, Chajès V, Fedirko V, Weiderpass E, Dahm CC, Overvad K, Tjønneland A, Boutron-Ruault M-C, Rothwell JA, Severi G, Kaaks R, Schulze MB, Aleksandrova K, Sieri S, Panico S, Tumino R, Masala G, De Marco L, Bueno-de-Mesquita B, Vermeulen R, Gram IT, Skeie G, Chirilaque M-D, Ardanaz E, Agudo A, Sánchez M-J, Amiano P, Wennberg M, Bodén S, Perez-Cornago A, Aglago EK, Gunter MJ, Jenab M, Heath AK, Nieters A. Red blood cell fatty acids and risk of colorectal cancer in the European Prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev*. 2021 May;30(5), 874-885.

1 Individueller Autorenbeitrag

Die Doktorandin hat folgende Beiträge zu den in der vorliegenden, kumulativen Dissertation enthaltenen Publikationen selbständig ausgeführt.

1.1 Beitrag zu Publikation I

Die Studie 1 wurde von der Doktorandin mit Unterstützung von Prof. Dr. Jakob Linseisen und Prof. Dr. Meisinger eigenständig geplant, analysiert und als Erstautorin publiziert. Die Doktorandin hat, in enger Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Jakob Linseisen und Prof. Dr. Meisinger, das Konzept der Studie entworfen. Dr. Gerhard Schenkirsch, Leiter des Tumorzentrums Augsburg/ Krebsregisters Schwaben, und Prof. Dr. Martin Trepel, Direktor des Interdisziplinären Cancer Centers, oblag die Verantwortung zur Freigabe und Bereitstellung der Daten. Die bevölkerungsbezogenen Daten wurden auf Grundlage öffentlich zugänglicher Tabellen des Bundes und des Landes Bayern von der Doktorandin selbst berechnet und zusammengestellt. Die Analyse der Daten anhand der Statistiksoftware SAS Version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina) erfolgte selbständig durch die Doktorandin. Bei der Interpretation der Ergebnisse wurde sie unterstützt durch Prof. Dr. Jakob Linseisen, Prof. Dr. Christa Meisinger und Prof. Dr. Jacqueline Müller-Nordhorn. Die Doktorandin war im Rahmen des Publikations- und Review-Prozesses die korrespondierende Autorin und hat die Kommunikation mit Editoren und Co-Autoren selbständig geführt. Die Überarbeitung des Manuskripts erfolgte durch die Doktorandin auf Basis der Kommentare aller Autoren. Alle Autoren befürworteten die finale Fassung des Manuskripts und stimmten der Publikation zu.

1.2 Beitrag zu Publikation II

Die Studie 2 wurde von Prof. Dr. Jakob Linseisen und Prof. Dr. Alexandra Nieters konzipiert und mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe finanziert. Die Daten entstanden im Rahmen eines Projektes in der EPIC-Studie, einer prospektiven, multizentrischen Studie, die zehn Europäische Länder umfasste. Die Laboranalysen wurden unter der Leitung von Dr. Eugène Jansen, Bilthoven, NL, durchgeführt. Die Auswertung der Daten anhand der Statistiksoftware SAS Version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina) erfolgte selbständig durch die Doktorandin. Ein erster Entwurf eines Manuskripts wurde von Prof. Dr. Jakob Linseisen vor längerer Zeit verfasst. Die Doktorandin hat eine umfassende Literatursuche durchgeführt und unter Einbeziehung der aktuellen Literatur ihre Studienergebnisse zusammen mit Herrn Prof. Linseisen interpretiert. Die Doktorandin hat auf dieser Basis ein vollständiges Manuskript erstellt. Auf Basis der Anmerkungen aller Koautoren hat sie die Überarbeitung des Manuskripts vorgenommen. Nach der Auswahl einer geeigneten internationalen Zeitschrift für die Publikation des Manuskripts hat die Doktorandin den gesamten Review-Prozess federführend betreut: Sie hat das Manuskript zur Publikation eingereicht, die Reviewer-Kommentare bearbeitet und die Kommunikation mit den Co-Autoren und Editoren übernommen. Alle Autoren befürworteten die letzte Fassung des Manuskripts und stimmten der Publikation zu.

2 Einleitung

2.1 Public Health-Relevanz und Epidemiologie von Krebserkrankungen

Krebs ist weltweit die zweithäufigste Todesursache. Nach Schätzungen der WHO wurden im Jahr 2020 19,3 Millionen Neuerkrankungen und 10 Mio. Todesfälle registriert [1]. In Deutschland ist Krebs seit über zwei Jahrzehnten die Ursache für rund ein Viertel (23,5%) der Gesamtmortalität mit unlängst 231.271 Todesfällen im Jahr 2020 [2, 3]. Für die betroffenen Patienten ist die Erkrankung mit erheblichen gesundheitlichen Konsequenzen und psychosozialen Belastungen verbunden, die auch Jahre nach Beendigung der primären Therapie weiterhin bestehen [3]. In Deutschland lebten 2017 insgesamt 4,65 Mio. Menschen, davon 2,10 Mio. Männer und 2,55 Mio. Frauen, mit einer Krebserkrankung oder hatten diese überwunden [3]. Durch Fortschritte in der Medizin ist die Anzahl dieser Cancer Survivors deutlich gestiegen [3]. Etwa die Hälfte der bösartigen Tumoren entfallen auf die Lokalisationen Brust, Prostata, Dickdarm und Lunge [4]. Die hohe Zahl an bösartigen Neubildungen ist teilweise auf den Anstieg der allgemeinen Lebenserwartung zurückzuführen, da ein fortgeschrittenes Lebensalter aufgrund der steigenden Wahrscheinlichkeit für spontane und irreversible Mutationen der DNA in den Körperzellen mit einem höheren Risiko für eine Krebserkrankung verbunden ist [4, 5]. Angesichts der demographischen Entwicklung ist mit einer deutlichen Zunahme der Prävalenz von Krebserkrankungen zu rechnen [3], die mit einem wachsenden Bedarf in der Versorgung einhergeht. Diese Entwicklung stellt auch die Gesundheitspolitik in Deutschland vor große Herausforderungen [5, 6].

Neben den Verbesserungen im Bereich der Versorgung rückt dies auch Themen der Prävention stärker in den Vordergrund. Durch Screening-Maßnahmen können Tumore bereits in frühem Stadium erkannt und meist mit besseren Heilungschancen therapiert werden als fortgeschrittene Tumore. Zu den erfolgreichen Beispielen gehören die organisierte Mammographie und das Dickdarmkrebs-Screening [5]. Durch Veränderungen des Lebensstils (Einschränkung des Rauchens bzw. Rauchstop, Senkung des Alkoholkonsums, gesundheitsförderliche Ernährung, Körperliche Aktivität, Einhalten eines gesunden Körpergewichts bzw. Reduzierung von Adipositas) kann die Inzidenz von einigen häufigen Tumorerkrankungen beträchtlich gesenkt werden [7]. Zur Erforschung dieser Faktoren ist eine zuverlässige und kontinuierlich fortlaufende Datengrundlage unerlässlich.

Krebsregister bieten eine wertvolle Grundlage für die Beschreibung des Krebsgeschehens in der Bevölkerung [8]. Sie erlauben Aussagen zu zeitlichen Trends der Inzidenzen aller Formen von Krebserkrankungen und ermöglichen die Analyse von regionalen Unterschieden [8]. Sie schaffen die Voraussetzungen für die Evaluation von Programmen der Krebsfrüherkennung und -prävention [8]. Zusätzlich kann die Nutzung von Krebsregisterdaten zur Bewertung der Therapieverläufe einen wertvollen Beitrag zur Qualitätssicherung in der Versorgung leisten [4, 8, 9].

2.2 Krebsregistrierung in Deutschland und Bayern

Aufgrund ihrer unterschiedlichen bzw. unterschiedlich weit zurückreichenden Entwicklung und der uneinheitlichen Rechtsgrundlagen waren epidemiologische und klinische Krebsregister lange Zeit sehr unterschiedlich strukturiert [10, 11]. Eine flächendeckende epidemiologische Krebsregistrierung wurde seit 2006 sukzessive in allen Bundesländern gesetzlich implementiert

und mit der Einführung des Bundeskrebsregisterdatengesetzes (BKRG), Art. 5 [11, 12] in 2009 auf Bundesebene fundiert. Mit dem Ziel, in allen Ländern zusätzlich zu der epidemiologischen verpflichtend ebenfalls eine klinische Krebsregistrierung aufzubauen, wurde 2013 das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) [13] verabschiedet [4]. Damit sollten einheitliche Voraussetzungen für die Erfassung des gesamten Verlaufs der Behandlung von Krebspatienten sowie der Ergebnisqualität geschaffen werden. Diese Gesetze bilden zusammen die Grundlage für länderübergreifende populationsbasierte Analysen von Krebsregisterdaten und für den Aufbau einer bundesweit einheitlichen klinischen Krebsregistrierung [5]. Die neu entstandenen Möglichkeiten zur Krebsregistrierung und zur engeren Kooperation zwischen epidemiologischer und klinischer Registrierung sind auch die Konsequenz von entscheidenden Veränderungen in der onkologischen Versorgung [10]. Zu diesen gehören die zunehmende Erstellung und Umsetzung evidenzbasierter Leitlinien und die Etablierung von zertifizierten Krebszentren durch die Deutsche Krebsgesellschaft und die Deutsche Krebshilfe [10].

Eine in ganz Bayern flächendeckende Erfassung aller bösartigen Neubildungen und ihrer Frühformen wird seit 2002 praktiziert [14]. Das neue Bayerische Krebsregistergesetz (BayKRegG) [15], das am 1.4.2017 in Kraft trat, setzt das auf Bundesebene erlassene Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) in Landesrecht um. Mit Inkrafttreten des BayKRegG wurde das zuvor geltende Melderecht in eine Meldepflicht umgewandelt. Die Meldepflicht besteht für alle Einrichtungen der medizinischen Versorgung, wie Krankenhäuser, niedergelassene Ärzte und Zahnärzte sowie Labore, die Leistungen hinsichtlich der Diagnose, Therapie und Nachsorge von Krebserkrankungen erbringen [15, 16]. Gemeldet werden alle Formen von bösartigen Neubildungen einschließlich ihrer Frühstadien, sowie bestimmte Neoplasien unsicheren oder unbekanntem Verhaltens und gutartige Neubildungen des zentralen Nervensystems [15]. Meldepflichtig sind die erstmalige gesicherte Diagnose einer Krebserkrankung, der zugehörige histologische, zytologische oder laborchemische Befund, die Art sowie der Zeitpunkt des Beginns und des Abschlusses einer therapeutischen Maßnahme, das Auftreten von Rezidiven, Metastasen und Zweittumoren und weiteren Änderungen im Krankheitsverlauf und, im Fall des Todes des Krebspatienten, das Sterbedatum [15]. Für die Berechnung der Überlebenszeiten ist es erforderlich, den Stand der Informationen über den Vitalstatus der Patienten möglichst aktuell zu halten. Dies erfolgt durch den regelmäßigen Abgleich der gemeldeten Patientendaten mit den Todesbescheinigungen, die dem Krebsregister (Vertrauensstelle) von den Gesundheitsämtern bereitgestellt werden [15]. DCO-Fälle (Death Certificate Only), d.h. Fälle von Tumorpatienten, die dem Krebsregister nur durch die Todesbescheinigung bekannt sind, werden als inzidente Fälle des jeweiligen Sterbejahres behandelt und fließen als solche in die Registrierung ein [10].

In Bayern erfolgt die Meldung an das zuständige Regionalzentrum, wobei sich die Zuständigkeit nach dem Sitz der meldenden Einrichtung definiert. Die Zentralstelle für Krebsfrüherkennung und Krebsregistrierung (ZKFR) erhält ausschließlich pseudonymisierte Daten, die diese dauerhaft für Forschungszwecke und die bayernweite Berichterstattung speichert und einmal im Jahr an das Robert Koch-Institut (RKI) weiterleitet. Dort werden die Daten aller bevölkerungsbezogenen Krebsregister aus ganz Deutschland zusammengefasst und für eine bundesweite Analyse genutzt. Weiterhin werden klinische und therapiebezogene Daten, ausschließlich in anonymisierter Form, an auf europäischer und internationaler Ebene agierende Vereinigungen von Krebsregistern, wie das European Network of Cancer Registries (ENCR) und die International Association of Cancer Registries (IACR) übermittelt [14].

Für die Beurteilung der Qualität von Krebsregisterdaten werden verschiedene Validitätsindikatoren herangezogen: Die DCO-Rate (Death Certificate Only) beschreibt den Anteil der Fälle, deren Diagnose ausschließlich auf der ausgestellten Todesbescheinigung basiert und sollte die 5%-Marke möglichst nicht überschreiten [14]. Die MV-Rate (Morphologically Verified) beschreibt den Anteil der Malignome, der auf einer histologisch oder zytologisch gesicherten Diagnose basiert und sollte über 90% liegen [14]. Der PSU-Anteil (Primary Site Unknown) bezeichnet den Anteil der Fälle mit als unbekannt oder ungenau klassifiziertem Primärtumor und sollte unter 5% betragen [14]. Die Vollzähligkeit ist von entscheidender Relevanz für die wissenschaftliche Aussagekraft von Krebsregister-basierten Daten; dieser Indikator ergibt sich aus dem Quotienten von registrierten und erwarteten Fällen von Krebsneuerkrankungen [14]. Ein Erfassungsgrad von mindestens 90% aller inzidenten Krebserkrankungen ist die Voraussetzung für das Treffen valider Aussagen zur zeitlichen Entwicklung von Krebserkrankungen in der jeweiligen Registerpopulation [4, 10]. Diese Indikatoren sind bei der Durchführung und Interpretation von Studien zu beachten, die auf Krebsregisterdaten basieren.

2.3 Analyse von Unterschieden im Krebsgeschehen auf Basis von Krebsregisterdaten - Stand der Forschung

Populationsbasierte Krebsregistrierung erlaubt die Beurteilung regionaler Unterschiede der Krebslast. Für aussagekräftige Ergebnisse ist eine Behandlung der Daten nach standardisierten Verfahren sowie eine einheitliche Berichterstattung notwendig [9]. Vergleichende regionale Studien für Deutschland gibt es bislang nur wenige. Diese fokussieren im Vergleich unterschiedliche Ebenen: die Ebene der Bundesländer im Vergleich miteinander und zum Bundesdurchschnitt [17], östliche versus westliche Bundesländer [18], ländliche versus städtisch geprägte Räume innerhalb Deutschlands [19] und unter Hinzunahme des Stadtumlandes in Bayern [20], einzelne Bundesländer [21, 22] und schließlich ganz Deutschland, auf Gemeindeebene nach der sozioökonomischen Deprivation [23, 24]. Einige Studien beziehen sich auf ganz Deutschland, jedoch nur auf ein Organsystem [24-30]. Letztere dienen häufig der Evaluation von Screening-Maßnahmen [26, 28] oder der Beschreibung von Veränderungen in der Häufung bestimmter Tumorarten, z.B. infolge von neuen gesetzlichen Rahmenbedingungen und Verhaltensweisen [25]. Für Lungenkrebs war in Deutschland zuletzt (2003-2012) ein Rückgang der altersstandardisierten Inzidenz bei Männern zu verzeichnen, während diese bei Frauen angestiegen ist, hauptsächlich getragen von einem Anwachsen der Adenokarzinome [25].

Abweichungen in den Inzidenzraten von Krebserkrankungen können auf genetische Faktoren, Umwelteinflüsse und Unterschiede im Lebensstil zurückgeführt werden. Die beiden letztgenannten Kriterien sind zum Teil modifizierbar. Sie werden dazu stark und in vielerlei Hinsicht von sozioökonomischen Faktoren beeinflusst. So wird die sozioökonomische regionale Deprivation als maßgeblich für die differierenden Inzidenzraten der Studien von Radespiel-Tröger et al. und Geiss und Meyer angesehen, da sie verbunden ist mit Faktoren der Wohngegend und Luftqualität, z.B. der Feinstaubexposition, und dem Lebensstil, der sich u.a. in unterschiedlichem Tabak- und Alkoholkonsum auswirkt [17, 20]. Basierend auf den Inzidenzdaten der Jahre 2003-2012 wurde in einer Arbeit von Radespiel-Tröger et al. für Bayern der Zusammenhang von Wohngebiet und dem Risiko, an Krebs zu erkranken für alle häufigen Lokalisationen untersucht [20]. Im Vergleich zu den Gebieten der Stadtzentren ergab sich für ländliche Gebiete sowie das dicht-besiedelte Umland der Stadtzentren ein signifikant geringeres Krebsrisiko für die Lunge, die Harnblase, das maligne Melanom der Haut, die Leber, das Weichteil- und Bindegewebe und Non-Hodgkin Lymphome bei beiden Geschlechtern, dem Oropharynx und dem Ovar bei Frauen und dem Mesotheliom sowie

sonstiger Lokalisationen der ableitenden Harnwege bei Männern [20]. Geiss und Meyer untersuchten auf Ebene der Bundesländer in Deutschland regionale Unterschiede häufiger Krebserkrankungen in Inzidenz, Mortalität und Survival auf der Basis von Krebsregisterdaten für das Jahr 2011. Krebsinzidenz und -mortalität zeigten große regionale Unterschiede, die sich je nach Geschlecht und Lokalisation unterschieden, während für das Überleben nach Krebserkrankung keine übermäßigen Abweichungen beobachtet werden konnten [17]. Die stärkste Abweichung bezüglich der Inzidenz zeigte sich für die Gesamtheit der Krebserkrankungen sowie für Karzinome der Lunge bei beiden Geschlechtern und für Brustkrebs bei Frauen [17]. Höhere Raten im Vergleich zum Bundesdurchschnitt wurden in Nordrhein-Westfalen gefunden, niedrigere dagegen in Baden-Württemberg und Bayern und für Frauen in den ostdeutschen Bundesländern [17]. Sozioökonomische regionale Deprivation kann auch in Form einer selteneren Teilnahme an Vorsorge- und Screening-Untersuchungen, und Barrieren im Zugang zum Gesundheitssystem zum Tragen kommen, die Auswirkungen auf die Überlebenszeit haben [17]. Jansen et al. zeigten einen inversen Zusammenhang zwischen Überlebensraten und sozioökonomischer regionaler Deprivation, der auch nach Adjustierung auf das Stadium bestehen blieb und am deutlichsten in den ersten drei Monaten nach der Stellung der Diagnose ausfiel [23]. Anhand von Daten aus drei populationsbasierten klinischen Krebsregistern (2000–2015) verschiedener Bundesländer wurde der Zusammenhang von Gesamtüberleben bei Darmkrebs und der gemeindebasierten sozioökonomischen Deprivation im Hinblick auf Faktoren des Patienten, Eigenschaften des Tumors und der Art der Behandlung untersucht [24]. Es zeigte sich in der am stärksten von Deprivation betroffenen Gruppe im Vergleich zu der am wenigsten betroffenen ein deutlich geringeres Gesamtüberleben, wobei die Unterschiede für die Gruppe der jüngeren Patienten, bei Karzinomen des Rektums, im Tumor Stadium I, für die in der jüngsten Analyse-Periode diagnostizierten Fälle und für die Patienten mit längerer Nachverfolgungszeit stärker ausfielen [24]. Der Unterschied bestand weiter nach Adjustierung auf Stadium, erfolgtem chirurgischem Eingriff und Teilnahme am Koloskopie-Screening und auch bei Ausschluss der nicht gemäß geltender Leitlinien behandelten Patienten [24]. Unterschiede in den Überlebensraten einer Krebserkrankung können als ein Indikator für eine frühe Entdeckung des Tumors sowie die Qualität der Versorgung interpretiert werden. In einem Vergleich von städtischen und ländlichen Gegenden (11 Bundesländer, 1997-2006) zeigte sich insbesondere bei älteren Patienten ein höheres relatives Überleben bei in Städten lebenden Frauen mit Brustkrebs und Männern mit malignem Melanom [19]. Versorgungslücken konnten in dieser Studie jedoch nicht festgestellt werden. Regionale Analysen bilden somit ein wichtiges Instrument zur Evaluation des Krebsaufkommens und der Versorgungsqualität und können zur zielgerechten Planung im Gesundheitswesen herangezogen werden.

2.4 Risikofaktoren für Krebserkrankungen

Die Entstehung einer Krebserkrankung ist ein mehrstufiger Prozess, der auf eine Interaktion vieler verschiedener Faktoren zurückzuführen ist. Genetische Faktoren, Umwelteinflüsse, (inklusive kanzerogener Substanzen, Infektionen oder Medikamente) und Faktoren des Lebensstils können das Erkrankungsrisiko beeinflussen (Abb.1) [31]. Letztgenannte sind modifizierbar und stehen damit im Fokus der Prävention.

Schätzungen zufolge waren 2018 in Deutschland rund 7% der inzidenten Fälle von Krebserkrankungen der 35- bis 84-jährigen Bevölkerung dem Übergewicht und rund 6% einer zu geringen körperlichen Aktivität zuzurechnen [32]. Mit steigendem BMI erhöht sich das Risiko an Krebs zu erkranken [33]. Als Übergewicht ist bei Erwachsenen ein BMI ab 25 kg/m^2 , als Adipositas

ein BMI ab 30 definiert [34]. Adipositas ist ein Hauptrisikofaktor für postmenopausalen Brustkrebs bei Frauen, Darmkrebs [35] und Endometriumkarzinom, Nieren- und Leberkrebs [32]. Aber auch für andere Entitäten besteht bei Menschen mit Adipositas im Vergleich zu Normalgewichtigen ein höheres Risiko [32, 36]. Eine Reduktion des Körpergewichts bei übergewichtigen bzw. adipösen Menschen um 5% bzw. 10% könnte hingegen den Anteil der Krebsneuerkrankungen um 1,2% bzw. 2,4% senken [37]. Die biologischen Mechanismen, die zur Entstehung von Krebs beitragen, haben ihren Ursprung in den erhöhten Östrogen- und Leptinspiegeln, der Hyperinsulinämie und chronischen Entzündungen. Bei Frauen nach der Menopause werden Östrogene insbesondere aus Sexualhormon-Vorstufen im Fettgewebe synthetisiert, deren übermäßige Ausschüttung zu einem unkontrollierten Zellwachstum in Brust und Endometrium führen kann [38]. Der erhöhte Insulinspiegel und die gleichzeitige Abnahme der Transportproteine, die den Insulin-like growth factor binden, lässt die frei verfügbaren Wachstumsfaktoren ansteigen [38]. Durch den hohen Spiegel an freien Fettsäuren werden die Tumorzellen zusätzlich mit Energie versorgt [38]. Die Zellen des Fettgewebes setzen die als Gegenspieler wirkenden Adipokine Leptin und Adiponektin frei. Leptin regt durch die Aktivierung der das Zellwachstum fördernden Signalwege die Proliferation von Tumorzellen an, während Adiponektin die Insulinsensitivität steigert und dadurch einen wachstumshemmenden Effekt auf Tumorzellen ausübt [39]. Menschen mit Adipositas schütten vermehrt Leptin aber in geringerem Maße Adiponektin aus [40, 41]. Chronische Entzündungsprozesse steigern das Entartungsrisiko von Zellen. Das viszerale Fettgewebe ist aktiv in metabolische Prozesse eingebunden und produziert verschiedene proinflammatorische Zytokine, wie den Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) und das Interleukin-6 (IL-6), die weitere Entzündungsketten aktivieren können [40, 41]. IL-6 führt in der Leber zur Bildung des C-reaktiven Proteins (CRP), einem Akute-Phase-Protein und unspezifischem Entzündungsmarker [39]. Erhöhte Werte von Entzündungsmarkern sind mit einem erhöhten Risiko für Tumorerkrankungen assoziiert [42]. Eine Umstellung der Ernährung kann das Krebsrisiko über die Verringerung des Fettgewebes, die Regulierung des Insulinspiegels, den Rückgang an chronischen Entzündungsprozessen und die Reduktion an überschüssigen zirkulierenden Geschlechts- und Wachstumshormonen senken [43].

Geringe körperliche Aktivität ist ein Risikofaktor für das Auftreten von Karzinomen des Endometriums, der Nieren und der Lunge sowie für die Entwicklung von Tumoren in Magen, Darm, Pankreas, Brust und Harnblase [32, 44]. Ein aktuelles Review zeigte eine relative Risikoreduktion durch körperliche Aktivität im Rahmen von 10 bis 20% sowie Hinweise auf eine durch regelmäßige Bewegung verringerte krebisbedingte Mortalität für Patienten mit Brust- oder Darmkrebs [45]. Eine starke Evidenz besteht insbesondere für den protektiven Effekt von körperlicher Aktivität auf das Risiko für Karzinome des Kolons [46]. Zusätzlich zur geringen körperlichen Aktivität wirkt sich eine überwiegend sitzende Tätigkeit risikoe erhöhend auf verschiedene Krebserkrankungen aus [44, 47]. Die durch Training hervorgerufenen Effekte auf die Insulinsensitivität bestehen unabhängig von den Veränderungen des BMI [48]. Insulinresistenz ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Karzinome von Brust, Darm, Pankreas, Prostata und Endometrium. Insulin bewirkt im Körper u.a. die Stimulation der Zellproliferation, die Hemmung der Apoptose und die Regulation des Geschlechtshormonmetabolismus [49]. Regelmäßige Bewegung kann die Insulinsensitivität verbessern. Der protektive Effekt von körperlicher Aktivität kann auch über die Senkung der Blutspiegel von Geschlechtshormonen, insbesondere Östrogen, vermittelt werden [39]. Weiterhin zeichnet sich eine Assoziation von körperlicher Aktivität und Immunfunktion, oxidativem Stress und DNA-Reparaturmechanismen ab [39].

Rund 2% der inzidenten Krebsfälle der 35- bis 84-jährigen Bevölkerung von 2018 in Deutschland können auf einem hohen Alkoholkonsum zurückgeführt werden [50]. Einen Schwellenwert für

unbedenklichen Alkoholkonsum gibt es nicht [51, 52]. Zwischen der konsumierten Menge an Alkohol und dem Auftreten einer Krebserkrankung besteht eine deutliche Dosis-Wirkungsbeziehung [53]. Mit steigendem Alkoholkonsum erhöht sich das Krebsrisiko für die Entitäten Lippe und Mundhöhle, Pharynx (ohne Nasopharynx), Larynx, Oesophagus (Plattenepithelkarzinom), Leber, Kolon, Rektum und der weiblichen Brust (postmenopausal) sowie wahrscheinlich auch des Magens und der Brust (prämenopausal) und möglicherweise für das maligne Melanom, Karzinome des Pankreas und der Prostata [50, 54, 55]. Ein hoher Alkoholkonsum steigert das Risiko für das Versterben an einer alkoholassoziierten Krebserkrankung um das Zweifache [56]. Das alkoholbedingt erhöhte Krebsrisiko ist hauptsächlich auf die Wirkung von Acetaldehyd zurückzuführen, ein beim Abbau von Ethanol entstehendes Stoffwechselprodukt mit kanzerogener Wirkung [53, 57].

In Deutschland waren 2018 ca. 19% der inzidenten Fälle an Krebserkrankungen der 35- bis 84-jährigen Bevölkerung durch Tabakrauchen bedingt [50]. Rauchen erhöht nachweislich das Risiko für Karzinome von Lunge, Darm, Blase, Niere, Oropharynx, Magen, Pankreas, Leber, Oesophagus, Kehlkopf, Cervix und für die myeloische Leukämie [50]. Das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken ist für Raucher im Vergleich zu Menschen, die nie geraucht haben, um mindestens das 20-fache erhöht, für andere Arten von Krebserkrankungen liegt es etwa zweimal so hoch [50]. Das Risiko nimmt mit steigendem Zigarettenkonsum weiter zu [50, 58]. Allein der Konsum von 40 Zigaretten am Tag erhöht das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom (CRC) zu erkranken um ca. 40 % und verdoppelt annähernd das Risiko für einen durch CRC bedingten Tod. Rund 89% aller Fälle von Lungenkrebs bei Männern und 83% bei Frauen waren mit dem Rauchen von Tabak assoziiert [50]. Ebenso ist bei Menschen, die durch Passivrauchen dem Tabakrauch ausgesetzt sind, das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken um 20 (bei Frauen) bis 30 Prozent (bei Männern) erhöht [59]. Tabakrauch enthält eine Reihe karzinogener Substanzen; ein Schwellenwert für einen unbedenklichen Konsum existiert nicht [60]. Diese Substanzen können das Erbgut schädigen und zu Mutationen führen, was der in Folge die unkontrollierte Zellteilung auslöst. Weiterhin steigert Nikotin die Angiogeneese, wodurch die Versorgung des Tumors mit Nährstoffen zusätzlich gefördert wird [61].

Für rund 4% aller inzidenten Krebsfälle in Deutschland im Jahr 2018 waren Infektionen verantwortlich, hervorgerufen insbesondere durch *Helicobacter pylori* und das humane Papillomavirus sowie ferner Hepatitis B und C, HIV und das humane Herpesvirus 8 [62]. Aufgrund des hohen Anteils an Zervixkarzinomen hatten Frauen hier mit 4,9% aller inzidenten Fälle die größere Krebslast zu tragen, bei Männern betrug diese 3,2% [62]. Vermeidbar sind diese durch Infektionsprävention und Impfung [62]. 1,2% aller inzidenten Krebsfälle werden auf bestimmte Umweltfaktoren zurückgeführt [62]. Zu diesen zählen u.a. die Radonbelastung in Innenräumen, die Feinstaubbelastung (PM10), die UV-Exposition und das Passivrauchen. Diese Umweltfaktoren erhöhen das Risiko für Karzinome der Lunge oder für das maligne Melanom der Haut und eine Risikoreduktion ist erreichbar durch Vermeidung oder Verringerung der Exposition, wie z.B. die Abgas- Emissions-Kontrolle zur Verbesserung der Luftqualität [62].

Hormonbedingt wirken sich auch Faktoren, die mit Fertilität und Reproduktion assoziiert sind, auf das Risiko aus, an einem Brust-, Ovarial- oder Uteruskarzinom zu erkranken. Dazu zählen insbesondere die Anzahl an Geburten, die Stilldauer und der Einsatz von Hormonersatztherapien [4]. Diese sind jedoch nur bedingt modifizierbar.

Insgesamt gelten damit rund ein Drittel der inzidenten Krebsfälle durch einen gesundheitsbewussten bzw. gesundheitsförderlichen Lebensstil als vermeidbar [62]. Dabei spielt

neben den genannten Faktoren auch die Ernährung eine maßgebliche Rolle. Dieser Aspekt wird im nächsten Kapitel näher erläutert.

2.5 Analyse des Einflusses von Ernährungsfaktoren auf die Entwicklung von (kolorektalen) Karzinomen

Eng verknüpft mit einigen der genannten Risikofaktoren ist der Einfluss durch die Ernährung, die das Krebsrisiko direkt und indirekt beeinflusst [31]. Die WHO geht davon aus, dass 30 bis 40% aller inzidenten Krebsfälle in den westlichen Industrienationen auf schlechte Ernährungsgewohnheiten und mangelnde Bewegung zurückzuführen sind [31]. Eine Berechnung für Deutschland weist aus, dass 2018 geschätzte 3% der inzidenten Krebsfälle der 35- bis 84-Jährigen auf eine zu geringe Zufuhr von Ballaststoffen in der Ernährung zurückzuführen waren, 2% auf einen zu geringen Konsum von Obst und Gemüse, 2% bzw. 0,4% auf einen zu hohen Konsum an verarbeitetem bzw. rotem Fleisch und 0,3% auf einen zu hohen Salzkonsum [32]. Eine gesunde Ernährung kann einen wichtigen Beitrag zur Prävention von Krebserkrankungen leisten. Dies erfolgt u.a. durch eine Verringerung von chronischen Entzündungsprozessen im Körper, gesteigerten antioxidativen Funktionen, leistungsfähigen DNA-Reparaturmechanismen und einer Regulation des Östrogenstoffwechsels [43].

Ernährungsfaktoren wirken sich am stärksten auf die Entstehung von kolorektalen Karzinomen (CRC) aus [32]. Es gilt als gesichert, dass der Konsum von rotem und verarbeitetem Fleisch und ein hoher Alkoholkonsum (>30 g/Tag) das Risiko erhöhen, an CRC zu erkranken, während der Konsum an Vollkornprodukten, ballaststoffhaltigen Lebensmitteln, Milchprodukten und eine Supplementierung von Calcium (>200 mg/Tag) als wahrscheinlich protektiv angesehen werden [63]. Zudem gibt es Hinweise, dass auch der geringe Konsum von Obst und nicht-stärkehaltigem Gemüse (jeweils <100 g/Tag) risikoerhöhend wirkt, während der Konsum von Fisch protektiv zu wirken scheint. Für den Einfluss der Fettsäurezusammensetzung der Nahrung liegt bislang unzureichende Evidenz vor [63], es gibt aber Hinweise darauf, dass sich die Qualität der Nahrungsfettsäuren auf das CRC-Risiko auswirkt [64, 65]. Von besonderem Interesse sind dabei die langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA), insbesondere die n-3 und n-6 PUFA [66-69].

Die Datengrundlage für Studien zur Risikoabschätzung einzelner Nahrungsfaktoren bilden häufig Fragebögen zu den üblichen (längerfristigen) Ernährungsgewohnheiten (Food-Frequency-Questionnaires, FFQ). Die darin geleisteten Angaben fallen jedoch oft nicht exakt genug aus. Die Möglichkeit von Messfehlern erschwert eindeutige Aussagen und folglich die Interpretation der Ergebnisse. Eine Alternative bietet die Verwendung von Biomarkern, die objektiv messbar sind und sich gut für eine statistische Analyse eignen [70-72]. Fettsäuren sind im Körper in verschiedenen Geweben gespeichert, die als Analysemedium für Biomarker herangezogen werden können. Die Zusammensetzung der Fettsäuren im Fettgewebe reflektiert am besten die Ernährungsgewohnheiten eines Menschen, da sie diese über mehrere Jahre abbildet. Die Gewinnung der Proben ist invasiv und bedeutet für große Kohortenstudien einen zu hohen Aufwand. Wesentlich einfacher ist die Gewinnung von Blut und die Bestimmung von Fettsäuren in Plasma-Phospholipiden oder -Cholesterolestern, die die kurzfristige Aufnahme der Fettsäuren durch die Nahrung im Zeitrahmen von einigen Tagen bis hin zu wenigen Wochen wiedergeben. Dagegen können die in der Erythrozytenmembran enthaltenen Fettsäuren aufgrund ihrer mittleren Lebensdauer von ca. 120 Tagen die mittelfristige Fettsäureaufnahme über die Nahrung reflektieren [72, 73]. Signifikante Korrelationen zwischen der Aufnahme von Fettsäuren über die

Nahrung (aus FFQ ermittelt) und ihrem Anteil in der Erythrozytenmembran zeigten sich für langkettige PUFA, insbesondere für in Fischöl enthaltene Fettsäuren (Eicopentaensäure (EPA), Docosahexaensäure (DHA)), ungeradzahlige Fettsäuren als Marker für die Aufnahme von Fettsäuren aus Milchprodukten (Pentadecansäure, Heptadecansäure), und Transfettsäuren [74-76]. Weiterhin gehören Palmitinsäure, Ölsäure und Arachidonsäure (AA) zu den Fettsäuren, für die erwiesen ist, dass ihre Aufnahme durch die Nahrung ihren Anteil in der Erythrozytenmembran direkt moduliert [77]. Bislang gibt es nur wenige prospektive Studien, die den Einfluss von Fettsäuren auf die Entstehung von CRC anhand der Messung von zirkulierenden Biomarkern von Fettsäuren quantitativ untersucht haben [65, 78-81].

Stearinsäure ist ein bekannter Vertreter der gesättigten Fettsäuren (SFA) und kommt vor allem in bestimmten Ölen (z.B. Palmöl) und tierischen Fetten vor. Die im Blut messbare Konzentration an Stearinsäure ist jedoch nur in geringem Ausmaß mit der Aufnahme durch die Nahrung korreliert, da sie zum einen endogen synthetisiert wird und zum anderen endogen zur korrespondierenden einfach ungesättigten Fettsäure verstoffwechselt wird. Einige Studien mit eher geringer Fallzahl, die die Fettsäurekomposition in Blutplasma, Erythrozyten und in Tumorgewebe - im Vergleich zu gesundem Gewebe - untersucht haben, berichten ein erhöhtes Risiko für CRC bei wachsendem Anteil an Stearinsäure [82-84]. Eine starke kausale Beziehung legt eine Arbeit nahe, die als Methode die Mendelsche Randomisierung anwendet [85]. Eine Fall-Kohorten-Studie, die den Fettsäureanteil der jeweiligen zirkulierenden Biomarker in Plasma-Phospholipiden gemessen hat, zeigt eine positive Assoziation von SFA mit dem CRC-Risiko, während sich keine signifikante Risikobeziehung zu den aus der Nahrung aufgenommenen Anteil an SFA herstellen lässt [80]. Eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie, die Blutserum als Testmedium verwendet hatte, zeigt ebenfalls keinen signifikanten Einfluss der SFA auf das CRC-Risiko [78]. Es gibt Hinweise darauf, dass SFAs in die DNA-Reparaturmechanismen eingreifen können und dadurch eine Rolle in der Entstehung von Krebserkrankungen spielen [86].

Der häufigste Vertreter der einfach ungesättigten Fettsäuren (MUFA) in den Nahrungsfetten ist die Ölsäure, die in nahezu allen pflanzlichen und tierischen Ölen und Fetten vorkommt, und in sehr hohen Anteilen in Oliven- oder Rapsöl vorliegt. In einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie, die den Zusammenhang von der Fettsäurekomposition im Blutplasma und dem Risiko für die Entstehung eines Kolon- bzw. eines Rektumkarzinoms untersucht hat, wurde eine inverse Assoziation für MUFA und dem Risiko für ein Kolonkarzinom festgestellt, das in erster Linie auf die Ölsäure zurückzuführen ist [81]. Transfettsäuren entstehen bei der industriellen Herstellung von pflanzlichen Frittierfetten und in geringen Mengen im Pansen von Wiederkäuern und sind damit auch in Milch- und Milchprodukten enthalten [87]. Mehrheitlich werden sie über den Konsum von (fettreichen) frittierten Nahrungsmitteln aufgenommen. Heterogene Ergebnisse liegen über den Zusammenhang von Transfettsäuren und dem Risiko für eine Krebserkrankung vor [88, 89].

Eine starke Evidenz hat sich für den protektiven Effekt von Milchprodukten auf das Risiko an CRC zu erkranken herausgestellt [63]. Die Pentadecansäure (C15:0) und die Heptadecansäure (C17:0) als Vertreter der ungeradzahligen Fettsäuren können als Marker für den Konsum von Milch und Milchprodukten herangezogen werden. Da sie vom menschlichen Körper nicht selbst synthetisiert werden können, ist ihr Anteil an der Fettsäurezusammensetzung in der Erythrozytenmembran stark mit dem habituellen Konsum dieser Nahrungsmittel korreliert [90]. Kohortenstudien beschreiben einen moderat inversen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Milch und Milchprodukten und dem Risiko für CRC [91, 92]. Der protektive Effekt wird aber auch dem hohen Calciumgehalt von Milchprodukten zugeschrieben [93], der als eigenständiger protektiver Faktor zu sehen ist. Die langkettigen n-6 PUFA Arachidonsäure (AA) und Docosatetraensäure kommen

typischerweise in Fleisch und weiteren Lebensmitteln bzw. Fetten tierischer Herkunft vor. Diese Fettsäuren werden mit einem das CRC-Risiko erhöhenden Effekt in Verbindung gebracht [94]. Eine auf der Messung von Plasma-Fettsäuren basierende Studie stützt unter Verwendung der Mendelschen Randomisierung die Annahme einer kausalen Beziehung zwischen AA und der Inzidenz von CRC [85]. Ergebnisse einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie zeigen eine Verbindung zwischen einem erhöhten Darmkrebsrisiko und der gesteigerten Desaturase-Aktivität im n-6 PUFA-Syntheseweg, jedoch ebenso eine signifikant inverse Assoziation zwischen dem Blutplasma-Spiegel von alpha-Linolensäure und inzidentem Darmkrebs [81]. Eine weitere eingebettete Fall-Kontroll-Studie ergab dagegen keinen Hinweis auf eine signifikante Risikobeziehung zwischen den Serum-Spiegeln von n-6 PUFA und dem CRC-Risiko [78].

Fetter Fisch stellt die Hauptquelle für Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) in der Humanernährung dar. Ein hoher Konsum von Fisch gilt als potentiell protektiver Faktor für das Auftreten von CRC [67]. Für langkettige n-3 PUFA, wie EPA und DHA, wurde in aktuellen Studien ein signifikant geringeres Risiko für die Entstehung von CRC gezeigt [65, 67]. Dies stimmt mit den in EPIC berichteten Ergebnissen [65] überein, die neben den in den Phospholipiden des Blutplasmas gemessenen n-3 PUFA ebenfalls eine inverse Risikobeziehung zwischen CRC und der Aufnahme von n-3 PUFA berichten. Ebenfalls unterstützt wird diese Hypothese in einer kürzlich erschienenen Meta-Analyse prospektiver Studien [67], die sogar auf eine geringe inverse Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen den Blutspiegeln von n-3 PUFA und dem Risiko an CRC zu erkranken schließen lässt [67]. Zudem wurde in der E3N-EPIC Kohorte ebenfalls ein inverser Zusammenhang zwischen dem fortgeschrittenen kolorektalen Adenom und dem Spiegel von EPA und DHA in den Phospholipiden der Erythrozytenmembran beobachtet [95]. Weitere prospektive Studien, die für die Messung der Fettsäuren Vollblut, Blutserum, Plasma-Phospholipide und Blutplasma verwendet haben, zeigten signifikante Ergebnisse für definierte Subgruppen oder weitere n-3 PUFA [78-81]. Ergebnisse einer in die Physicians Health Study eingebetteten Fall-Kontroll-Studie mit Männern aus den USA zeigte allein für die Subgruppe der Männer, die kein Aspirin einnahmen, einen signifikant protektiven Effekt von n-3 PUFA auf das Darmkrebsrisiko [79]. In einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie aus Japan ergab sich eine signifikant inverse Risikobeziehung von den im Blutserum gemessenen n-3 PUFA α -Linolensäure und Docosapentaensäure sowie der Summe aller n-3 PUFA nur bei den männlichen Teilnehmern; ein nachteiliger Effekt der n-6 PUFA bestand nicht [78]. Dagegen ergab sich in einer australischen Studie mit Fall-Kohorten-Design, die diese Risikobeziehung sowohl anhand der Fettsäureaufnahme durch die Nahrung als auch an Biomarkern in Plasma-Phospholipiden untersucht hat, weder für n-6 noch für n-3 PUFA eine Assoziation mit Darmkrebs [80]. Eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie aus Singapur zeigte anhand der Fettsäurekomposition im Blutplasma eine signifikant inverse Assoziation von α -Linolensäure (n-6 PUFA) und dem Darmkrebsrisiko [81].

N-6 und n-3 PUFA werden aus den essentiellen Fettsäuren Linolsäure und α -Linolensäure gebildet und konkurrieren um die gleichen Enzymsysteme für die Umwandlung zu den jeweiligen Eicosanoiden, die sich durch antagonistisch wirkende biologische Eigenschaften auszeichnen [96]. Die AA ist die Vorstufe von proinflammatorischen Eicosanoiden, wie der Serie-2-Prostazykline und -Thromboxane sowie der Serie-4-Leukotriene, die die Entstehung und das Wachstum von kolorektalen Karzinomen fördern [97, 98]. Insbesondere das Prostaglandin E₂ (PGE₂) wirkt proinflammatorisch und fördert das Tumorstadium über die Aktivierung der Signalwege, die die Zellproliferation und -apoptose sowie die Angiogenese kontrollieren [99]. Dagegen zeichnen sich die aus n-3 PUFA gebildeten Eicoanoide durch ihre entzündungshemmenden Eigenschaften aus.

Die Zufuhr der marinen n-3 Fettsäuren EPA und DHA führt in den Zellmembranen von Erythrozyten, Neutrophilen, und Monozyten zur partiellen Verdrängung von AA, was in einer verstärkten Produktion der Serie-3-Prostanoide resultiert. Die Anreicherung von Biomembranen mit EPA durch hohen Fischkonsum oder die Supplementierung von Fischöl kann eine positive Auswirkung auf verschiedene Stoffwechselfvorgänge haben, wie der zellulären oxidativen Stressantwort [100] und der Änderung der Membranfluidität sowie der nachfolgenden Signal- Prozesse [101]. Weiterhin wurde gezeigt, dass sich mit der Nahrung aufgenommene n-3 PUFA positiv auf die wichtige Balance zwischen der epithelialen Zellproliferation und -apoptose im Kolon auswirken [102-105].

Wie gezeigt, wurde der Zusammenhang von Fettsäuren und dem Risiko für CRC schon vielfach untersucht. Hierbei handelt es sich jedoch häufig um Fall-Kontroll-Studien oder um Studien mit geringerer Fallzahl. Mehrheitlich wurden Blutplasma oder -serum als Untersuchungsmedium herangezogen. Diese reflektieren jedoch nur die kurzfristige Aufnahme von Fettsäuren mit der Nahrung. Dagegen können anhand der Analysen der Fettsäure-Zusammensetzung in den Phospholipiden der Erythrozytenmembran Rückschlüsse auf die längerfristigen Ernährungsgewohnheiten gezogen werden. Die im Folgenden aufgeführte zweite Publikation stärkt erheblich die Evidenz für den Einfluss von Nahrungsfettsäuren auf das CRC-Risiko. Diese in EPIC eingebettete Fall-Kontroll-Studie ist bislang die erste Studie, die anhand von - in den Phospholipiden der Erythrozytenmembran - zirkulierenden Fettsäure-Biomarkern den Zusammenhang von Fettsäuren mit CRC prospektiv untersucht. Zusätzlich verleiht dieser europaweit durchgeführten multizentrischen Studie die sehr große Fallzahl eine hohe Validität. Die auf die unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten zurückzuführende große Bandbreite an der Qualität der Nahrungsfette und dem unterschiedlich hohen Fettkonsum ermöglichen aussagekräftige Ergebnisse hinsichtlich des präventiven Potentials von Nahrungsfettsäuren in Bezug auf das Risiko für CRC.

Unter Berücksichtigung der jeweiligen Wirkungen der Nahrungsfaktoren kann so durch die richtige Auswahl der Lebensmittel zur Prävention von (Darm-)Krebs beigetragen werden. Im Hinblick auf die hohe Darmkrebsinzidenz in Deutschland (für Männer 52,1 und für Frauen 32,7 pro 100.000 Einwohner) [4] und anderen westlichen Industrienationen ist dieses Thema von hoher Relevanz.

2.6 Ziele der Dissertation

Regionale Analysen sind ein wichtiges Instrument für die Bemessung der Krebslast eines geographisch begrenzten Raums und haben die Verbesserung der Versorgungsqualität zum Ziel. Die Beschreibung des Krebsgeschehens ist ein wichtiger Aspekt der Planung von Versorgungsstrukturen und Kapazitäten im Gesundheitswesen einer Region. Mit ihrer Hilfe wird potentieller Handlungsbedarf aufgezeigt und werden Handlungsfelder und Interventionen priorisiert, zu denen insbesondere die Maßnahmen der Krebsfrüherkennung und der Prävention zählen. Zur Evaluation der Maßnahmen und zur Erforschung des Präventionspotentials einzelner Faktoren ist eine zuverlässige und kontinuierlich fortlaufende Datengrundlage unerlässlich. Bislang gibt es nur wenige Studien, die das Krebsgeschehen regional untersucht haben. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Schließung dieser Forschungslücke leisten.

Ziel der Arbeit war die Beschreibung der Krebsinzidenz und des Survival aller häufigen Tumor-Lokalisationen und ihrer zeitlichen Trends in der Studienregion Augsburg anhand einer populationsbasierten Analyse sowie - mittels einer europaweiten multizentrischen Studie – die Untersuchung der Assoziation zwischen membrangebundenen Fettsäuren - als objektiv messbare

Biomarker für den Verzehr dieser spezifischen Fettsäuren - und dem Risiko für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms. Das Bindeglied besteht hier in der Erforschung des Präventionspotentials, das sich im Hinblick auf die häufige Tumorentität Darmkrebs durch die Wahl geeigneter Lebensmittel bietet und in Konsequenz zur Senkung der Darmkrebs-Inzidenz beitragen kann.

Prävention bedeutet das Ergreifen zielgerichteter Maßnahmen, um Krankheiten vorzubeugen oder das Risiko für ihr Auftreten zu verringern. Rauchen, Alkoholkonsum, unzureichende körperliche Aktivität, eine nicht gesundheitsförderliche Ernährung und Adipositas sind wichtige Krebsrisikofaktoren, die sich durch Veränderungen des Lebensstils effektiv beeinflussen lassen. Durch ihre Vermeidung kann die Inzidenz von einigen häufigen Tumorerkrankungen deutlich gesenkt werden. Mit der vorliegenden Arbeit soll die Evidenz für den Einfluss von Nahrungsfettsäuren auf das CRC-Risiko gestärkt werden. Die Analysen in einer großen prospektiven Studie ermöglichen valide Schlussfolgerungen hinsichtlich des präventiven Potentials von Nahrungsfettsäuren.

2.7 Beschreibung der Untersuchungen

Die Dissertation besteht aus zwei Publikationen: einer Erstautorpublikation der Doktorandin und einer Zweitautorpublikation der Doktorandin, die in internationalen wissenschaftlichen Zeitschriften mit Peer-Review-Verfahren veröffentlicht wurden.

2.7.1 Spezifikation Publikation I

In der ersten Publikation wurde das Krebsgeschehen in der Studienregion Augsburg anhand einer populationsbasierten Analyse der häufigsten Tumor-Lokalisationen (ICD-10 C00-C95, ohne C44) dargestellt. Die Studienregion Augsburg ist von besonderer Bedeutung, da die Bevölkerung für die Rekrutierung von Studienteilnehmern großer epidemiologischer Kohorten wie der KORA- und der NAKO-Studie genutzt wird. Die Datengrundlage für die Analyse bildeten die Krebsregisterdaten für die Stadt Augsburg und die beiden sie umgebenden Landkreise Augsburg und Aichach-Friedberg und wurden vom Tumorzentrum Augsburg, dem Regionalzentrum Schwaben, bezogen. Für die Einschätzung der Krebslast ist die Entwicklung der Inzidenz von besonderer Relevanz. Hierfür wurden unter Verwendung des alten Europastandards (1967) die geschlechtsspezifischen altersstandardisierten Inzidenzraten für den Zeitraum zwischen 2005 und 2016 ermittelt. Für die Berechnung wurden die DCO-Fälle eingeschlossen und das Sterbedatum als Zeitpunkt der Diagnose gewertet. Die Raten wurden pro 100,000 Frauen bzw. Männer dargestellt. Als Bezugsbevölkerung wurde die mittlere Bevölkerung eines Kalenderjahres herangezogen, die aus dem gemittelten Bevölkerungsstand des laufenden und des vorherigen Jahres jeweils zum 31. Dezember berechnet wurde. Der Bevölkerungsstand wurde aus den Angaben des Bayerischen Landesamtes für Statistik jeweils für die Stadt Augsburg, den Landkreis Augsburg und den Landkreis Aichach-Friedberg bezogen. Um die Trends der altersstandardisierten Krebsinzidenzraten zu beschreiben, wurde für alle genannten Tumorlokalisationen, jeweils für Frauen und Männer, das average annual percentage change (AAPC) einschließlich der Konfidenzintervalle über den gesamten Zeitraum der Studie berechnet [106]. Zusätzlich wurden anhand einer Joinpoint-Analyse Trendwenden der Inzidenz identifiziert [106]. Stratifiziert nach Stadium wurden die altersspezifischen Brustkrebs-Inzidenzraten der zum systematischen Mammographie-Screening berechtigten Frauen (im Alter von 50 bis 69 Jahren) berechnet, was Rückschlüsse auf die Teilnahme am organisierten Mammographie-Screening in der Studienregion Augsburg zulässt. Beim Dickdarmkrebs-Screening können bereits Vorläufer von Tumoren durch die

Untersuchung entdeckt und sofort entfernt werden. Screening-Maßnahmen können sich sowohl auf die Inzidenz als auch auf die Mortalität senkend auswirken und die Überlebenschancen erhöhen. Anhand des Verlaufs der Inzidenzraten können Maßnahmen in Bezug auf Screening und Prävention beurteilt und mittels der Stadienverteilung bei Erstdiagnose potentielle Früherkennungsdefizite aufgedeckt werden. Ebenso reflektieren sie Veränderungen in der Prävalenz von Risikofaktoren über die Zeit, wie z.B. dem Rückgang des Rauchens im Hinblick auf die sinkende Inzidenz von Lungenkrebs bei Männern.

Als weiterer Parameter des Krebsgeschehens in der Studienregion Augsburg wurden die durchschnittlichen Überlebenschancen von Patienten nach ihrer jeweiligen Krebsdiagnose anhand von Überlebenszeitanalysen dargestellt. Diese geben Auskunft über mögliche Unterschiede in der Versorgung. Patienten unter 15 Jahren und DCO-Fälle wurden von der Analyse ausgeschlossen. Dagegen gingen Personen mit mehreren Primärtumoren in die Auswertung ein. Das relative Überleben errechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (absolutem) Überleben der Krebspatienten und erwartetem Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts innerhalb eines definierten Zeitintervalls. Das erwartete Überleben wurde anhand der Ederer-II-Methode [107] unter Verwendung der bundesdeutschen Periodensterbetafeln des Statistischen Bundesamtes ermittelt. Die tumorspezifischen Überlebensraten können als ein Indikator für die Versorgungsqualität in einer Region herangezogen werden.

2.7.2 Spezifikation Publikation II

Ziel der zweiten Studie war die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Anteil spezifischer Fettsäuren an der Fettsäurekomposition in den Phospholipiden der Erythrozytenmembran, die als zirkulierende Biomarker für den Verzehr dieser Fettsäuren angesehen werden können, und dem Risiko für das Auftreten von CRC. Als Studiendesign wurde eine in die European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) eingebettete Fall-Kontroll-Studie verwendet. Bei EPIC handelt es sich um eine groß-angelegte, multizentrische Kohortenstudie mit einer Fallzahl von über 520.000 Teilnehmern, die aus zehn Europäischen Ländern rekrutiert wurden. Die Blutentnahme, auf der die Analysen der Fettsäuren basieren, erfolgte einmalig und zu Beginn der Studie. Die Analysen wurden mittels eines Gaschromatographie-Verfahrens durchgeführt und in mol% gemessen. Die mediane Nachverfolgungs-Zeit betrug 6,4 Jahre. Zum Stichtag wurden 1069 inzidente Fälle von CRC identifiziert und im Verhältnis 1:1 mit Kontrollen der Studienpopulation gematcht, für die zum jeweiligen Zeitpunkt noch keine Krebsdiagnose vorlag. Die Matching-Kriterien umfassten das Alter bei Studieneintritt, Geschlecht, Studienzentrum, Follow-up-Zeit seit der Blutentnahme, Tageszeit der Blutentnahme und Zeitspanne seit der letzten Nahrungsaufnahme. Der Zusammenhang zwischen dem Anteil spezifischer Fettsäuren an der Fettsäurekomposition in der Erythrozytenmembran und dem CRC-Risiko wurde anhand von konditionalen logistischen Regressionsmodellen ermittelt, wobei auf bekannte CRC-Risikofaktoren adjustiert wurde. Als mögliche Confounder herangezogen wurden der BMI, der Raucherstatus, der Alkoholkonsum, der erreichte Bildungsstand, die körperliche Aktivität, das Vorliegen von Diabetes bei Studienbeginn und die Jahreszeit bei der Blutentnahme. In den stratifizierten Analysen zur Interaktion erfolgte zusätzlich eine Adjustierung auf die Matching-Faktoren Alter, Geschlecht und Zentrum. Für die Hauptanalyse wurde eine Korrektur auf multiples Testen nach Benjamini und Hochberg [108] durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als Odds Ratio (OR) mit ihrem 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben. In der Interpretation wurden sie folgend als relatives Risiko (RR) beschrieben.

Basierend auf ihrer Verteilung unter den Kontrollen erfolgte die Einteilung der Fettsäuren in Quintile, wobei das unterste Quintil die Referenzkategorie bildete. Für drei Fettsäuren lag keine Normalverteilung vor (Heptadecansäure, AA, DHA) und es wurden für die Berechnungen die log-transformierten Werte herangezogen. Gleichzeitig wurden die Fettsäuren als kontinuierliche Variablen (pro Anstieg um 1 mol%) analysiert und ihr korrespondierender p-Wert (Wald Statistik) als p Trend interpretiert. Zusätzlich wurde in einer Subanalyse für 769 Fälle und ihre gematchten Kontrollen auf die 25-Hydroxyvitamin D Plasma-Konzentration adjustiert, um die Beeinflussung der Ergebnisse durch das ebenfalls protektiv wirkende Vitamin D auszuschließen. Weiterhin wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der CRC-Fälle mit einer Diagnose in den ersten zwei Jahren des Follow-up durchgeführt. Es besteht die Möglichkeit, dass eine bereits bestehende, aber noch nicht diagnostizierte Krebserkrankung und der Fettsäuremetabolismus sich gegenseitig beeinflussen. Zuletzt wurden stratifizierte Analysen nach anatomischer Sub-Lokalisation, Geschlecht und Rauchverhalten durchgeführt, um eine potentielle Effekt-modifikation zu bemessen.

3 Zusammenfassung

Krebs ist weltweit die zweithäufigste Todesursache. Eine Krebserkrankung ist für die Betroffenen mit erheblichen gesundheitlichen Konsequenzen sowie psychosozialen Belastungen verbunden. Der steigende Bedarf an Therapie- und Nachsorgeangeboten stellt auch das Gesundheitssystem vor große Herausforderungen. Krebsregisterdaten bieten eine wertvolle Grundlage für die Beschreibung des Krebsgeschehens in der Bevölkerung. Anhand dieser können die zeitlichen Trends der Inzidenzen von Krebserkrankungen verfolgt und regionale Unterschiede im Krebsaufkommen aufgedeckt werden. Zudem ermöglichen sie die Analyse der Überlebenszeiten, die zur Evaluation von Therapie und Versorgungsqualität herangezogen werden kann.

Im Hinblick auf die demographische Entwicklung ist weiterhin mit hohen Inzidenzen für bestimmte Krebserkrankungen zu rechnen. Diese Entwicklung rückt Maßnahmen von Screening und Prävention stärker in den Vordergrund. Durch die Verringerung von Risikofaktoren, wie Rauchen, Alkoholkonsum, unzureichende körperliche Aktivität, Adipositas, und die Umstellung auf einen gesundheitsbewussten Lebensstil kann die Inzidenz für einige der häufigsten Krebserkrankungen deutlich gesenkt werden. Insbesondere für kolorektale Karzinome (CRC) besteht ein großes Potential zur Prävention, das durch die richtige Ernährung erzielt werden kann.

Ziel der ersten Studie war die Analyse des Krebsaufkommens der Studienregion Augsburg anhand einer populationsbasierten Analyse aller Tumor-Lokalisationen. Sinkende altersstandardisierte Inzidenzraten ließen sich bei Männern für Karzinome der Prostata und für CRC beobachten. Die Inzidenzraten für Brustkrebs bei Frauen blieben auf stabilem Niveau. Für Karzinome des Oropharynx, die u.a. mit dem Rauchen assoziiert sind, sanken die Raten bei Männern, während sie bei Frauen einen signifikanten Anstieg aufwiesen. Diese Veränderung ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Anpassung des Lebensstils zurückzuführen und betont damit die Bedeutung von modifizierbaren Krebs-Risikofaktoren. Das relative Fünf-Jahresüberleben zeigte je nach Lokalisation und Art des Tumors eine breite Spannweite. Für Brustkrebs bei Frauen war eine kontinuierliche Verbesserung der Überlebensraten zu beobachten. Während sich für die Inzidenz einzelner Lokalisationen leichte Abweichungen zeigten, ergab sich für das Fünf-Jahresüberleben in der Studienregion Augsburg eine weitgehende Übereinstimmung mit der Situation in Deutschland.

Fettsäuren gehören zu den Nahrungsbestandteilen, die das Darmkrebsrisiko beeinflussen können. Um den Einfluss der einzelnen Fettsäuren auf das CRC-Risiko zu bestimmen, ist die Messung von Fettsäure-Biomarkern in der Erythrozytenmembran eine geeignete Methode. Mittels einer in der Kohortenstudie European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) eingebetteten Fall-Kontroll-Studie wurde der Zusammenhang mit dem CRC-Risiko anhand von konditionalen logistischen Regressionsmodellen bestimmt, wobei auf bekannte Risikofaktoren für CRC adjustiert wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass eine höhere Konzentration von Stearinsäure (C18:0) mit einem höheren Risiko für CRC verbunden war. Für Heptadecansäure (C17:0), die als Marker für den habituellen Konsum an Milch und Milchprodukten herangezogen werden kann, ergab sich eine inverse Assoziation mit dem CRC-Risiko. Für Arachidonsäure (C20:4 n-6), die vor allem in Fleisch enthalten ist, zeigten sich inkonsistente Ergebnisse. Dagegen zeigten sich für Eicosapentaensäure (EPA, C20:5 n-3) und Docosahexaensäure (C22:6 n-3), die vor allem in fettem Fisch vorkommen, protektive Assoziationen. Zusätzliche Adjustierung für die Vitamin D-Versorgung in einer Teilgruppe änderte die Ergebnisse nicht. Die Ergebnisse dieser großen Kohortenstudie geben somit einen deutlichen Hinweis auf das präventive Potential von Nahrungsfettsäuren. Die Auswahl der richtigen Nahrungsfette und die Aufnahme von fettreichem Fisch in die gewohnheitsmäßige Ernährung können einen wertvollen Beitrag zur Prävention von (Darm-) Krebs leisten.

Sowohl die kontinuierliche Beschreibung des regionalen Krebsgeschehens als auch die Identifizierung und Etablierung von weiteren Risikofaktoren zur Prävention von Krebs sind für die Zukunft zwei vordringliche Aufgaben, um die Krebsinzidenz zu senken und mögliche Defizite in der Versorgung von Krebspatienten aufzudecken.

4 Abstract

Cancer presents the second most common cause of death worldwide. For the concerned patients, it means serious health consequences and psychosocial strains. In response to the growing demand, healthcare system is facing big challenges in providing access to medical care and aftercare. Cancer registry data provide a valuable basis for the assessment of cancer burden in the population. They enable the monitoring of temporal trends of cancer incidence and the detection of regional differences in cancer burden. Moreover, they allow the estimation of cancer survival, which serve for the evaluation of treatment strategies and the effectiveness of oncological healthcare.

Due to Germany's ageing population, cancer incidence is expected to remain on high levels for several cancer sites in future. This development emphasizes the importance of measures of screening and prevention. Reducing risk factors (cigarette smoking, alcohol consumption, insufficient physical activity, obesity) and adopting a healthy lifestyle can distinctly reduce the incidence of some frequent cancers. Colorectal cancer (CRC) is one of the three most common cancers worldwide. Especially CRC bears a high preventive potential, which can be achieved by a healthy diet.

The first study aimed to assess the cancer burden in the Augsburg study region by a population-based analysis covering all tumour sites. Age-standardized incidence rates decreased for prostate cancer and for CRC in men. Rates remained stable for breast cancer in women. For oropharyngeal cancer, among other associated with smoking, incidence rates declined in men, while they significantly increased in women. This assimilation of sex differences is likely due to the adaption of lifestyle and emphasizes the importance of modifiable cancer risk factors. Relative five-year survival showed a wide range and varied according to site and type of the tumour. For breast cancer in women, continuously rising survival trends were observed. While slight deviations could be observed for incidence rates of single sites, survival of cancer patients in the Augsburg study region was largely concordant with the situation in Germany.

Fatty acids are among the nutrients which are hypothesized to affect CRC risk. Thus, the measuring of circulating biomarkers of fatty acids is a suitable method to determine the influence of specific fatty acids on CRC risk. We conducted a nested case-control study embedded in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) to estimate this association using conditional logistic regression models adjusted for established risk factors. A higher proportion of stearic acid (C18:0) was associated with a higher risk of developing CRC. Heptadecanoic acid (C17:0), which can serve as a marker for the habitual consumption of milk and dairy products, was inversely associated with CRC risk. Inconsistent results were found for the circulating biomarker arachidonic acid (C20:4 n-6), which primarily occurs in meat. In contrast, eicopentaenoic acid (EPA, C20:5 n-3) and docosahexanoic acid (C22:6 n-3), which are predominantly found in fatty fish were inversely associated with CRC risk.

Additional adjustment for vitamin D supply in a subgroup did not change the results. Thus, the findings of this large cohort study give a strong hint towards the preventive potential of fatty acids. Choosing the right dietary fats and including the consumption of fat fish in the habitual diet can be a valuable contribution to the prevention of (colorectal) cancer.

Both, the ongoing assessment of regional cancer burden and the identification and establishment of further risk factors for cancer prevention are two future key priorities to decrease cancer incidence and detect deficits in the healthcare of cancer patients.

5 Publikation I: Trends in cancer incidence and survival in the Augsburg study region – results from the Augsburg cancer registry.

Grundmann N, Meisinger C, Trepel M, Müller-Nordhorn J, Schenkirsch G, Linseisen J. Trends in cancer incidence and survival in the Augsburg study region-results from the Augsburg cancer registry. BMJ Open. 2020 Aug 30;10(8):e036176. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036176.

BMJ Open Trends in cancer incidence and survival in the Augsburg study region – results from the Augsburg cancer registry

Nina Grundmann ^{1,2}, Christa Meisinger,^{1,2} Martin Trepel,^{3,4} Jacqueline Müller-Nordhorn,⁵ Gerhard Schenkirsch,⁴ Jakob Linseisen^{1,2}

To cite: Grundmann N, Meisinger C, Trepel M, *et al.* Trends in cancer incidence and survival in the Augsburg study region—results from the Augsburg cancer registry. *BMJ Open* 2020;**10**:e036176. doi:10.1136/bmjopen-2019-036176

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036176>).

Received 14 February 2020
Revised 19 May 2020
Accepted 29 June 2020



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

¹Chair of Epidemiology, Ludwig-Maximilians-Universität München at UNIKA-T, Augsburg, Germany

²IRG Clinical Epidemiology, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany

³Department of Internal Medicine II, University Medical Center of Augsburg, Augsburg, Germany

⁴Interdisciplinary Cancer Center, University Medical Center of Augsburg, Augsburg, Germany

⁵Bavarian Cancer Registry, Bavarian Health and Food Safety Authority, Nuremberg, Germany

Correspondence to

Nina Grundmann;
n.grundmann@unika-t.de

ABSTRACT

Objectives Knowledge about time trends of cancer incidence and cancer survival in a defined region is an essential prerequisite for the planning of regional healthcare infrastructure. The aim of the study was to provide population-based analyses of all common tumour sites to assess the cancer burden in the Augsburg study region.

Setting Total population of the study region of Augsburg (668 522 residents), Southern Germany.

Participants The data obtained from the Cancer Registry Augsburg comprised 37 487 incident cases of malignant tumours (19 313 men and 18 174 women) diagnosed between 2005 and 2016 in the Augsburg region's resident population.

Primary and secondary outcome measures We calculated sex-specific, age-standardised incidence rates and annual percent change to assess time trends. In men and in women, 3-year and 5-year relative survival was calculated and results were compared with the latest German estimates. Survival trends were presented for the most common cancers only.

Results Decreasing age-standardised incidence rates were observed for prostate cancer and for colorectal cancer in men. For oropharyngeal cancer, rates declined in men, but significantly increased in women. Incidence for female breast cancer remained stable. Five-year relative survival ranged between 6.4% (95% CI: 4.1% to 10.1%) for pancreatic cancer and 97.7% (95% CI: 96.0% to 99.4%) for prostate cancer in men and between 10.2% (95% CI: 7.1% to 14.6%) for pancreatic cancer and 96.6% (95% CI: 93.6% to 99.6%) for malignant melanoma in women. Trends in 3-year survival of the five most common tumour sites in men showed a significant increase for lung and oropharyngeal cancer. In women, continuously rising survival trends were observed for breast cancer.

Conclusions Survival of cancer patients in the Augsburg study region was largely concordant with the situation in Germany as a whole, while incidence showed slight deviations in some cancer sites. Regional evaluations on cancer survival are a valuable instrument for identifying deficits and determining advances in oncological health management.

BACKGROUND

In Germany, approximately 600 000 people were diagnosed with cancer in 2018, and

Strengths and limitations of this study

- Cancer registry data can serve as an instrument for the evaluation of oncological healthcare. Analyses of regional data can help to identify areas and targets of priority assessing directly the needs of the resident population.
- This study presents population-based data on relative survival and trends in incidence of all common tumour sites for the Augsburg study region, a geographically defined area in which large epidemiological long-term cohorts are ongoing.
- The epidemiological Cancer Registry Augsburg provided data of all confirmed cancer cases of the catchment area of Augsburg and thus ensures high data quality.
- For some more rare entities, regional evaluations on cancer survival are facing low case numbers.

for almost 250 000 cancer patients, the disease was fatal.¹ Increasing age is associated with a higher risk of developing cancer.² Due to Germany's ageing population, a distinct increase in cancer prevalence is to be expected, along with a growing need for healthcare resources. To face this challenge, the National Cancer Plan was initiated in Germany in 2008 and implemented in 2011. The plan aimed to improve cancer screening and establish a comprehensive clinical cancer registration process. Regional evaluations on cancer incidence and survival are a valuable instrument for identifying deficits and determining advances in oncological healthcare.

For a long time, German estimations of cancer survival were based predominantly on data of the Cancer Registry Saarland.³ The most recent studies on cancer survival in Germany analysed data of different cancer registries, but the survival data of Bavaria have not been included in comparative regional investigations so far.^{4–9} Regional differences between the federal states were found for incidence and mortality, varying by sex and primary cancer site.⁴ However,

there is a lack of region-specific investigations dealing with population-based cancer registry data. Focusing on the needs of all oncology patients, survival analysis in a geographically defined region can serve as an indicator for the effectiveness of oncological healthcare in the resident population.³ The region of Augsburg, covering the city of Augsburg and the surrounding counties Augsburg and Aichach-Friedberg, comprises about 668 522 (2016) residents.¹⁰ The Augsburg region is of special importance because its population is used in the recruitment of the large, epidemiological cohorts of the KORA and NAKO studies.¹¹

In Bavaria, comprehensive coverage in the registry of cancer data has been carried out since 2002.¹² The Cancer Registry Augsburg records all kinds of incident malignant neoplasms and thus provides population-based data for the Augsburg region. To our knowledge, this is the first study concentrating on cancer registry data in the region of Augsburg. The aim of this study is to assess cancer burden in the Augsburg study region, providing population-based estimates of relative survival and trends in incidence of all common tumour sites to contribute to the planning of regional healthcare infrastructure.

METHODS

Cancer registry data

The Cancer Registry Augsburg is the official cancer registry of Swabia, recording population-based epidemiological data on a legal basis. As all practitioners and medical facilities report their cases to the Cancer Registry Augsburg, it provides the total number of incident neoplasms of the Augsburg region. Quality indicators for the most common cancer sites are listed in the online

supplementary table 1. Registration exists for all kinds of malignant neoplasms as well as their non-invasive stages. The recorded data comprise information about personal and epidemiological features of the patient, that is, date of birth, sex, date of first diagnosis, the cancer diagnosis according to ICD-10 classification and potentially the date of death. The vital status of the patients recorded with a cancer diagnoses was updated regularly by means of death certificates. For the entire study period, death certificates were provided for all of Swabia from the local health authorities of the region. Linkage of data is performed by demographic data. In case of death, this information is registered with the local authority of the person's place of residence. The information on data of cancer patients treated in other regions are passed to the responsible regional cancer registry via the Confidentiality Office of the Bavarian Cancer Registry. For the present study, the original data set comprised 37 487 incident cases of malignant neoplasms, with exception of non-melanoma skin cancer, diagnosed between 2005 and 2016 in patients residing in the region of Augsburg.

Statistical analyses

The study aimed to analyse the occurrence and distribution of cancer diseases in the Augsburg region. Data were given separately for the city of Augsburg and both counties and were stratified according to sex and age groups (<15, 15–34, 35–44, 45–54, 55–64, 65–74, 75+). Ten-year intervals were used from the age of 35 years onwards considering that cancer risk increases with age. Sex-specific absolute and relative frequencies of the most common cancer localisations were calculated, including the entire study period to achieve more stable results. Age-standardised incidence rates were presented for the

Table 1 Malignant tumours in the resident population of the Augsburg study region (City of Augsburg, County of Augsburg and County of Aichach-Friedberg): incident cases of the years 2005–2016 by sex and age

Region of Augsburg	Total, n=37 487		City of Augsburg, n=17 044		County of Augsburg, n=14 382		County of Aichach-Friedberg, n=6061	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sex								
Male	19 313	51.5	8661	50.8	7527	52.3	3125	51.6
Female	18 174	48.5	8383	49.2	6855	47.7	2936	48.4
Age at first diagnosis								
<15	190	0.5	75	0.4	74	0.5	41	0.7
15–34	864	2.3	390	2.3	331	2.3	143	2.4
35–44	1671	4.5	709	4.2	646	4.5	316	5.2
45–54	4396	11.7	1798	10.6	1789	12.4	809	13.4
55–64	7717	20.6	3389	19.9	2999	20.9	1329	21.9
65–74	11 501	30.7	5227	30.7	4462	31.0	1812	29.9
75+	11 148	29.7	5456	32.0	4081	28.4	1611	26.6
DCO cases	527	1.4	146	1.0	171	1.2	192	3.2
Cases detected at autopsy	23	0.1	16	0.9	7	0.1	–	–

years 2005 to 2016 for men and for women, using 5-year age groups. The analysis was performed using the mean population per calendar year (calculated for each year by taking the average of the population on 31 December in the current and preceding year, as listed in the population tables of the city of Augsburg, the county of Augsburg and the county of Aichach-Friedberg) and rates were tabulated per 100 000 men and women per year.¹³ The population tables were obtained from the Federal Statistical Office of Bavaria.¹⁴ The old European standard population was used for direct standardisation of incidence rates.¹⁵ Annual percent change (APC) was computed by linear regression of logarithmised incidence rates using the year of diagnosis as the independent variable (Joinpoint Regression Program, V.4.7.0.0, National Cancer Institute).¹⁶ To describe the trend of incidence rates for the study period joinpoints were identified. APC and its CIs were determined for the interval between the defined trend-change points.

For the total study period, estimates of relative three-year and 5-year survival were presented. Trend analysis of sex-specific, 3-year relative survival of the most common cancers was performed, summarising the year of first diagnosis into three time periods (2005/2007, 2008/2010 and 2011/2013). Cases detected by autopsy or death certificate only (DCO) were excluded from survival analysis.¹⁷ We excluded patients aged under 15 years at first diagnosis as well due to considerable differing prognosis of children and adults.¹⁷ Patients with multiple primary cancers, localised in different sites, were kept in the study.¹⁸ Relative survival can be considered as the survival from cancer after adjusting for other causes of death and is defined as the ratio of the observed survival to the expected survival during a specified interval.¹⁹ The expected survival time of age-matched and sex-matched individuals was calculated using life tables for the general German population applying the Ederer II method.²⁰ The Federal Office of Statistics ('Statistisches Bundesamt') provided population data corresponding to the study period.²¹ All analyses were performed in SAS, V.9.4 and R, V.3.5.1.

Patient and public involvement

This research was done without direct patient or public involvement.

RESULTS

Most common cancer entities in the Augsburg region

Overall, malignancies were almost equally frequent in both sexes with a slight excess in men, and results were comparable for the city and both counties (table 1). Breast cancer was the most common malignant disease in women (32.3%) and the prostate was the leading cancer site (23.2%) in men (table 2). Colorectal cancer (CRC) was the second most common cancer in men (14.8%) as well as in women (12.5%), followed by malignancies of the lung in both sexes (males: 12.1%, females: 6.2%).

Table 2 Absolute and relative frequencies: incident malignant tumours of the years 2005–2016 in the Augsburg study region by sex and site (n=37 487)

Site	ICD-10	Men		Women	
		n	%	n	%
Lip/oral cavity/pharynx	C00–C14	761	3.94	273	1.50
Oesophagus	C15	403	2.09	108	0.59
Stomach	C16	724	3.75	517	2.84
Colorectum	C18–C21	2862	14.82	2264	12.46
Liver	C22	539	2.79	160	0.88
Gallbladder/biliary tract	C23–C24	180	0.93	201	1.11
Pancreas	C25	627	3.25	619	3.41
Larynx	C32	247	1.28	32	0.18
Lung	C33–C34	2331	12.07	1128	6.21
Malignant melanoma of the skin	C43	984	5.10	878	4.83
Mesothelioma	C45	111	0.57	14	0.08
Soft tissue without mesothelioma	C46–C49	178	0.92	155	0.85
Breast	C50	38	0.20	5876	32.33
Vulva	C51			195	1.07
Cervix uteri	C53			373	2.05
Corpus uteri	C54–C55			1022	5.62
Ovary	C56			703	3.87
Prostate	C61	4475	23.17		
Testis	C62	334	1.73		
Kidney	C64	709	3.67	396	2.18
Urinary bladder	C67	657	3.40	244	1.34
Central nervous system	C70–C72	315	1.63	254	1.40
Thyroid	C73	224	1.16	547	3.01
CUP	C80	360	1.86	369	2.03
Hodgkin's lymphoma	C81	140	0.72	83	0.46
Non-Hodgkin's lymphoma	C82–C88	730	3.78	631	3.47
Multiple myeloma	C90	253	1.31	229	1.26
Leukaemia	C91–C95	628	3.25	455	2.50
Other localisations		503	2.60	448	2.46

CUP, cancer of unknown primary; ICD, International Classification of Diseases.

Sex-specific trends in incidence rates

During the study-period, age-standardised incidence rates (figure 1) in both sexes revealed a decline in CRC, which was more pronounced in men (APC=−3.7%) than in women (APC=−1.2%) (table 3). For carcinoma of the oral

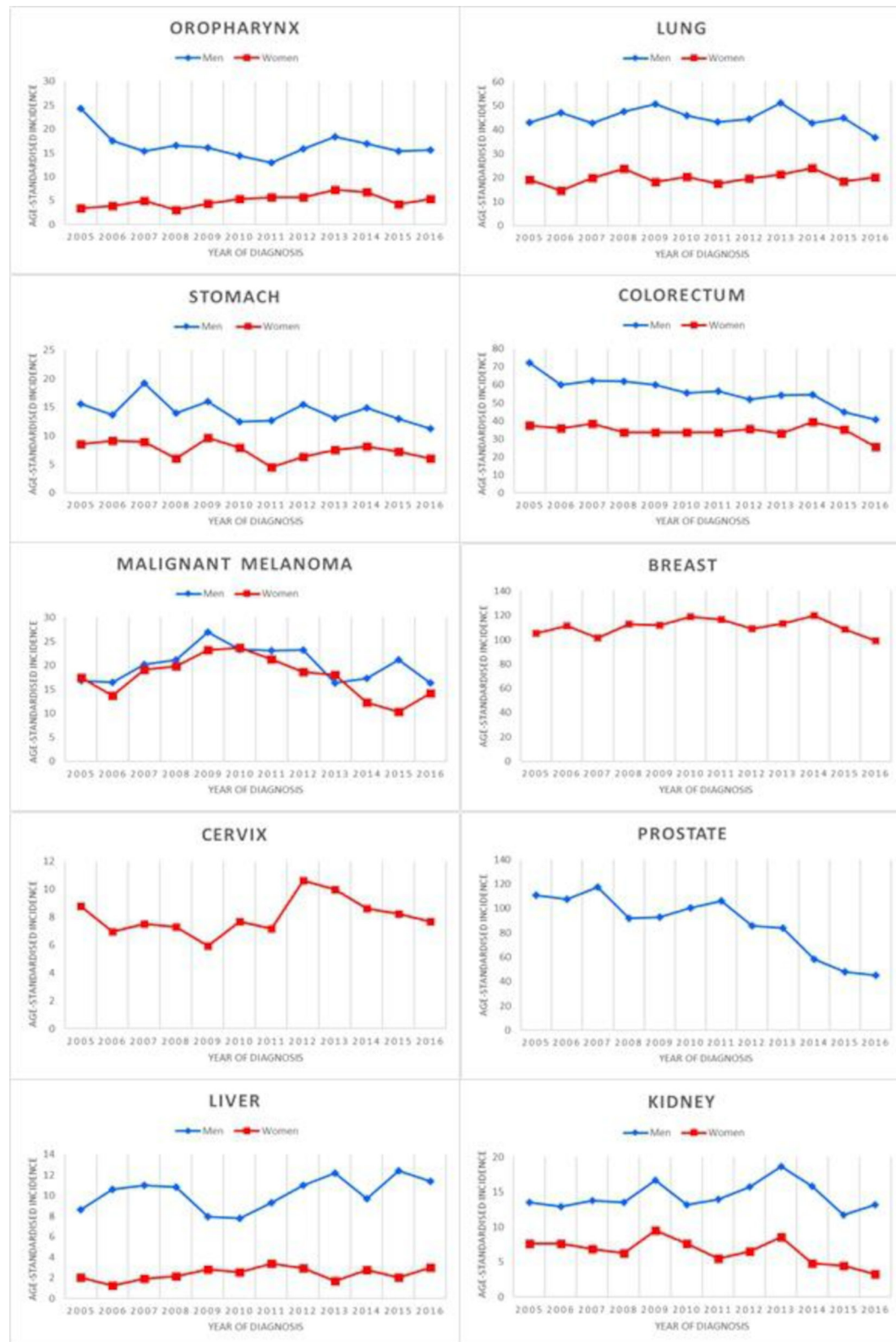


Figure 1 Age-standardised incidence of malignant tumours per 100 000 men or women in the Augsburg study region for selected sites.

cavity and the pharynx, the age-standardised incidence rates indicated a decline in men, but a clear increase in women (APC=4.5%). For lung cancer, rather stable age-standardised incidence rates were observed in men and women. Trend changing points were identified for

malignant melanoma of the skin (online supplementary table 2). In both sexes, age-standardised incidence rates peaked in 2009 (men)/2010 (women), decreasing afterwards to less than the initial rate of the year 2005 (APC men= -5.5%; APC women= -11.3%). In women, rather

Table 3 Age-standardised incidence of malignant tumours in the Augsburg study region by sex and site—incident cases of the years 2005–2016

Site	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	APC (95% CI)
Men (n=19 313)													
Lip/oral cavity/ pharynx	24.3	17.6	15.4	16.5	16.1	14.4	13.0	15.9	18.4	16.9	15.4	15.7	-2.0 (-4.6 to 0.7)
Oesophagus	9.4	7.0	8.7	7.1	7.0	9.3	11.1	6.7	7.2	8.3	10.6	6.8	0.2 (-3.3 to 3.9)
Stomach	15.5	13.7	19.2	14.0	16.0	12.4	12.7	15.5	13.0	14.9	12.9	11.2	-2.3 (-4.6 to 0.1)
Colorectum	72.2	60.0	62.3	61.8	60.1	55.5	56.3	52.0	54.1	54.5	44.8	40.8	-3.7 (-4.8 to -2.5)
Liver	8.6	10.6	11.0	10.8	8.0	7.8	9.3	11.0	12.2	9.7	12.4	11.4	1.9 (-0.7 to 4.6)
Gallbladder/ biliary tract	2.9	3.6	2.8	2.2	2.7	2.5	2.8	4.3	4.4	2.7	5.5	3.5	4.8 (-0.1 to 9.8)
Pancreas	12.6	11.7	12.9	12.5	10.4	9.8	11.8	11.8	12.0	13.7	11.4	14.0	0.7 (-1.2 to 2.6)
Larynx	7.2	5.0	3.3	5.1	5.1	6.5	3.4	6.2	5.3	3.8	3.8	5.8	-1.7 (-6.1 to 2.8)
Lung	42.9	47.0	42.7	47.6	50.7	45.8	43.2	44.4	51.1	42.7	44.9	36.9	-0.7 (-2.4 to 0.9)
Malignant melanoma of the skin	16.8	16.5	20.2	21.2	26.9	23.4	23.0	23.2	16.4	17.3	21.2	16.3	-0.6 (-4.0 to 3.0)
Mesothelioma	1.0	3.1	2.4	0.8	2.3	1.6	1.7	2.3	2.8	1.7	1.5	2.1	-0.8 (-7.4 to 6.1)
Soft tissue	4.1	4.3	5.8	2.5	8.0	4.1	5.6	2.4	2.9	2.7	3.1	3.2	-4.6 (-12.1 to 3.4)
Breast	0.6	1.1	0.2	0.5	1.4	0.6	0.4	0.0	0.2	0.9	1.9	1.0	-
Prostate	110.7	107.4	117.3	92.1	92.9	100.3	105.9	85.7	83.7	58.4	47.8	45.1	-6.7 (-9.7 to -3.7)
Testis	6.1	7.0	9.1	9.5	11.4	9.8	10.2	7.8	9.3	9.2	7.8	7.3	0.1 (-3.4 to 3.8)
Kidney	13.5	13.0	13.8	13.6	16.7	13.2	13.9	15.7	18.7	15.8	11.7	13.2	0.6 (-2.0 to 3.4)
Urinary bladder	13.4	10.1	10.0	9.8	12.9	15.8	14.9	12.3	13.1	13.8	10.2	11.0	0.3 (-3 to 3.7)
Central nervous system	6.3	8.1	5.8	7.9	8.6	8.7	5.90	6.8	6.8	5.8	6.5	6.6	-1.2 (-4.1 to 1.7)
Thyroid	3.3	5.3	7.5	5.9	5.3	5.4	4.3	5.6	5.8	2.3	5.4	4.7	-1.5 (-6.4 to 3.6)
CUP	7.7	8.8	7.8	5.9	7.8	7.1	8.0	7.1	5.6	4.7	5.4	7.7	-2.5 (-5.4 to 0.5)
Hodgkin's lymphoma	3.7	1.7	3.0	3.7	3.5	3.3	4.7	5.1	4.6	2.5	2.6	3.3	1.3 (-4.8 to 7.7)
Non-Hodgkins lymphoma	13.5	14.8	15.9	15.8	15.9	17.7	15.7	13.2	13.3	17.4	12.2	12.4	-1.0 (-3.4 to 1.4)
Multiple myeloma	3.5	7.1	3.9	3.5	7.1	6.8	5.5	6.0	3.6	4.3	3.8	4.0	1.9 (-8.1 to 13.0)
Leukaemia	10.8	13.3	17.3	11.7	18.6	12.5	12.8	11.4	16.0	12.4	11.6	8.5	-1.9 (-5.9 to 2.2)
Women (n=18 174)													
Lip/oral cavity/ pharynx	3.4	3.9	5.0	3.1	4.4	5.3	5.7	5.8	7.3	6.8	4.3	3.4	4.5 (0.3 to 8.9)
Oesophagus	1.4	1.3	1.3	2.5	1.2	1.2	1.5	2.1	2.6	2.5	1.6	1.4	3.6 (-2.2 to 9.7)
Stomach	8.5	9.1	8.9	6.1	9.6	8.0	4.5	6.3	7.6	8.1	7.3	8.5	-2.5 (-6.1 to 1.3)
Colorectum	37.4	35.9	38.5	33.7	33.7	33.6	33.4	35.6	32.8	39.4	35.3	37.4	-1.2 (-3.0 to 0.7)
Liver	2.1	1.3	1.9	2.1	2.8	2.6	3.4	3.0	1.7	2.8	2.0	2.1	3.0 (-1.8 to 8.1)
Gallbladder/ biliary tract	2.5	2.3	3.5	3.0	3.1	3.0	3.2	2.3	3.5	2.5	2.8	2.5	-0.4 (-3.4 to 2.6)
Pancreas	7.6	6.8	6.4	10.6	9.7	10.0	9.2	12.0	8.6	8.2	9.8	7.6	1.7 (-1.7 to 5.3)
Larynx	0.6	0.8	0.2	0.3	0.3	0.2	1.1	0.6	1.2	0.3	0.8	0.6	4.8 (-8.1 to 19.6)
Lung	19.3	14.7	20.0	23.7	18.2	20.5	17.5	19.6	21.4	23.9	18.5	19.3	1.0 (-1.4 to 3.5)
Malignant melanoma of the skin	17.4	13.7	19.2	19.9	23.2	23.6	21.3	18.7	18.1	12.2	10.3	14.2	-2.9 (-7.4 to 1.7)
Mesothelioma	0.4	0.0	0.3	0.3	0.2	0.0	0.3	0.0	0.4	0.3	0.0	0.6	-
Soft tissue	4.6	4.3	2.3	2.9	5.2	1.2	2.8	3.1	2.2	3.0	1.5	2.0	-6.7 (-12.7 to -0.2)

Continued

Table 3 Continued

Site	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	APC (95% CI)
Breast	105.3	111.5	101.2	112.9	111.9	118.8	116.4	108.9	113.5	119.7	108.5	99.0	0.1 (–1.1 to 1.2)
Vulva	2.2	2.2	3.3	2.5	3.0	3.8	3.5	4.2	2.6	2.9	2.0	2.8	0.5 (–4.1 to 5.3)
Cervix uteri	8.8	7.0	7.5	7.3	5.9	7.7	7.2	10.6	10.0	8.6	8.2	7.7	1.5 (–1.5 to 4.6)
Corpus uteri	15.9	17.4	21.5	15.6	20.1	16.2	15.8	18.3	17.7	17.7	19.9	17.9	0.4 (–1.6 to 2.4)
Ovary	10.3	15.1	14.3	12.6	13.7	15.1	10.2	9.1	12.6	13.4	11.7	9.0	–2.1 (–5.2 to 1.1)
Kidney	7.6	7.7	6.8	6.3	9.5	7.6	5.5	6.6	8.5	4.8	4.50	3.3	–4.7 (–8.9 to –0.2)
Urinary bladder	2.9	3.5	4.1	4.6	2.8	3.7	3.6	2.9	4.9	3.1	2.7	2.7	–1.4 (–5.4 to 2.8)
Central nervous system	5.4	3.3	5.9	4.3	4.2	6.7	7.6	3.4	6.4	4.6	3.7	5.5	0.2 (–5.1 to 5.8)
Thyroid	12.2	12.6	15.5	12.8	12.2	12.3	11.4	14.9	9.1	13.1	10.9	11.2	–1.5 (–3.9 to 1.0)
CUP	5.6	6.6	6.7	6.8	4.8	3.1	6.7	3.5	6.2	3.1	5.5	4.4	–3.2 (–7.8 to 1.5)
Hodgkin's lymphoma	1.5	2.0	1.5	4.0	1.5	1.2	1.1	1.2	0.7	3.2	3.1	2.8	2.9 (–6.2 to 13.0)
Non-Hodgkin's lymphoma	13.7	11.3	10.0	15.1	9.9	12.0	11.5	11.2	9.1	10.7	7.1	7.7	–4.0 (–6.9 to –1.0)
Multiple myeloma	3.7	4.7	3.7	5.2	3.6	4.6	2.4	3.2	3.1	3.7	2.1	2.5	–4.8 (–8.5 to –0.9)
Leukaemia	8.1	8.4	9.4	8.3	11.4	9.3	7.6	7.0	9.0	8.4	5.1	6.1	–3.1 (–6.4 to 0.3)

Incidence rate per 100 000 men and women; age-standardisation by the use of 'old European standard population'. All significant results are given in bold format. APC, annual percent change.

stable age-standardised incidence rates could be observed for breast cancer (APC=0.1%). The data revealed a distinct decline in prostate cancer since 2012 regarding the crude (online supplementary table 3) and age-standardised incidence rates (2012–2016; APC=–18.0%). Sex-specific crude mortality rates corresponding to the study period were presented in online supplementary table 4.

Sex-specific relative cancer survival

The 5-year relative survival turned out to be highest for prostate cancer (97.7%) and for testicular cancer (97.2%) (table 4). A favourable prognosis was observed for melanoma of the skin with a 5-year relative survival of 95.3% in men and 96.6% in women. For carcinoma of the breast, survival estimates in women reached 88.6% (figure 2). With 5-year survival rates of 18.1% in men and 20.8% in women, the prognosis for patients with lung cancer was still quite poor. Five-year survival was the worst for carcinoma of the pancreas with rates of 6.4% in males and 10.2% in females. Survival was almost equally as poor for carcinoma of the liver, with 5-year rates of 14.1% for men and 19.8% for women. Only slight sex differences in the 5-year relative survival could be observed for CRC, with rates of 69.3% in men and 70.4% in women.

For the majority of the presented cancer sites, no significant change was observed in the 3-year relative survival rates over the study period (table 5). In men, lung and oropharyngeal cancer showed an increase in 3-year relative survival rates between 2005/2007 and 2011/2013 (figure 3). In women, rising 3-year relative survival rates were found for breast cancer and for carcinoma of the ovary.

DISCUSSION

The present study outlines trends in cancer incidence and survival in the population of the Augsburg region. Regarding the most frequent cancer entities specifically, in men incidence rates for CRC and prostate cancer decreased, while the rates for lung cancer remained relatively stable during the period of 2005 to 2016. After a peak in 2009/2010, incidence rates for malignant melanoma declined in both sexes. In women, the incidence rates for oropharyngeal cancer increased, and the rates for lung and for breast cancer remained rather stable. Trends in 3-year survival of the most common tumour sites in men showed an increase in lung cancer and carcinoma of the oral cavity and the pharynx. In women, rising trends in survival were observed for breast cancer and for ovarian cancer.

Observing three time-periods from 2005/2007 to 2011/2013, the Augsburg data suggest an increase in breast cancer survival. The 5-year relative survival reached 88.6% in females, approximately coinciding with the latest average German rates (87%²²). During the study period, age-standardised incidence rates for breast cancer remained rather stable. More effective treatment methods, and early detection of tumours,²³ were the main reasons for the decrease of mortality regarding this tumour site.²⁴ Considerably higher survival is seen in patients with early-stage, compared with advanced-stage breast cancers.^{23 25} To diagnose breast cancer at an early stage, a systematic mammography screening programme (MSP) has been implemented into routine medical care

Table 4 Malignant tumour 3-year and 5-year relative survival and its 95% CI in the Augsburg study region by sex and site—incident cases of the years 2005–2011 (n=21 493)

Site (ICD-10)	Men		Women	
	3-year RES (95% CI)	5-year RES (95% CI)	3-year RES (95% CI)	5-year RES (95% CI)
Lip/oral cavity/pharynx (C00–C14)	49.6 (44.8 to 54.9)	43.2 (38.4 to 48.7)	66.5 (58.4 to 75.8)	61.0 (52.3 to 71.2)
Oesophagus (C15)	30.3 (24.7 to 37.3)	25.7 (20.2 to 32.7)	37.6 (25.8 to 54.8)	23.9 (14.0 to 40.8)
Stomach (C16)	44.3 (39.2 to 50.0)	41.4 (36.0 to 47.5)	47.1 (41.1 to 54.0)	43.4 (37.0 to 50.8)
Colorectum (C18–C21)	74.6 (72.2 to 77.2)	69.3 (66.5 to 72.3)	73.4 (70.6 to 76.4)	70.4 (67.2 to 73.7)
Liver (C22)	18.9 (14.4 to 24.8)	14.1 (10.0 to 19.7)	28.5 (19.7 to 41.3)	19.8 (12.2 to 32.1)
Gallbladder/biliary tract (C23–C24)	33.8 (24.3 to 47.2)	24.5 (15.7 to 38.4)	20.5 (14.0 to 30.0)	16.4 (10.5 to 25.7)
Pancreas (C25)	9.8 (6.9 to 13.8)	6.4 (4.1 to 10.1)	11.9 (8.6 to 16.4)	10.2 (7.1 to 14.6)
Larynx (C32)	72.2 (64.3 to 81.1)	65.0 (56.3 to 75.1)	47.6 (28.1 to 80.7)	49.0 (28.9 to 83.0)
Lung (C33–C34)	21.0 (18.7 to 23.5)	18.1 (15.9 to 20.6)	27.1 (23.6 to 31.0)	20.8 (17.6 to 24.5)
Malignant melanoma of the skin (C43)	95.6 (92.8 to 98.5)	95.3 (91.8 to 99.0)	98.1 (95.9 to 100.4)	96.6 (93.6 to 99.6)
Mesothelioma (C45)	24.3 (15.0 to 39.3)	18.0 (9.7 to 33.3)	30.2 (11.1 to 82.3)	32.4 (11.9 to 88.3)
Soft tissue without mesothelioma (C46–C49)	67.6 (58.4 to 78.2)	69.8 (60.0 to 81.3)	69.5 (60.2 to 80.2)	63.0 (53.1 to 74.8)
Breast (C50)	69.0 (49.6 to 95.8)	61.0 (40.6 to 91.8)	91.7 (90.4 to 92.9)	88.6 (87.1 to 90.1)
Vulva (C51)			67.8 (58.3 to 78.8)	62.6 (52.3 to 74.8)
Cervix uteri (C53)			71.4 (65.0 to 78.3)	67.2 (60.5 to 74.7)
Corpus uteri (C54–C55)			85.4 (81.9 to 89.1)	82.5 (78.4 to 86.8)
Ovary (C56)			48.0 (43.2 to 53.3)	40.2 (35.5 to 45.6)
Prostate (C61)	96.5 (95.1 to 97.9)	97.7 (96.0 to 99.4)		
Testis (C62)	97.4 (94.8 to 100.0)	97.2 (94.5 to 100.0)		
Kidney (C64)	81.9 (77.1 to 87.0)	79.8 (74.3 to 85.7)	76.6 (70.6 to 83.1)	76.2 (69.6 to 83.4)
Urinary bladder (C67)	61.3 (55.6 to 67.5)	58.1 (51.8 to 65.1)	48.4 (40.1 to 58.4)	48.4 (39.6 to 59.3)
Central nervous system (C70–C72)	29.2 (23.1 to 37.0)	24.2 (18.5 to 31.7)	33.3 (26.2 to 42.3)	28.1 (21.4 to 36.9)
Thyroid (C73)	96.5 (91.5 to 101.8)	95.1 (89.2 to 101.5)	95.3 (92.5 to 98.2)	95.9 (92.9 to 99.0)
CUP (C80)	18.8 (13.9 to 25.3)	16.0 (11.3 to 22.6)	17.6 (12.8 to 24.1)	15.8 (11.0 to 22.7)
Hodgkin's lymphoma (C81)	89.2 (81.6 to 98.0)	87.6 (78.8 to 97.4)	92.3 (84.0 to 101.4)	94.2 (85.7 to 103.6)
Non-Hodgkin's lymphoma (C82–C88)	75.5 (70.8 to 80.5)	73.2 (68.0 to 78.8)	75.3 (70.5 to 80.5)	74.6 (69.3 to 80.3)
Multiple myeloma (C90)	59.5 (51.4 to 68.8)	53.0 (44.5 to 63.2)	58.7 (50.6 to 68.1)	47.5 (39.2 to 57.7)
Leukaemia (C91–C95)	70.3 (64.8 to 76.3)	67.2 (61.2 to 73.9)	65.8 (59.7 to 72.6)	62.5 (55.9 to 69.7)

APC, annual percent change; RES, relative survival (%).

in Germany in 2005.²⁵ The programme targets all women aged between 50 and 69 years and biannually invites them to mammography screening.²⁵ In 2009, comprehensive coverage of the MSP was achieved in the Augsburg region, but incidence rates have not reflected the effects of the MSP observed in Germany as a whole so far. However, a detailed investigation of incidence rates of UICC (Union Internationale Contre le Cancer) stages might give further insights regarding the impact of the MSP on the disease course of breast cancer. Incidence

rates of breast cancer showed a slightly decreasing trend in women aged 50–69, mainly caused by the decline in rates of regional cancers (figure 4). However, localised cancers did not clearly increase with introduction of the MSP in the target group. Enhanced by increasing the use of imaging techniques during the past decade, opportunistic screening might have had an impact on these findings as well.

Major risk factors for breast cancer relate to fertility and childbearing, for example, parity and breastfeeding

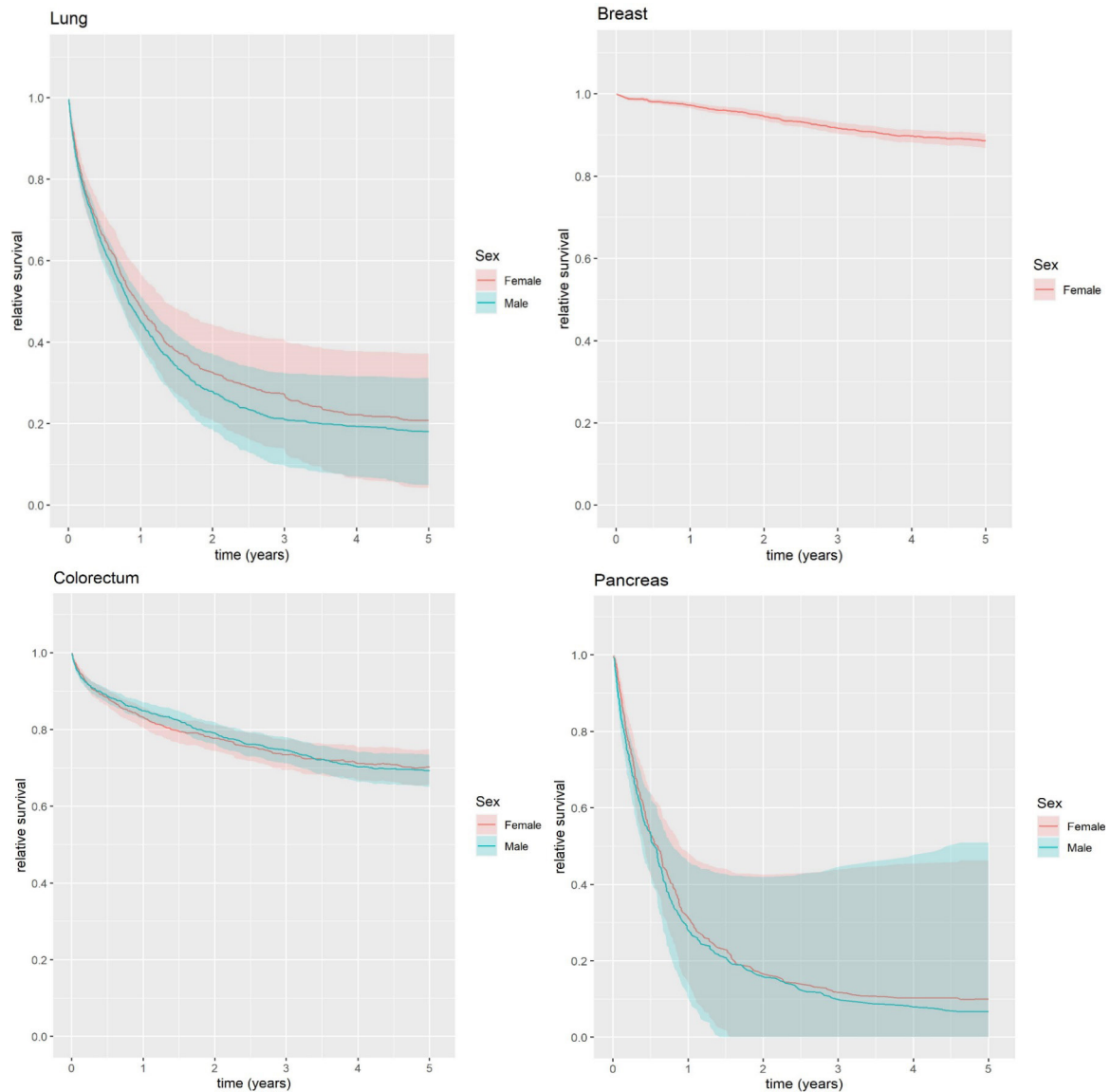


Figure 2 Malignant tumours 3-year and 5-year relative survival in the Augsburg study region for selected sites

duration,^{26 27} and the utilisation of hormone replacement therapy.²⁸ None of these factors may have changed distinctly during the study period. Common life-style factors, for example, high level of alcohol consumption, obesity and physical inactivity increase the risk for the occurrence of breast cancer as well.²⁷ In the Augsburg region, between 1999 and 2001, 35.6% of the population aged 25–74 years were found to have a high alcohol intake.²⁹ Rising trends in the prevalence of obesity were observed between 1989 and 2001, though the prevalence for physical activity increased distinctly in the same time.²⁹

For carcinoma of the cervix, no clear time trend of age-standardised incidence was seen in the Augsburg region, but rates have remained stable in Germany for the last 15 years.²² Five-year relative survival in the Augsburg region (67.2%) was as high as in the whole of Germany (67%²²). As human papilloma virus (HPV) is a main risk factor, early HPV vaccination is recommended by the Standing Committee on Vaccination (STIKO) for girls since 2007

and for boys since 2018.³⁰ In 2015, lowest rates in HPV vaccination in 17-year old girls within Germany were seen in Bavaria (34.2%).³¹ Screening for cervical cancer is part of the German national statutory cancer screening programme and is performed by Pap smear test once a year for women aged 20 years and above. No systematic screening programme was implemented in the study period, but started in 2020.

Lung cancer incidence was approximately twice as high in men compared with women, and was distinctly higher than the average German rates.²² Five-year relative survival reached 18.1% in men and 20.8% in women in the Augsburg region, which is comparable to the latest Germany-wide rates of 15% in men and 21% in women.²² Overall, flat survival trends were recorded worldwide for lung cancer between 1995 and 2014, but Germany was among the 21 countries in which survival increased by 5%–10%.³² In the region of Augsburg, an increase in 3-year relative survival between 2005/2007

Table 5 Malignant tumours 3-year relative survival and its 95% CI in the Augsburg study region in three time periods (2005/2007, 2008/2010 and 2011/2013) by sex and site—incident cancer cases of the years 2005–2013

Site (ICD-10)	2005–2007	2008–2010	2011–2013
	3-year RES (95% CI)	3-year RES (95% CI)	3-year RES (95% CI)
Men (n=14 538)	n=4660	n=4890	n=4988
Lip/oral cavity/pharynx (C00–C14)	45.9 (39.2 to 53.8)	53.5 (46.2 to 61.8)	61.6 (54.5 to 69.8)
Oesophagus (C15)	25.2 (17.4 to 36.4)	30.9 (22.6 to 42.4)	38.0 (29.2 to 49.4)
Stomach (C16)	48.8 (41.2 to 57.9)	36.9 (29.9 to 45.7)	44.7 (37.4 to 53.5)
Colorectum (C18–C21)	74.7 (71.0 to 78.5)	74.5 (70.7 to 78.5)	76.6 (72.8 to 80.6)
Liver (C22)	20.2 (13.7 to 29.8)	16.8 (10.7 to 26.1)	24.8 (18.2 to 34.0)
Pancreas (C25)	9.0 (5.2 to 15.6)	10.0 (5.9 to 17.0)	14.9 (9.9 to 22.2)
Lung (C33–C34)	19.4 (16.0 to 23.5)	22.8 (19.4 to 26.7)	27.1 (23.6 to 31.3)
Malignant melanoma of the skin (C43)	94.1 (89.1 to 99.4)	96.9 (93.1 to 100.8)	99.2 (95.2 to 103.3)
Prostate (C61)	98.1 (96.3 to 100.0)	94.2 (91.9 to 96.6)	98.0 (95.9 to 100.2)
Testis (C62)	97.3 (93.6 to 101.2)	97.9 (94.5 to 101.5)	97.2 (93.4 to 101.2)
Kidney (C64)	82.0 (74.8 to 90.0)	80.0 (72.8 to 88.0)	77.9 (71.2 to 85.2)
Urinary bladder (C67)	60.0 (51.1 to 70.5)	60.1 (51.7 to 69.8)	73.9 (66.2 to 82.5)
Central nervous system (C70–C72)	38.2 (28.1 to 52.0)	22.5 (15.0 to 33.6)	20.0 (12.6 to 31.7)
CUP (C80)	13.3 (7.8 to 22.7)	22.0 (14.3 to 33.9)	23.4 (15.8 to 34.7)
Non-Hodgkin's lymphoma (C82–C88)	71.9 (64.5 to 80.2)	79.2 (72.6 to 86.3)	77.9 (70.9 to 85.7)
Leukaemia (C91–C95)	68.5 (59.9 to 78.3)	69.9 (61.8 to 79.0)	67.0 (59.2 to 75.8)
Women (n=13 342)	n=4160	n=4571	n=4611
Lip/oral cavity/pharynx (C00–C14)	60.4 (47.7 to 76.4)	67.1 (55.0 to 81.9)	83.0 (73.5 to 93.7)
Stomach (C16)	46.7 (38.3 to 57.1)	42.4 (34.0 to 53.0)	55.2 (45.2 to 67.3)
Colorectum (C18–C21)	73.0 (68.8 to 77.5)	74.1 (69.8 to 78.7)	77.6 (73.4 to 82.0)
Pancreas (C25)	10.0 (5.5 to 18.3)	12.1 (7.8 to 18.9)	11.5 (7.4 to 17.8)
Lung (C33–C34)	26.9 (21.6 to 33.5)	29.1 (24.2 to 35.1)	25.7 (20.9 to 31.7)
Malignant melanoma of the skin (C43)	99.5 (96.2 to 102.8)	97.4 (94.1 to 100.7)	97.1 (93.3 to 101.0)
Breast (C50)	89.9 (87.9 to 92.0)	92.7 (91.0 to 94.6)	95.0 (93.3 to 96.7)
Cervix uteri (C53)	72.1 (62.9 to 82.6)	72.2 (62.8 to 83.1)	77.3 (69.3 to 86.3)
Corpus uteri (C54–C55)	82.7 (77.3 to 88.5)	87.3 (82.1 to 92.8)	88.4 (83.4 to 93.6)
Ovary (C56)	41.7 (34.9 to 49.9)	52.4 (45.3 to 60.6)	66.3 (58.6 to 75.0)
Kidney (C64)	82.8 (74.3 to 92.2)	73.8 (64.8 to 84.0)	75.9 (66.8 to 86.2)
Central nervous system (C70–C72)	39.1 (27.9 to 54.8)	28.0 (18.6 to 42.1)	27.4 (18.8 to 40.1)
Thyroid (C73)	94.5 (90.3 to 99.0)	96.4 (92.0 to 101.0)	98.6 (95.3 to 102.0)
CUP (C80)	20.0 (13.1 to 30.6)	16.0 (9.4 to 27.3)	17.4 (10.7 to 28.4)
Non-Hodgkin's lymphoma (C82–C88)	74.9 (67.4 to 83.4)	76.4 (69.5 to 84.1)	75.0 (67.7 to 83.2)
Leukaemia (C91–C95)	64.8 (55.6 to 75.5)	69.2 (60.4 to 79.3)	58.0 (48.0 to 70.0)

RES, relative survival (%)

and 2011/2013 could be found in men, but not in women. The nationwide trend in age-standardised lung cancer incidence and mortality have shown a differential development in men and women since the 1990s, with continuously rising rates in females and declining rates in males.^{2 22} Tobacco smoking is the main risk factor for lung cancer,³³ and thus, diverging time trends of smoking habits in both sexes are assumed to be causal for this development.³⁴ Considering demographic trends,

the rise of tobacco-associated raw mortality is likely to continue, and this process is estimated to persist longer in females than in males.^{35 36} In the MONICA/KORA Augsburg-based surveys, the age-standardised prevalence of smoking in the Augsburg region was found to remain rather stable over the study period 1989–2001, with prevalence reaching 26.3% for current and 31.0% for former smokers in the resident population between 25 and 74 years of age.²⁹

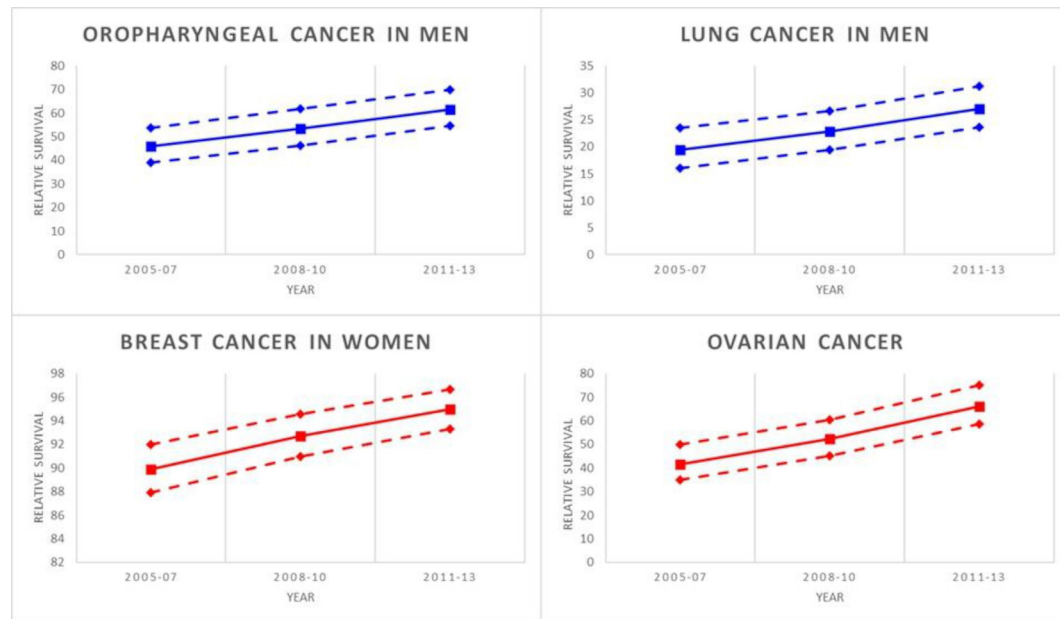


Figure 3 Trend in 3-year relative survival and its 95% CI (dashed lines) in the Augsburg study region for selected sites with significant changes over time.

Oropharyngeal cancers are heterogeneous in respect to localisation and morphology. This is reflected in a differing susceptibility to risk factors. Major risk factors are either tobacco smoking combined with high alcohol intake, which together have a synergistic effect, or HPV infection.²² Cancer of the oral cavity, the tongue and the pharynx, which are particularly susceptible to smoking and alcohol intake, are more likely to be found in men.²² In contrast, women are more often affected by cancer of the oropharynx, which are more likely to be caused by HPV infection.²² Oropharyngeal cancers have a better prognosis as they respond well to radiotherapy

and chemotherapy.³⁷ Correspondingly, the 5-year relative survival of women in the Augsburg region (61.0%) exceeded that of men (43.2%). Survival in women was comparable to the latest national estimates (63%²²), whereas rates in men ranked below the national average (47%²²). Trends in 3-year survival between 2005/2007 and 2011/2013 showed a significant increase in oropharyngeal cancer only in males. The age-standardised incidence rates for oropharyngeal cancer decreased in men, but increased in women, which might be due to the change in smoking behaviour already mentioned above.

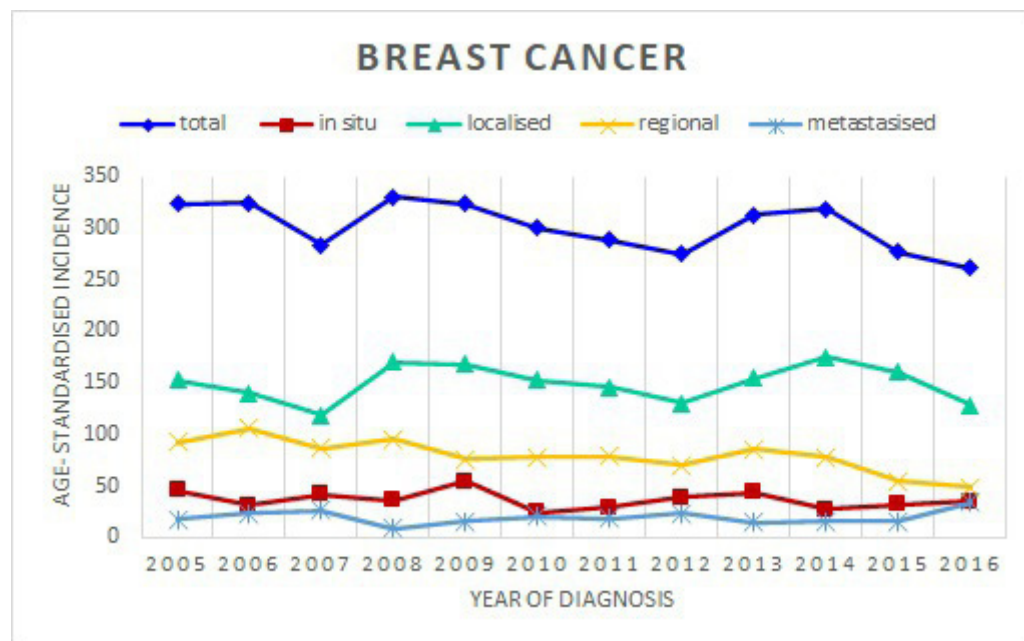


Figure 4 Breast cancer incidence, total and by stage, in women aged 50–69 years in the Augsburg study region between 2005 and 2016, age-standardised rate per 100 000 women.

The trends of incidence, mortality and survival during the study period suggest a reduced burden of CRC in the Augsburg region. The relative survival (69.3% in men and to 70.4% in women) exceeded the average German rates (62% in men, 63% in women (without C21)²²). A decline of age-standardised incidence rates for CRC was observed in both sexes during the study period, though more pronounced in men than women. During the same time-period, CRC mortality decreased markedly only in males, which mainly relates to decreased mortality due to colon cancer (online supplementary table 4A). For Germany, a decrease in age-standardised incidence rates was reported as well, starting in 2003 and becoming stronger in the last years, being accompanied by markedly falling age-standardised mortality rates in both sexes.²⁸ The incidence of CRC in Germany is clearly higher in men than in women.³⁸ Improved survival and decreased mortality are mainly due to advances in treatment,^{38 39} as well as earlier detection of the disease,⁴⁰ which can be achieved by CRC screening via occult blood test in stool and/or colonoscopy. Falling incidence rates may relate to a lower prevalence of risk factors and among others are attributable to the decline in smoking.^{28 41} Screening via colonoscopy in particular is likely to have contributed to the decrease of CRC incidence as precancerous lesions are already removed during the intervention. This has an impact on both the incidence and mortality of CRC and in consequence plays an important role in the prevention of CRC.²⁸ CRC screening via colonoscopy became part of the German national statutory cancer screening programme in 2002 and was offered to men and women age 55 and above through the end of the study period. However, there was no national, systematic screening programme for CRC in Germany during this time.

Age-standardised incidence rates for prostate cancer have declined markedly since 2011 in the region of Augsburg as well as in Germany, after steadily increasing over a long period of time.²² The decrease of prostate-specific antigen-based screening is assumed to be the cause of the decline in prostate cancer incidence rates,⁴² which had in the past led to the detection of many latent cancers, and through a shift of the time point of diagnosis, to artificially high survival rates.⁴³ This might be true for the Augsburg region as well, as 5-year relative survival has increased to 97.7%, exceeding the latest national average for Germany (89%²²). While the age-standardised incidence rates in the region of Augsburg (105.9/100 000) were still comparable to the average German rates in 2011 (113.4/100 000²²), they progressively deviated afterwards, until in 2016 a striking divergence could be observed (Germany: 91.6/100 000;²² Augsburg: 45.1/100 000).

There are some limitations of the present study. First, the data do not encompass the all DCO cases. In consequence, a minor deviation of incidence rates might be possible. However, the proportion of DCO cases from all incident cancer cases in the Augsburg region was less than 10% from 2007 onwards.¹² Second, until 1 April 2017, reporting of incident cases was not compulsory. However,

the Cancer Registry Augsburg was already a clinical and epidemiological registry leading up to that time, and provided data on all clinically confirmed cancer cases in the catchment area of Augsburg. Reliability strongly depends on the validity of information received by death certificates. Incomplete mortality registration unavoidably leads to the overestimation of survival rates. The major strength of this study is that it provides population-based analyses focusing on a geographically defined region and the needs of its resident population. Survival can serve as an instrument to evaluate the efficiency of oncological healthcare in respect to the availability of preventive and therapeutic options.³ Cancer registries can be used as an evidence base for cancer control, helping to identify targets of priority, allocate required resources and evaluate the effect of the measures performed.⁴⁴

CONCLUSION

In general, cancer incidence and survival in the Augsburg region were comparable to the national average in Germany. For the majority of the cancer sites included in this analysis, no significant change in relative survival was observed during the study period. Tumour stage at diagnosis still is the key issue to address. Efforts should be taken to enhance the participation in screening programmes in the Augsburg region. Sex differences seem to have diminished, for example, in lung cancer and carcinoma of the oral cavity and the pharynx, likely due to adaption of lifestyle and associated risk factors. This emphasises the importance of modifiable risk factors such as tobacco smoking and alcohol intake, and should be considered in the future planning of prevention programmes. Additionally, adolescent girls and boys should be encouraged to adhere to the recommended HPV vaccination schedule. The leading key issues for the allocation of healthcare resources in the Augsburg region remain the most common tumour sites. Though facing low numbers of cases for some entities, regional analyses are a valuable instrument to evaluate the efficiency of oncological healthcare at the local level.

Acknowledgements We thank Ms Christina König (University Medical Center of Augsburg, Department of Cancer Data Management, Interdisciplinary Cancer Center, Augsburg) for her great support in data preparation.

Contributors All authors were actively involved in the planning of the study. NG, CM and JL contributed substantially to the conception and design of the study. GS and MT were in charge of the acquisition of data. NG analysed and interpreted the data with feedback from JL, JM-N and CM. NG drafted and revised the manuscript based on comments, which were provided by all authors. JL, JM-N, MT, GS and CM revised the article critically for important intellectual content. All authors approved the final version of the manuscript to be published.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting or dissemination plans of this research.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement No data are available.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iD

Nina Grundmann <http://orcid.org/0000-0002-5715-2406>

REFERENCES

- International Agency for Research on Cancer. Germany, source: Globocan, 2018. Available: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/276-germany-fact-sheets.pdf> [Accessed 01 Aug 2019].
- Haberland J, Bertz J, Wolf U, et al. German cancer statistics 2004. *BMC Cancer* 2010;10:52.
- Nennecke A, Brenner H, Eberle A, et al. [Cancer survival analysis in Germany--heading towards representative and comparable findings]. *Gesundheitswesen* 2010;72:692-9.
- Geiss K, Meyer M. Regional comparison of cancer incidence, mortality, and survival on the level of federal states in Germany using funnel plots. *Eur J Cancer Prev* 2019;28:234-42.
- Jansen L, Castro FA, Gondos A, et al. Recent cancer survival in Germany: an analysis of common and less common cancers. *Int J Cancer* 2015;136:2649-58.
- Nennecke A, Geiss K, Hentschel S, et al. Survival of cancer patients in urban and rural areas of Germany--a comparison. *Cancer Epidemiol* 2014;38:259-65.
- Hiripi E, Gondos A, Emrich K, et al. Survival from common and rare cancers in Germany in the early 21st century. *Ann Oncol* 2012;23:472-9.
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23-34.
- Rossi S, Baili P, Capocaccia R, et al. The EURO-CARE-5 study on cancer survival in Europe 1999-2007: database, quality checks and statistical analysis methods. *Eur J Cancer* 2015;51:2104-19.
- Bayerisches Landesamt für Statistik. GENESIS-Online Datenbank: Bevölkerungsstand. Available: <https://www.statistikdaten.bayern.de/genesis/online/data?operation=abrufabelleAbrufen&selectionname=12411-007s&levelindex=1&levelid=1554800297044&index=13>; [Accessed 06 Apr 2019].
- Meisinger C, Peters A, Linseisen J. [From the MONICA-project via KORA to the NAKO-study: Practical Utility of Epidemiological Studies in Augsburg Region]. *Gesundheitswesen* 2016;78:84-90.
- Bayerisches Krebsregister. Datenbankabfrage: region Schwaben: Augsburg, Stadt; Augsburg; Aichach-Friedberg; diagnose (ICD-10) Alle bösartigen (C00-C97), 2019. Available: https://www.krebsregister-bayern.de/igl_abfrage_d.php [Accessed 10 Jun 2019].
- Silva dos S I. *Cancer epidemiology: principles and methods*. Geneva: World Health Organization, 1999.
- Bayerisches Landesamt für Statistik. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, 2019. Available: <https://www.statistikdaten.bayern.de/genesis/online/data?operation=abrufabelleAbrufen&selectionname=12411-007s&levelindex=1&levelid=1556097832727&index=21>; [Accessed 24 Apr 2019].
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Im Informationssystem Der GBE Zur Altersstandardisierung benutzte Standardbevölkerungen. Gliederungsmerkmale: alter, Geschlecht, Standardbevölkerung, 2019. Available: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=19650715&nummer=1000&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=19130962 [Accessed 28 May 2019].
- National Cancer Institute. *Joinpoint regression program*. Version 4.7.0.0, 2019. <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint>
- Nennecke A, Barnes B, Brenner H, et al. [Data quality or differences in oncological care? - standards of reporting for cancer survival analyses based on registry data]. *Gesundheitswesen* 2013;75:94-8.
- Brenner H, Hakulinen T. Patients with previous cancer should not be excluded in international comparative cancer survival studies. *Int J Cancer* 2007;121:2274-8.
- Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. *Natl Cancer Inst Monogr* 1961;6:101-21.
- Ederer and Heise. *Instructions to IBM 650 programmers in processing survival computations*. National Cancer Institute, 1959.
- Statistisches Bundesamt. Sterbetafel, 2019. Available: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=20A19B2E8DB321768571842EE457DB94.GO_2_2?operation=abrufabelleAbrufen&selectionname=12621-0001&levelindex=0&levelid=1559045500487&index=1
- Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten und Gesellschaft. *Der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland für 2015/16*. 12. Ausgabe. Berlin, 2019.
- Sant M, Allemani C, Capocaccia R, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer* 2003;106:416-22.
- Becker N, Altenburg H-P, Stegmaier C, et al. Report on trends of incidence (1970-2002) of and mortality (1952-2002) from cancer in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;133:23-35.
- Simbrich A, Wellmann I, Heidrich J, et al. Trends in advanced breast cancer incidence rates after implementation of a mammography screening program in a German population. *Cancer Epidemiol* 2016;44:44-51.
- Hermon C, Beral V. Breast cancer mortality rates are levelling off or beginning to decline in many Western countries: analysis of time trends, age-cohort and age-period models of breast cancer mortality in 20 countries. *Br J Cancer* 1996;73:955-60.
- Clarke CA, Purdie DM, Glaser SL. Population attributable risk of breast cancer in white women associated with immediately modifiable risk factors. *BMC Cancer* 2006;6:170.
- Brenner H, Schrotz-King P, Hollecsek B, et al. Declining bowel cancer incidence and mortality in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:101-6.
- Thiele I, Linseisen J, Heier M, et al. Time trends in stroke incidence and in prevalence of risk factors in southern Germany, 1989 to 2008/09. *Sci Rep* 2018;8:11981.
- Takla A, Wiese-Posselt M, Harder T, et al. Background paper for the recommendation of HPV vaccination for boys in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2018;61:1170-86.
- Robert Koch-Institut. Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance - Impfquoten ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland, 2018. Available: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/01_18.pdf?__blob=publicationFile; [Accessed 13 May 2020].
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391:1023-75.
- Eberle A, Jansen L, Castro F, et al. Lung cancer survival in Germany: a population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer* 2015;90:528-33.
- Twardella D, Geiss K, Radespiel-Tröger M, et al. [Trends in incidence of lung cancer according to histological subtype among men and women in Germany : Analysis of cancer registry data with the application of multiple imputation techniques]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2018;61:20-31.
- Zeiger J, Finger JD, Kuntz B, et al. [Trends in smoking among adults in Germany : Evidence from seven population-based health surveys from 1991-2015]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2018;61:1365-76.
- Mons U, Brenner H. Demographic ageing and the evolution of smoking-attributable mortality: the example of Germany. *Tob Control* 2017;26:455-7.
- Wienecke A, Kraywinkel K. Epidemiology of head and neck cancer in Germany. *Onkologe* 2019;25:190-200.
- Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014;383:1490-502.
- Ahmed S, Johnson K, Ahmed O, et al. Advances in the management of colorectal cancer: from biology to treatment. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:1031-42.
- Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EURO-CARE study. *Int J Cancer* 2012;131:1649-58.
- Liang PS, Chen T-Y, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124:2406-15.
- Hermann S, Kraywinkel K. Epidemiology of prostate cancer in Germany. *Onkologe* 2019;25:294-303.
- Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008;44:1345-89.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018;103:356-87.

6 Publikation II: Red blood cell fatty acids and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).

Linseisen J, Grundmann N, Zoller D, Kühn T, Jansen EHJM, Chajès V, Fedirko V, Weiderpass E, Dahm CC, Overvad K, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Rothwell JA, Severi G, Kaaks R, Schulze MB, Aleksandrova K, Sieri S, Panico S, Tumino R, Masala G, De Marco L, Bueno-de-Mesquita B, Vermeulen R, Gram IT, Skeie G, Chirlaque MD, Ardanaz E, Agudo A, Sánchez MJ, Amiano P, Wennberg M, Bodén S, Perez-Cornago A, Aglago EK, Gunter MJ, Jenab M, Heath AK, Nieters A.

Red Blood Cell Fatty Acids and Risk of Colorectal Cancer in The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2021 May;30(5):874-885. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1426. Epub 2021 Feb 22.

Red Blood Cell Fatty Acids and Risk of Colorectal Cancer in The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)



Jakob Linseisen^{1,2}, Nina Grundmann^{1,2}, Dorothee Zoller^{1,3}, Tilman Kühn³, Eugène H.J.M. Jansen⁴, Veronique Chajès⁵, Veronika Fedirko⁶, Elisabete Weiderpass⁵, Christina C. Dahm⁷, Kim Overvad^{7,8}, Anne Tjønneland⁹, Marie-Christine Boutron-Ruault^{10,11}, Joseph A. Rothwell^{10,11}, Gianluca Severi^{10,11,12}, Rudolf Kaaks³, Matthias B. Schulze^{13,14}, Krasimira Aleksandrova^{13,14}, Sabina Sieri¹⁵, Salvatore Panico¹⁶, Rosario Tumino¹⁷, Giovanna Masala¹⁸, Laura De Marco¹⁹, Bas Bueno-de-Mesquita²⁰, Roel Vermeulen²¹, Inger T. Gram²², Guri Skeie²², María-Dolores Chirlaque^{23,24,25}, Eva Ardanaz^{24,26,27}, Antonio Agudo²⁸, María-José Sánchez^{24,29,30,31}, Pilar Amiano^{24,32}, Maria Wennberg³³, Stina Bodén³⁴, Aurora Perez-Cornago³⁵, Elom K. Aglago⁵, Marc J. Gunter⁵, Mazda Jenab⁵, Alicia K. Heath³⁶, and Alexandra Nieters³⁷

ABSTRACT

Background: A growing body of evidence suggests that alterations of dietary fatty acid (FA) profiles are associated with colorectal cancer risk. However, data from large-scale epidemiologic studies using circulating FA measurements to objectively assess individual FA and FA categories are scarce.

Methods: We investigate the association between red blood cell (RBC) membrane FAs and risk of colorectal cancer in a case-control study nested within a large prospective cohort. After a median follow-up of 6.4 years, 1,069 incident colorectal cancer cases were identified and matched to 1,069 controls among participants of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). The FA composition of RBC phospholipids (in mol%) was analyzed by gas chromatography, and their association with risk of colorectal cancer was estimated by multivariable adjusted conditional logistic regression models.

Results: After correction for multiple testing, subjects with higher concentrations of RBC stearic acid were at higher risk for colorectal cancer (OR = 1.23; 95% CI = 1.07–1.42, per 1 mol%). Conversely, colorectal cancer incidence decreased with increasing proportions of RBC n-3 PUFA, particularly eicosapentaenoic acid (0.75; 0.62–0.92, per 1 mol%). The findings for the n-6 PUFA arachidonic acid were inconsistent.

Conclusions: The positive association between prediagnostic RBC stearic acid and colorectal cancer reflects putative differences in FA intake and metabolism between cancer cases and matched controls, which deserve further investigation. The inverse relationship between EPA and colorectal cancer is in line with the repeatedly reported protective effect of fish consumption on colorectal cancer risk.

Impact: These findings add to the evidence on colorectal cancer prevention.

¹Chair of Epidemiology, Ludwig-Maximilians-Universität München, at UNIKA-T, Augsburg, Germany. ²Clinical Epidemiology, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany. ³German Cancer Research Center (DKFZ), Division of Cancer Epidemiology, Heidelberg, Germany. ⁴Centre for Health Protection, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands. ⁵International Agency for Research on Cancer (IARC-WHO), Lyon, France. ⁶Department of Epidemiology, Rollins School of Public Health, Winship Cancer Institute, Emory University, Atlanta, Georgia. ⁷Department of Public Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark. ⁸Department of Cardiology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark. ⁹Danish Cancer Society Research Center, Diet, Genes and Environment, Copenhagen, Denmark. ¹⁰Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations (CESP), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) U1018, Faculté de Médecine, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Villejuif, France. ¹¹Institut de Cancérologie Gustave Roussy, Villejuif, France. ¹²Department of Statistics, Computer Science and Applications (DISIA), University of Florence, Florence, Italy. ¹³German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke, Nuthetal, Germany. ¹⁴Institute of Nutritional Science, University of Potsdam, Potsdam, Germany. ¹⁵Epidemiology and Prevention Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Milan, Italy. ¹⁶Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Federico II University, Naples, Italy. ¹⁷Cancer Registry and Histopathology Department, Provincial Health Authority, Ragusa, Italy. ¹⁸Cancer Risk Factors and Life-Style Epidemiology Unit, Institute for Cancer Research, Prevention and Clinical Network - ISPRO, Florence, Italy. ¹⁹Cancer Epidemiology

Unit, A.O.U. Città della Salute e della Scienza Hospital and CPO Piemonte, Turin, Italy. ²⁰Department for Determinants of Chronic Diseases (DCD), National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands. ²¹Division of Environmental Epidemiology, Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Utrecht University, Utrecht, the Netherlands. ²²Department of Community Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Tromsø, The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway. ²³Department of Epidemiology, Murcia Regional Health Council, IMIB-Arrixaca, Murcia, Spain. ²⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain. ²⁵Department of Health and Social Sciences, Universidad de Murcia, Murcia, Spain. ²⁶Navarra Public Health Institute, Pamplona, Spain. ²⁷IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain. ²⁸Unit of Nutrition and Cancer, Catalan Institute of Oncology - ICO, Nutrition and Cancer Group, Bellvitge Biomedical Research Institute - IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. ²⁹Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP), Granada, Spain. ³⁰Instituto de Investigación Biosanitaria IBS.GRANADA, Granada, Spain. ³¹Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Granada, Granada, Spain. ³²Public Health Division of Gipuzkoa, BioDonostia Research Institute, San Sebastian, Spain. ³³Section of Sustainable Health, Nutritional Research, Umeå University, Umeå, Sweden. ³⁴Department of Radiation Sciences, Oncology unit, Umeå University, Umeå, Sweden. ³⁵Cancer Epidemiology Unit, Nuffield Department of Population Health, Oxford, United Kingdom. ³⁶Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Imperial College London, London, United Kingdom. ³⁷Institute of

Introduction

Colorectal cancer is one of the most frequent malignancies worldwide. In 2018, colorectal cancer was the second most common cancer (12.8% of all cancers) diagnosed in Europe accounting for approximately 500,000 incidents and 242,500 fatal cases (1). Experimental and epidemiologic evidence indicates that nutritional and nutrition-related factors modulate colorectal cancer risk (2). Obesity and physical inactivity, a diet high in red and processed meat or low in wholegrains and dairy products, and high alcohol consumption were shown to be associated with an increased colorectal cancer risk, while a reduced risk was reported for diets high in fiber and calcium (2). Fatty acids are among the nutrients that are hypothesized to affect the risk of colorectal cancer (3, 4). Among these, the role of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids (PUFA) is of particular interest (5–7).

In most studies in rodents, diets high in n-6 PUFA such as linoleic acid (LA) and arachidonic acid (AA) have shown a tumor-promoting effect, whereas diets high in n-3 PUFA, especially eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), were protective against colorectal neoplasms (8). However, in humans, these associations are less clear (6, 9).

Higher fish intake, the main source of EPA and DHA, has been consistently reported as potentially protective for colorectal cancer (6). However, the interpretation of dietary intake data derived from food frequency questionnaires is hampered by substantial imprecision due to potential measurement errors, arguing for the use of objective biomarkers (10–12). Adipose tissue composition reflects best long-term (several years) dietary intake of fatty acids, but due to its invasive methodology, it is not feasible for prospective studies; however, specimens of red blood cells (RBC) are relatively easy to collect. Compared with fatty acids in plasma phospholipids or cholesterol esters (as possible alternative specimens reflecting short-term intake in days up to few weeks), membrane-bound fatty acids are released by phospholipase A2, and, in case of AA and EPA, may serve as substrates for enzymes of the AA and eicosanoid pathways. Thus, the fatty acid composition of RBCs is close to the site with an expected direct impact on metabolic processes involved in the development of colorectal cancer. Because of their long half-life time of about 120 days, RBC fatty acids may reflect medium-term fatty acid supply from the diet (12, 13). Significant correlations between dietary fatty acid intake (FFQ-derived) and their proportion in RBC membranes have been reported for very-long chain PUFA (EPA, DHA), odd-numbered fatty acids (pentadecanoic acid, heptadecanoic acid) as markers of dairy fat intake, and trans fatty acids, with correlation coefficients between 0.2 and 0.5 (14–16). In addition, palmitic acid, oleic acid, and AA were added to the list of fatty acids for which evidence was found that dietary intake could directly modulate their content in RBC (17). To date, only a few prospective studies have assessed the role of fatty acids in colorectal cancer development by measuring circulating biomarkers of fatty acids (4, 18–21), and to our knowledge, this is the first study using RBC fatty acid composition to investigate this association prospectively. Here, we conducted a nested case–control study embedded in the European Prospective Investigation into Cancer and

Nutrition (EPIC), a large multinational cohort of more than 520,000 participants across Europe with considerable variation in fat consumption and dietary fat quality (22–24).

Materials and Methods

Study population and collection of blood samples

The detailed recruitment procedures and collection of questionnaire data, anthropometric measurements, and blood samples for the EPIC cohort have been published elsewhere (23). Briefly, dietary and nondietary variables were assessed using standardized questionnaires that were administered between 1992 and 2000 to 519,978 individuals in 10 European countries. Blood samples were collected at baseline from 385,747 participants. Fasting prior to blood samples collection was not systematic, but time since last consumption of food or drink was recorded. The current study included incident colorectal cancer cases that occurred after baseline assessment and matched control subjects from 8 of the 10 participating countries. At the setup of this nested case–control study, few Norwegian colorectal cancer cases with available blood samples had been identified, and the EPIC center in Malmö, Sweden, did not provide RBCs for fatty acid analysis. Participants from Greece were not included in this analysis for formal reasons.

At recruitment, plasma was obtained from blood samples that were drawn into monovettes containing sodium citrate as an anticoagulant except in Umeå, Sweden, where EDTA or heparin-containing vials were used. After centrifugation of the monovettes and pipetting of the plasma and buffy coat (PBMC) layer, the remaining RBC suspension was aliquoted and frozen. RBC samples were stored in heat-sealed straws (0.5 mL) in liquid nitrogen (–196°C) at the biobank facility of the International Agency for Research on Cancer (IARC, Lyon, France) for all participating countries except Denmark and Sweden, where samples were stored locally and under different protocols (Denmark: aliquots of 1.0 mL stored locally in Nunc tubes at –150°C under nitrogen vapor, Sweden: stored in –80°C freezers).

This study was approved by the Ethical Review Committee of the IARC (Lyon, France), and ethical committees pertaining to all EPIC centers. All EPIC participants have provided written consent for the use of their blood samples and data.

Follow-up for cancer incidence and vital status

In Denmark, Italy, the Netherlands, Spain, Sweden, and the UK, incident cancer cases were identified through record linkage with regional or national cancer registries. In Germany and France, follow-up was based on a combination of methods, including health insurance records, cancer and pathology registries, and active follow-up through study subjects and their next-of-kin. Data on vital status in most EPIC study centers were collected from mortality registries at the regional or national level, in combination with data collected by active follow-up. For each EPIC study center, closure dates of the study period were defined as the latest dates of complete follow-up for both cancer incidence and vital status. By March 2007, complete follow-up data had been reported up to December 2003 or December 2004 for most

Immunodeficiency, Medical Faculty, University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany.

Note: Supplementary data for this article are available at Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention Online (<http://cebp.aacrjournals.org/>).

Corresponding Author: Jakob Linseisen, Chair of Epidemiology, Ludwig-Maximilians-Universität München, at UNIKA-T Augsburg, Neusässer Straße

47, 86156 Augsburg, Germany. Phone: 49 821-598-6470; Fax: 49 821-598-6468; E-mail: j.linseisen@unika-t.de

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2021;30:874–85

doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1426

©2021 American Association for Cancer Research.

centers. For Germany, the censoring date was considered to be the date of the last known contact, or date of cancer diagnosis or death, whichever came first.

Selection of case and control subjects

The 10th Revision of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death (ICD) was used to code the cancer sites. Colon cancers were defined as tumors in the cecum, appendix, ascending colon, hepatic flexure, transverse colon, splenic flexure, descending and sigmoid colon (C18.0-C18.7), as well as tumors that were overlapping or of unspecified origin (C18.8 and C18.9). Stratified analyses were performed for cancers located in the proximal colon (C18.0 – C18.5) and distal colon (C18.6 – C18.7). Cancers of the rectum were defined as tumors occurring at the recto-sigmoid junction (C19) or in the rectum (C20). Anal canal tumors were excluded.

Controls were randomly selected from all cohort members alive and free of cancer (except non-melanoma skin cancer) at the time of diagnosis of the cases and were matched by age at recruitment (± 6 months), sex, study center (to account for center specific differences in questionnaire design, blood collection procedures, differences in ascertaining the outcome, etc.), follow-up time since blood collection (matched by monthly intervals), time of the day at blood collection (± 1 hour; to account for any potential changes that may have occurred in the blood samples over time during storage), and fasting status at the time of blood donation (<3, 3–6, >6 hours). Women were further matched by menopausal status (premenopausal, postmenopausal, perimenopausal/unknown) and phase of menstrual cycle at blood collection. The latter matching criteria was of necessity to other EPIC nested case–control studies that were being conducted using the same matched case–control sets.

Laboratory analysis

Laboratory analyses were conducted at National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands. A detailed description of the methods was published elsewhere (25). Briefly, the phospholipids from RBC membranes were extracted and subsequently methylated with a mixture of toluene and BF₃/MeOH. The fatty acid methyl esters (FAME) were separated by means of gas chromatography and results are reported as percent of the total of 32 fatty acids, on a molar basis (i.e., mol%). The trivial names or the systematic names of the fatty acids are given in **Table 2**, along with the short version; in the other tables, only the short version is given. Throughout the text, we use common trivial names (and abbreviations of) where possible.

Statistical analysis

Study participants' baseline characteristics and fatty acid concentrations were compared between cases and controls using the paired *t* test (for normally distributed continuous data), the Wilcoxon signed rank test (for not normally distributed continuous data) or the χ^2 -test for matched pairs (for categorical data).

We focused on fatty acids that are biomarkers for fatty acid intake or for which a relation to cancer development was postulated. The association between fatty acids and colorectal cancer risk was estimated using conditional logistic regression models conditioned on the matching variables. The results are given as odds ratios (OR), considered as relative risk, and 95% confidence intervals (CI). Fatty acids were categorized into quintiles based on their distribution among the controls. Also, fatty acids data were analyzed as continuous variables (per 1 mol%), and the corresponding *P* values (Wald statistics) can be

interpreted as *P* for trend. Three fatty acids, heptadecanoic acid, AA, and DHA, were natural log-transformed for normality. All models were adjusted for BMI (continuous), smoking status (never, former or current), alcohol intake (continuous [g/day]), educational level (none/primary, secondary, or higher degree), physical activity (inactive, moderately inactive, active (moderately active and active combined) –combining recreational and household activity, expressed as sex-specific categories of metabolic equivalents (26)), self-reported diabetes status at baseline (yes, no), and season of blood collection. These covariates were either known confounders for the association of RBC fatty acids and colorectal cancer (18–21), or related to specific variables. Analyses of dietary sources of fatty acids were not conducted because the analysis of dietary intake of fatty acids was not in the scope of the current biomarker project.

In addition, subanalyses were performed for 769 cases and their matched controls adjusting for 25-hydroxyvitamin D plasma concentrations to evaluate a putative effect of RBC fatty acids on colorectal cancer risk by possibly interacting with vitamin D metabolism for which a protective effect on colon carcinogenesis has been suggested. Information on family history of colorectal cancer was not available; in addition, data on waist and hip circumference was missing in one center (Umeå); however, subanalyses with inclusion of waist-to-hip ratio as confounder showed no meaningful difference in risk estimates as compared with the main analysis. In sensitivity analyses, cases of colorectal cancer diagnosed within the first two years of follow-up were excluded, as the tumor might have already started growing and affecting biomarkers when the blood samples were taken.

We also conducted stratified analyses by anatomical subsites of the tumors (distal and proximal colon, rectum), sex, smoking status, and country to assess potential effect modification. Likelihood ratio χ^2 tests were used to examine heterogeneity of the association by strata. All statistical analyses were performed using SAS software package, version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC). All *P* values reported were two-tailed and a *P* value <0.05 was considered statistically significant. The Benjamini–Hochberg correction was used to control for multiple comparisons in the main analysis (27).

Results

The current study included a total of 1,069 incident colorectal cancer cases, 670 cancers of the colon and 399 rectal cancer cases, and 1,069 matched controls; their baseline characteristics are shown in **Table 1**. About half (51%) of the colon cancers were attributed to the distal colon and 40% to the proximal colon (**Table 1**).

For the control group, the fatty acid composition of RBC membranes and the sums of saturated fatty acids (SFA), MUFA, n-6 PUFA, and n-3 PUFA are given in **Table 2**. Even though the tests for differences between countries for most of the listed fatty acids were statistically significant (data not shown), the absolute differences between countries were within a fairly limited range. The mean fatty acid content (in mol%) in RBC membranes in colon and rectal cancer cases and controls are shown in **Table 3**.

The ORs of colorectal cancer for fatty acids and fatty acid groups are presented in **Table 4**. After adjustment for established colorectal cancer risk factors, there was a significant positive association between the stearic acid content in RBC membranes and colorectal cancer incidence using categorical as well as the continuous variables. The OR (95% CI) increased by 23% (7%–42%, $P_{\text{trend}} = 0.005$) per 1 mol% increase in stearic acid. No significant associations were seen for other SFAs; thus, the result for the sum of SFA [OR (per 1 mol%) = 1.13; 95% CI = 1.03–1.24] was driven by the association observed for stearic acid.

Table 1. Baseline characteristics of colon and rectal cancer cases and matched controls [mean (\pm SD) or *N* (%)].

Characteristics		Colon cancer cases	Matched controls	<i>P</i> value ^a	Rectal cancer cases	Matched controls	<i>P</i> value ^a
<i>N</i>		<i>n</i> = 670	<i>n</i> = 670		<i>n</i> = 399	<i>n</i> = 399	
Sex	Men	342 (51.0%)	342 (51.0%)		233 (58.4%)	233 (58.4%)	
	Women	328 (49.0%)	328 (49.0%)		166 (41.6%)	166 (41.6%)	
Age at baseline (years)		58.8 (\pm 7.1)	58.9 (\pm 7.1)		58.0 (\pm 6.5)	58.0 (\pm 6.5)	
Height (cm)		168.4 (\pm 9.3)	167.3 (\pm 9.1)	<0.001	168.7 (\pm 9.1)	169.0 (\pm 9.1)	0.553
Weight (kg)		76.7 (\pm 14.5)	74.4 (\pm 12.7)	<0.001	76.3 (\pm 13.6)	75.7 (\pm 14.3)	0.414
BMI (kg/m ²)		27.0 (\pm 4.4)	26.6 (\pm 3.9)	0.034	26.8 (\pm 4.0)	26.4 (\pm 3.7)	0.144
Smoking status	Never	278 (41.5%)	296 (44.2%)	0.420	155 (38.8%)	147 (36.8%)	0.916
	Former	235 (35.1%)	227 (33.9%)		130 (32.6%)	134 (33.6%)	
	Current	151 (22.5%)	145 (21.6%)		112 (28.1%)	115 (28.8%)	
	Unknown, missing	6 (0.9%)	2 (0.3%)		2 (0.5%)	3 (0.8%)	
Alcohol intake (g/day)	\leq 7.9	330 (49.3%)	346 (51.6%)	0.334	165 (41.4%)	181 (45.4%)	0.046
	8.0–15.9	125 (18.7%)	113 (16.9%)		74 (18.5%)	66 (16.5%)	
	16.0–39.9	125 (18.7%)	138 (20.6%)		79 (19.8%)	97 (24.3%)	
	\geq 40.0	90 (13.4%)	73 (10.9%)		81 (20.3%)	55 (13.8%)	
Physical activity	Inactive	100 (14.9%)	84 (12.5%)	0.262	58 (14.5%)	51 (12.8%)	0.683
	Moderately inactive	183 (27.3%)	166 (24.8%)		101 (25.3%)	93 (23.3%)	
	Active	335 (50.0%)	370 (55.2%)		209 (52.4%)	218 (54.6%)	
	Missing	52 (7.8%)	50 (7.5%)		31 (7.8%)	37 (9.3%)	
Educational attainment	None or primary school completed	258 (38.5%)	268 (40.0%)	0.819	134 (33.6%)	150 (37.6%)	0.492
	Technical, professional, secondary school	283 (42.2%)	284 (42.4%)		167 (41.9%)	157 (39.3%)	
	Longer education (incl. university degree)	104 (15.5%)	98 (14.6%)		85 (21.3%)	84 (21.1%)	
	Missing/not specified	25 (3.7%)	20 (3.0%)		13 (3.3%)	8 (2.0%)	
Age at diagnosis		62.6 (\pm 7.4)		61.9 (\pm 6.7)			
Site of cancer	Cecum	109 (16.3%)					
	Appendix	1 (0.1%)					
	Ascending colon	70 (10.4%)					
	Hepatic flexure of colon	17 (2.5%)					
	Transverse colon	48 (7.2%)					
	Splenic flexure of colon	26 (3.9%)					
	Descending colon	52 (7.8%)					
	Sigmoid colon	284 (42.4%)					
	Overlapping lesion of colon	7 (1.0%)					
	Colon, NOS	56 (8.4%)					
	Rectosigmoid junction				98 (24.6%)		
	Rectum, NOS				301 (75.4%)		

Abbreviation: NOS, not otherwise specified.

^a χ^2 test or *t* test for matched pairs.

The odd-numbered fatty acid heptadecanoic acid as a putative biomarker of dairy consumption was inversely associated with colorectal cancer risk (OR = 0.49; 95% CI = 0.33–0.80). Likewise, C18:1 trans fatty acids (sum of vaccenic and elaidic acid; their peaks could not be separated with the chosen laboratory methods) showed a significant inverse association with colorectal cancer (OR = 0.56; 95% CI = 0.33–0.96). The RBC membrane content of the *cis* monounsaturated fatty acids was unrelated to colorectal cancer risk.

Concerning n-6 PUFA, a statistically significant positive relationship between the AA content in RBC membranes and colorectal cancer risk was seen for the 3rd (OR = 1.53; 95% CI = 1.12–2.07) and 4th quintile (OR = 1.46; 95% CI = 1.05–2.02) compared with the 1st quintile; using the continuous variable, OR estimates increased but failed to reach statistical significance. However, docosatetraenoic acid

(C22:4n6) was significantly associated with colorectal cancer incidence (OR = 1.22; 95% CI = 1.04–1.45; $P_{\text{trend}} = 0.018$). We observed no association between the RBC membranes content of LA or dihomo- γ -linolenic acid (C20:3n6) and colorectal cancer risk.

The content of EPA and DHA and the sum of n-3 PUFA in RBC membrane lipids was inversely associated with the risk of colorectal cancer. The ORs of colorectal cancer were 0.68 (0.49–0.96) and 0.70 (0.51–0.97) for the highest versus lowest quintile of EPA and DHA, respectively. Per 1 mol% increase in EPA, the cancer risk decreased by 25% (8%–38%, $P_{\text{trend}} = 0.005$).

After adjustment for multiple comparisons, significance of associations was confirmed for stearic acid and the total sum of SFA, EPA and the sum of n-3PUFA, and borderline significance for docosatetraenoic acid. Risk estimates for colorectal cancer and corresponding 95% CI by EPIC country are presented in Fig. 1 for the RBC content of stearic acid

Table 2. RBC fatty acid (FA) composition among controls by EPIC country [mol%; median (25th–75th percentile)].

Fatty acids	France	Italy	Spain	UK	Netherlands	Germany	Sweden	Denmark
N	8	138	116	172	122	122	76	315
SFA								
C14:0, Myristic acid	0.5 (0.4–0.6)	0.3 (0.3–0.4)	0.3 (0.2–0.3)	0.4 (0.3–0.5)	0.5 (0.4–0.5)	0.4 (0.4–0.5)	0.4 (0.4–0.5)	0.4 (0.4–0.5)
C16:0, Palmitic acid	21.9 (21.4–22.5)	21.0 (20.6–21.5)	20.3 (19.7–21.0)	21.3 (20.8–21.8)	21.2 (20.7–21.6)	21.3 (20.8–21.9)	21.2 (20.6–21.5)	21.4 (20.9–21.9)
C18:0, Stearic acid	13.5 (12.9–14.0)	13.9 (13.6–14.3)	14.2 (13.7–14.7)	13.7 (13.3–14.1)	14.1 (13.7–14.6)	14.3 (14.0–14.7)	14.1 (13.8–14.4)	14.0 (13.6–14.5)
SFA, total ^a	42.7 (41.7–43.2)	40.9 (40.0–41.6)	40.1 (39.4–41.0)	40.9 (40.2–41.7)	41.8 (40.9–42.8)	42.0 (41.3–42.8)	40.5 (40.1–41.1)	41.9 (41.1–42.8)
Odd-chain fatty acids								
C15:0, Pentadecanoic acid	0.4 (0.4–0.5)	0.4 (0.3–0.5)	0.4 (0.3–0.4)	0.5 (0.4–0.5)	0.5 (0.3–0.6)	0.5 (0.2–0.7)	0.4 (0.3–0.4)	0.3 (0.3–0.3)
C17:0, Heptadecanoic acid	0.4 (0.4–0.5)	0.4 (0.3–0.4)	0.4 (0.4–0.4)	0.4 (0.3–0.4)	0.3 (0.3–0.4)	0.3 (0.3–0.4)	0.3 (0.3–0.4)	0.3 (0.3–0.4)
Monounsaturated fatty acids (MUFA)								
C16:1n7c, palmitoleic acid	0.7 (0.5–0.8)	0.4 (0.3–0.5)	0.3 (0.2–0.4)	0.5 (0.4–0.6)	0.5 (0.4–0.6)	0.5 (0.4–0.6)	0.5 (0.4–0.6)	0.5 (0.4–0.6)
C18:1n9c, Oleic acid	12.5 (12.3–13.6)	13.4 (12.8–14.2)	13.1 (12.1–14.3)	12.5 (11.5–13.4)	11.9 (11.3–12.6)	12.1 (11.6–12.8)	13.4 (12.7–14.2)	12.5 (11.9–13.2)
C18:1n7t+n9t, Sum of vaccenic acid and elaidic acid	0.5 (0.4–0.5)	0.4 (0.3–0.5)	0.5 (0.4–0.5)	0.8 (0.6–0.9)	0.8 (0.6–0.9)	0.5 (0.4–0.7)	0.6 (0.5–0.7)	0.5 (0.4–0.6)
MUFA, total ^b	18.3 (17.5–19.2)	19.2 (18.0–20.5)	18.9 (17.3–20.4)	17.5 (16.6–18.3)	16.4 (15.6–17.7)	17.5 (17.1–18.3)	18.5 (17.8–19.1)	18.3 (17.7–19.1)
n-6 Polyunsaturated fatty acids (n-6 PUFA)								
C18:2n6c, Linoleic acid, LA	10.6 (9.5–10.7)	9.8 (9.0–10.4)	10.4 (9.3–11.7)	11.4 (10.5–12.5)	11.3 (10.4–12.5)	10.3 (9.6–11.1)	10.3 (9.8–11.2)	10.6 (9.8–11.4)
C20:3n6, Dihomo- γ -linolenic acid, DGLA	1.6 (1.4–1.6)	1.8 (1.5–2.1)	1.6 (1.4–1.8)	1.7 (1.4–1.8)	1.6 (1.4–1.9)	1.5 (1.3–1.7)	1.6 (1.4–1.8)	1.5 (1.3–1.7)
C20:4n6, Arachidonic acid, AA	12.5 (11.8–13.0)	14.3 (13.5–15.1)	13.6 (12.6–14.4)	12.8 (12.0–13.6)	13.8 (13.0–14.6)	13.7 (12.9–14.5)	13.0 (12.4–13.8)	12.1 (11.3–13.0)
C22:4n6, Docosatetraenoic acid	2.3 (2.1–2.5)	3.2 (2.8–3.6)	2.6 (2.3–3.0)	2.5 (2.2–3.0)	3.0 (2.7–3.4)	2.8 (2.4–3.2)	2.3 (2.1–2.6)	2.1 (1.8–2.5)
n-6 PUFA, total ^c	27.3 (25.9–27.5)	29.6 (28.1–30.8)	28.7 (26.9–30.6)	28.8 (27.4–30.8)	30.2 (28.9–32.1)	28.7 (27.4–30.1)	28.0 (26.4–28.9)	26.9 (25.4–28.2)
n-3 Polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA)								
C18:3n3, α -Linolenic acid, ALA	0.1 (0.1–0.1)	0.1 (0.0–0.1)	0.1 (0.0–0.1)	0.1 (0.1–0.2)	0.1 (0.1–0.2)	0.1 (0.1–0.2)	0.2 (0.2–0.2)	0.2 (0.1–0.2)
C20:5n3, Eicosapentaenoic acid, EPA	1.0 (1.0–1.3)	0.6 (0.5–0.8)	0.9 (0.7–1.2)	1.0 (0.7–1.3)	0.8 (0.6–1.0)	1.0 (0.7–1.2)	1.4 (1.1–1.7)	1.3 (1.1–1.7)
C22:5n3, Docosapentaenoic acid, DPA	2.3 (2.0–2.3)	2.1 (1.9–2.3)	1.9 (1.7–2.0)	2.6 (2.4–2.8)	2.6 (2.4–2.8)	2.5 (2.3–2.7)	2.8 (2.5–3.0)	2.6 (2.4–2.8)
C22:6n3, Docosahexaenoic acid, DHA	5.5 (5.3–6.2)	5.1 (4.6–5.8)	6.8 (6.3–7.4)	5.8 (5.1–6.6)	5.0 (4.4–5.7)	5.3 (4.8–6.1)	6.2 (5.4–7.0)	6.3 (5.6–7.0)
n-3 PUFA, total ^d	8.9 (8.6–9.6)	7.9 (7.2–8.9)	9.6 (8.8–10.6)	9.6 (8.5–10.8)	8.5 (7.7–9.5)	9.0 (8.1–9.9)	10.5 (9.6–11.5)	10.4 (9.5–11.6)

^aSum of C14:0, C16:0, C18:0, C20:0.^bSum of C16:1n7c, C18:1n9c, C18:1n7c, C20:1n9c.^cSum of C18:2n6c, C18:3n6, C20:2n6, C20:3n6, C20:4n6, C22:4n6.^dSum of C18:3n3, C20:5n3, C22:5n3, C22:6n3.

Table 3. RBC fatty acid composition for cases and matched controls [mol%; median (25th–75th percentile)].

Fatty acids	Colon cancer cases	Matched controls	Rectal cancer cases	Matched controls
<i>N</i>	670	670	399	399
Saturated fatty acids				
C14:0	0.4 (0.3–0.5)	0.4 (0.3–0.5)	0.4 (0.3–0.5)	0.4 (0.3–0.5)
C16:0	21.1 (20.7–21.7)	21.2 (20.6–21.7)	21.3 (20.8–21.9)	21.2 (20.7–21.8)
C18:0	14.1 (13.6–14.5)	14.0 (13.6–14.5)	14.0 (13.7–14.5)	14.0 (13.6–14.4)
SFA, total ^a	41.4 (40.5–42.4)	41.3 (40.4–42.3)	41.6 (40.7–42.6)	41.4 (40.5–42.3)
Odd-chain fatty acids				
C15:0	0.4 (0.3–0.5)	0.4 (0.3–0.5)	0.3 (0.3–0.5)	0.3 (0.3–0.5)
C17:0	0.4 (0.3–0.4)	0.4 (0.3–0.4)	0.3 (0.3–0.4)	0.4 (0.3–0.4)
Monounsaturated fatty acids				
C16:1n7c	0.5 (0.4–0.6)	0.5 (0.4–0.6)	0.5 (0.4–0.6)	0.5 (0.4–0.6)
C18:1n9c	12.7 (11.9–13.5)	12.6 (11.8–13.4)	12.5 (11.8–13.3)	12.8 (11.9–13.5)
C18:1n7t+n9t	0.5 (0.4–0.7)	0.5 (0.4–0.7)	0.5 (0.4–0.6)	0.5 (0.4–0.7)
MUFA, total ^b	18.1 (17.1–19.1)	17.9 (17.1–19.0)	18.1 (17.3–19.0)	18.2 (17.4–19.2)
n-6 Polyunsaturated fatty acids				
C18:2n6c	10.6 (9.6–11.6)	10.6 (9.7–11.7)	10.4 (9.6–11.4)	10.5 (9.7–11.6)
C20:3n6	1.6 (1.4–1.8)	1.6 (1.4–1.8)	1.5 (1.3–1.8)	1.5 (1.4–1.8)
C20:4n6	13.2 (12.4–14.2)	13.2 (12.2–14.3)	13.0 (12.2–14.0)	13.0 (12.0–13.9)
C22:4n6	2.6 (2.2–3.1)	2.6 (2.2–3.1)	2.6 (2.2–3.0)	2.5 (2.1–3.0)
n-6 PUFA, total ^c	28.5 (27.0–30.2)	28.4 (26.8–30.3)	28.1 (26.6–29.6)	28.3 (26.6–29.7)
n-3 Polyunsaturated fatty acids				
C18:3n3	0.1 (0.1–0.2)	0.1 (0.1–0.2)	0.1 (0.1–0.2)	0.1 (0.1–0.2)
C20:5n3	0.9 (0.7–1.3)	1.0 (0.7–1.3)	1.0 (0.8–1.4)	1.1 (0.8–1.5)
C22:5n3	2.5 (2.2–2.7)	2.5 (2.2–2.7)	2.5 (2.2–2.8)	2.5 (2.3–2.8)
C22:6n3	5.7 (4.9–6.6)	5.9 (5.0–6.7)	5.8 (5.1–6.6)	5.9 (5.2–6.7)
n-3 PUFA, total ^d	9.2 (8.2–10.5)	9.4 (8.3–10.7)	9.4 (8.4–10.6)	9.7 (8.6–10.8)

^aSum of C14:0, C16:0, C18:0, C20:0.

^bSum of C16:1n7c, C18:1n9c, C18:1n7c, C20:1n9c.

^cSum of C18:2n6c, C18:3n6, C20:2n6, C20:3n6, C20:4n6, C22:4n6.

^dSum of C18:3n3, C20:5n3, C22:5n3, C22:6n3.

(Fig. 1A) and EPA (Fig. 1B) and for the RBC content of AA in Supplementary Fig. SF1.

After exclusion of colorectal cancer cases diagnosed within the first two years of follow-up, significant associations persisted for stearic acid, heptadecanoic acid, and EPA (Supplementary Table S1). In a subanalysis with additional adjustment of the main model for plasma 25-hydroxy-vitamin D concentrations, associations remained statistically significant for the sum of SFA, heptadecanoic acid, and odd-chain fatty acids and borderline significant for EPA (Supplementary Table S2).

In Table 5, the associations between fifths of fatty acids and the risk of cancer stratified by tumor site (colon, proximal colon, distal colon, and rectal cancer) are shown. Only the results for fatty acids identified from the main analysis as being associated with colorectal cancer risk are presented. For most fatty acids, including stearic acid, docosahexaenoic acid, EPA, and DHA, we found no clear indication for differential effects by cancer subsite.

We found no evidence for heterogeneity of the results between men and women (Supplementary Table S3). There was suggestion of heterogeneity by smoking status for EPA, with current smokers having a lower risk of colorectal cancer with increasing EPA concentrations ($P_{\text{heterogeneity}} = 0.012$), whereas there was no respective association for former or never smokers.

Discussion

In this multi-center case-control study nested in the prospective EPIC cohort, we observed a positive association between stearic acid

content in RBC membrane lipids and the risk of colorectal cancer, and an inverse association with EPA, the major very long-chain n-3 PUFA. We got indication for a risk-increasing association for the n-6 PUFA AA and docosahexaenoic acid, but for AA, a dose-response relationship could not be established. Inverse associations with colorectal cancer risk were also noted for the odd-numbered fatty acid heptadecanoic acid and the sum of C18:1 trans fatty acids (vaccenic acid and elaidic acid). Correction for multiple testing as well as the results of sensitivity analyses confirmed especially the associations reported for stearic acid and the sum of SFA as well as for EPA and the sum of n-3 PUFA.

We observed that a higher proportion of stearic acid was associated with a higher risk of both colon and rectal cancer. This has also been found in a few very small human studies measuring fatty acid composition in plasma, RBCs, or tumor tissue (vs. normal tissue; refs. 28–30) and strong indication for a causal relationship was provided by using the Mendelian randomization approach (31). Two nested case-control studies with fatty acid measurements in serum and blood did either not report the results for SFA (19) or found no statistically significant association for the total SFA content (18). Stearic acid in blood is poorly correlated with dietary intake, and is endogenously synthesized and also metabolized to the corresponding monounsaturated fatty acid. Studies in rodents have shown that long-chain fatty acid elongase (Elov1–5, Elov1–6) activities are tightly regulated by diet and fasting, hormones, drugs, and also in chronic disease (32). Fatty acid synthesis is increased in many tumors and fatty acid synthase (FASN), the primary enzyme involved in *de novo* lipogenesis from carbohydrates, has been suggested as a drug target

Table 4. OR and 95% CI of colorectal cancer by red blood cell fatty acid composition.

Fatty acids		Quintiles					Continuous variable, per 1 mol% increment OR (95% CI)	P _{trend} ^a
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5		
Saturated fatty acids (SFA)								
C14:0	Range	0.07–0.31	0.31–0.38	0.38–0.43	0.43–0.50	0.50–1.65		
	Cases/Controls (n)	200/213	234/213	184/214	223/214	228/215		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.16 (0.86; 1.55)	0.90 (0.66; 1.24)	1.08 (0.78; 1.49)	1.08 (0.79; 1.48)	1.10 (0.52; 2.34)	0.803
C16:0	Range	17.81–20.49	20.49–20.96	20.96–21.38	21.38–21.87	21.87–30.40		
	Cases/Controls (n)	179/212	219/215	224/214	221/214	226/214		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.17 (0.87; 1.56)	1.24 (0.92; 1.67)	1.17 (0.86; 1.59)	1.14 (0.82; 1.59)	1.03 (0.92; 1.16)	0.588
C18:0	Range	10.03–13.52	13.52–13.86	13.86–14.18	14.18–14.57	14.57–18.17		
	Cases/Controls (n)	201/212	175/215	240/213	210/215	243/214		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.89 (0.67; 1.20)	1.27 (0.96; 1.69)	1.11 (0.83; 1.49)	1.37 (1.01; 1.86)	1.23 (1.07; 1.42)	0.005 ^b
SFA, total ^c	Range	35.71–40.24	40.24–40.99	40.99–41.70	41.70–42.54	42.55–55.18		
	Cases/Controls (n)	194/213	198/213	202/215	225/214	250/214		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.12 (0.82; 1.53)	1.19 (0.84; 1.67)	1.36 (0.94; 1.95)	1.72 (1.15; 2.56)	1.13 (1.03; 1.24)	0.009 ^b
Odd-chain fatty acids (OCFA)								
C15:0	Range	0.03–0.26	0.26–0.33	0.33–0.39	0.39–0.50	0.50–1.20		
	Cases/Controls (n)	239/213	215/213	175/214	224/215	216/214		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.86 (0.63; 1.17)	0.67 (0.48; 0.95)	0.91 (0.64; 1.31)	0.93 (0.62; 1.38)	0.86 (0.33; 2.24)	0.758
C17:0	Range	0.07–0.30	0.30–0.34	0.34–0.37	0.37–0.41	0.41–0.60		
	Cases/Controls (n)	245/212	216/214	237/214	196/214	175/215		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.91 (0.68; 1.20)	1.02 (0.77; 1.36)	0.81 (0.60; 1.10)	0.73 (0.54; 1.00)	0.49 (0.30; 0.80) ^d	0.004 ^d
OCFA, total ^e	Range	0.18–0.58	0.59–0.69	0.69–0.78	0.78–0.89	0.89–1.47		
	Cases/Controls (n)	231/213	237/214	193/213	205/215	203/214		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.08 (0.81; 1.45)	0.87 (0.63; 1.20)	0.88 (0.63; 1.24)	0.85 (0.58; 1.23)	0.56 (0.27; –1.14)	0.110
Monounsaturated fatty acids (MUFA)								
C16:1n7c	Range	0.05–0.35	0.35–0.44	0.44–0.52	0.52–0.62	0.62–2.74		
	Cases/Controls (n)	183/213	232/213	220/214	197/214	237/215		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.22 (0.91; 1.63)	1.13 (0.83; 1.54)	1.02 (0.74; 1.40)	1.10 (0.78; 1.55)	1.00 (0.61; 1.64)	0.987
C18:1n9c	Range	9.08–11.63	11.63–12.31	12.31–12.94	12.94–13.72	13.73–22.46		
	Cases/Controls (n)	185/212	241/215	237/213	199/214	207/215		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.26 (0.95; 1.67)	1.30 (0.97; 1.73)	1.05 (0.78; 1.41)	1.05 (0.76; 1.43)	1.00 (0.93; 1.09)	0.914
C18:1n7t+n9t ^f	Range	0.00–0.41	0.41–0.50	0.50–0.59	0.59–0.74	0.74–2.46		
	Cases/Controls (n)	259/213	215/214	187/213	216/214	192/215		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.86 (0.65; 1.13)	0.70 (0.52; 0.95)	0.78 (0.57; 1.08)	0.66 (0.46; 0.95)	0.56 (0.33; 0.96)	0.035
MUFA, total ^g	Range	13.11–16.92	16.92–17.71	17.72–18.41	18.41–19.30	19.30–27.87		
	Cases/Controls (n)	217/212	202/214	202/214	214/214	234/215		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.95 (0.72; 1.26)	0.90 (0.67; 1.21)	0.96 (0.70; 1.31)	1.03 (0.74; 1.42)	0.99 (0.93; 1.06)	0.775
n-6 Polyunsaturated fatty acids (n-6 PUFA)								
C18:2n6c	Range	6.56–9.48	9.48–10.24	10.25–10.93	10.93–12.00	12.00–18.25		
	Cases/Controls (n)	242/212	197/215	211/213	227/215	192/214		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.87 (0.66; 1.15)	0.92 (0.70; 1.22)	1.01 (0.76; 1.34)	0.85 (0.62; 1.16)	0.98 (0.91; 1.04)	0.452
C20:3n6	Range	0.07–1.33	1.33–1.49	1.49–1.65	1.65–1.86	1.86–3.41		
	Cases/Controls (n)	212/212	217/214	203/215	214/213	223/215		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.02 (0.77; 1.35)	0.90 (0.68; 1.20)	0.95 (0.72; 1.26)	0.97 (0.72; 1.29)	0.93 (0.71; 1.21)	0.572
C20:4n6	Range	3.87–11.86	11.86–12.72	12.72–13.47	13.47–14.39	14.39–17.45		
	Cases/Controls (n)	174/213	220/213	244/214	226/215	205/214		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.28 (0.95; 1.71)	1.53 (1.12; 2.07)	1.46 (1.05; 2.02)	1.27 (0.90; 1.79)	2.26 (0.89; 5.74) ^d	0.085 ^d
C22:4n6	Range	0.68–2.04	2.04–2.37	2.37–2.70	2.71–3.15	3.15–8.54		
	Cases/Controls (n)	186/212	194/214	225/215	237/213	227/215		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.05 (0.78; 1.40)	1.29 (0.95; 1.74)	1.43 (1.04; 1.95)	1.39 (0.99; 1.94)	1.22 (1.04; 1.45)	0.018
n-6 PUFA, total ^h	Range	14.94–26.24	26.25–27.58	27.58–29.02	29.02–30.45	30.46–37.73		
	Cases/Controls (n)	191/212	200/214	263/215	197/214	218/214		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.14 (0.85; 1.52)	1.53 (1.14; 2.06)	1.17 (0.85; 1.62)	1.33 (0.94; 1.89)	1.89 (0.55; 6.45) ^d	0.310 ^d
n-3 Polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA)								
C18:3n3	Range	0.00–0.07	0.07–0.11	0.11–0.15	0.15–0.20	0.20–1.38		
	Cases/Controls (n)	195/212	218/214	233/214	225/214	198/215		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.04 (0.78; 1.40)	1.13 (0.83; 1.55)	1.10 (0.79; 1.53)	0.98 (0.69; 1.40)	0.95 (0.29; 3.12)	0.927

(Continued on the following page)

Table 4. OR and 95% CI of colorectal cancer by red blood cell fatty acid composition. (Cont'd)

Fatty acids		Quintiles					Continuous variable, per 1 mol% increment OR (95% CI)	<i>P</i> _{trend} ^a
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5		
C20:5n3	Range	0.10–0.66	0.66–0.90	0.90–1.13	1.13–1.48	1.48–5.82		
	Cases/Controls (<i>n</i>)	232/212	245/214	207/215	191/214	194/214		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.01 (0.76; 1.33)	0.77 (0.57; 1.05)	0.68 (0.49; 0.95)	0.68 (0.49; 0.96)	0.75 (0.62; 0.92)	0.005 ^b
C22:5n3	Range	0.64–2.11	2.11–2.38	2.39–2.58	2.58–2.79	2.79–5.71		
	Cases/Controls (<i>n</i>)	229/212	208/215	199/214	202/213	231/215		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.78 (0.56; 1.09)	0.80 (0.57; 1.13)	0.79 (0.55; 1.13)	0.91 (0.63; 1.31)	0.90 (0.69; 1.18)	0.458
C22:6n3	Range	1.34–4.85	4.86–5.56	5.56–6.18	6.18–6.92	6.92–10.55		
	Cases/Controls (<i>n</i>)	236/213	239/214	207/213	192/214	195/215		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.92 (0.70; 1.21)	0.77 (0.58; 1.03)	0.72 (0.54; 0.97)	0.70 (0.51; 0.97)	0.61 (0.38; 0.97) ^d	0.038 ^d
n-3 PUFA, total ^f	Range	2.33–8.14	8.14–9.04	9.04–9.94	9.94–10.99	10.99–18.69		
	Cases/Controls (<i>n</i>)	238/213	232/214	219/214	178/214	202/214		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.91 (0.69; 1.20)	0.78 (0.58; 1.05)	0.63 (0.46; 0.87)	0.73 (0.52; 1.01)	0.93 (0.88; 0.98)	0.013 ^b

Note: OR, adjusted: conditional logistic regression adjusted for BMI, smoking status, education, physical activity, alcohol intake, history of diabetes, and season of blood collection.

^aWald test statistics.

^bSignificant after correction for multiple comparisons (Benjamini-Hochberg).

^cSum of C14:0, C16:0, C18:0, C20:0.

^dLog-transformed.

^eSum of C15:0, C17:0.

^fSum of vaccenic acid and elaidic acid.

^gSum of C16:1n7c, C18:1n9c, C18:1n7c, C20:1n9c.

^hSum of C18:2n6c, C18:3n6, C20:2n6, C20:3n6, C20:4n6, C22:4n6.

ⁱSum of C18:3n3, C20:5n3, C22:5n3, C22:6n3.

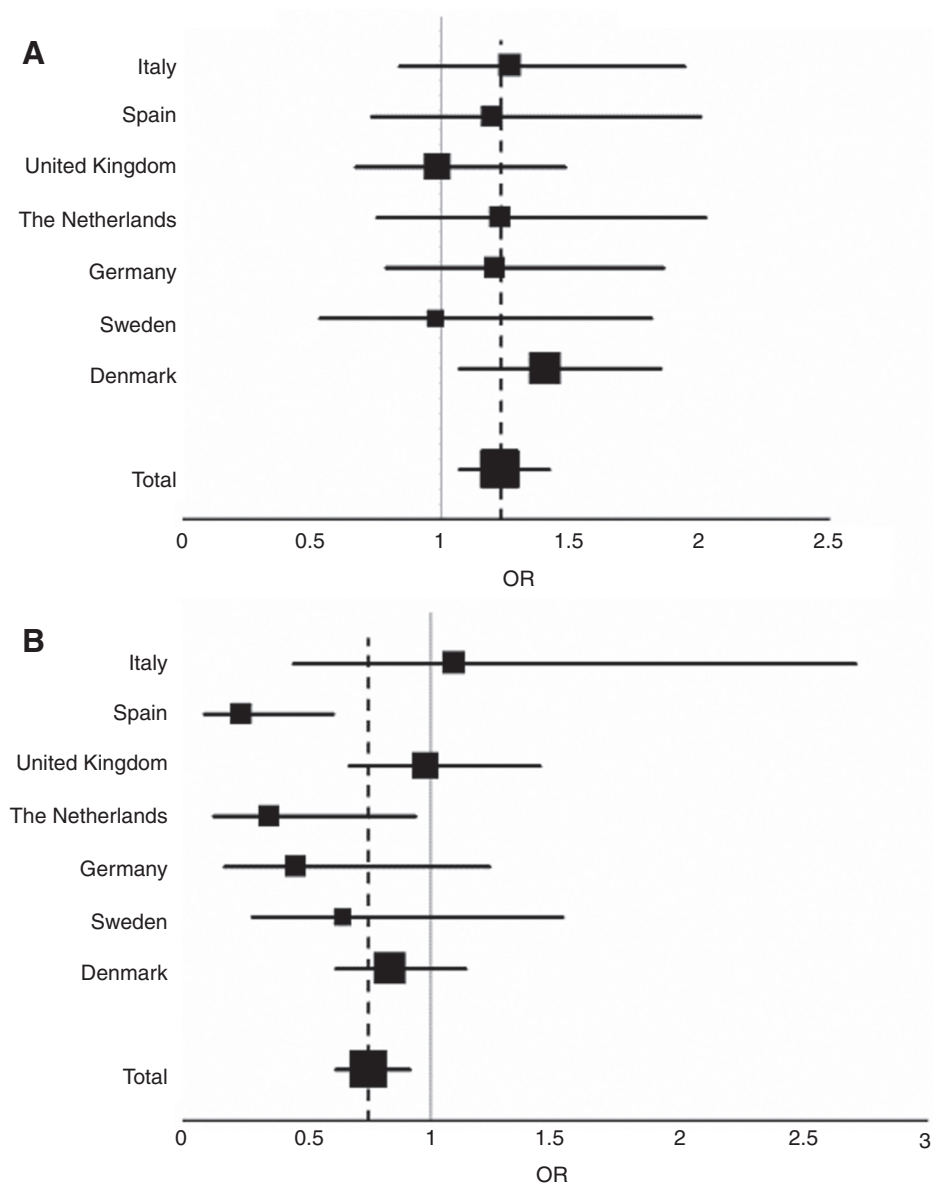
for cancer therapy (33). Interestingly, increased expression of FASN has been detected in more than 80% of aberrant crypt foci, the earliest identified monoclonal lesion in the colon (34), suggesting an involvement of fatty acid metabolism in very early colorectal tumorigenesis. Emerging evidence also indicates a role of SFAs in DNA damage response (35). High intake of SFA may also modulate colorectal cancer risk through an increased bile acid production (36) and elevated diacylglycerol levels (37).

In our study, odd-numbered fatty acids in RBCs, especially heptadecanoic acid, were inversely associated with colorectal cancer risk. Being highly correlated with habitual consumption, heptadecanoic acid can be interpreted as a marker for milk and dairy products consumption (38). A protective association has been found for the consumption of total dairy products and colorectal cancer risk in EPIC, which is consistent with data from other prospective studies (2, 39). The protective effect of dairy products is likely due to their high calcium content (40). Intake of vaccenic acid, the C18:1trans fatty acid originating from ruminant microbiota activity, is also associated with dairy intake. However, vaccenic and elaidic acid could not be separated; thus, a summary estimate for both combined was presented. Because elaidic acid, produced by industrial fat hydrogenation, may have distinctly different biological activities as compared with vaccenic acid, our results are difficult to interpret.

Although we found no significant trend and thus no clear dose-response relationship for AA, we obtained significant positive associations for 3rd and 4th quintile of AA and for the n-6 PUFA docosahexaenoic acid. Using plasma fatty acid data, a Mendelian randomization study supported a causal link between AA and colorectal cancer incidence (31). Data from other prospective studies reported conflicting results.

For long-chain n-3 PUFA, EPA, and DHA, our data demonstrated a lower risk of colorectal cancer and significant association was confirmed by correction for multiple comparisons; this finding is in accordance with previously published results (4, 6) and fits with the reported inverse association between dietary fish intake or the intake of n-3 PUFA in EPIC (4) or in a recent meta-analysis of prospective studies (6). This recently published meta-analysis found a small inverse dose-response relationship between blood levels of n-3 PUFA and colorectal cancer risk (6). An inverse association between advanced colorectal adenomas and the levels of EPA and DHA in erythrocyte membrane phospholipids was also observed in the E3N-EPIC cohort (41).

N-3 and n-6 PUFA use the same enzymes for conversion to different eicosanoids with different biological properties (42). N-3 PUFA were shown to have an effect on cell proliferation and apoptosis, and exert anti-inflammatory functions (43). Inhibition of the synthesis of proinflammatory cytokines, for example, IL1 β and TNF α , has been observed with supplementation of n-3 PUFA in humans (44). This effect is likely to be mediated via decreased activity of the NF- κ B system, a crucial regulator of apoptotic processes. In addition, effects through inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and thus decreased production of proinflammatory eicosanoids derived from AA, especially prostaglandin E₂, are well described (43, 45). PGE₂ itself can promote tumor growth by activating signaling pathways that control cell proliferation and apoptosis (45). Regular use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) have protective associations with colorectal adenoma and colorectal cancer development, most likely via inhibition of COX-1 and COX-2 enzymes (46), thus underlining the importance of this pathway. Enrichment of biomembranes with EPA in subjects with high fish consumption or supplementation of fish oil may have pleiotropic effects on various

**Figure 1.**

The forest plots show the ORs for colorectal cancer and their corresponding 95% CIs, total and for each country participating in the EPIC cohort, for the RBC content of stearic acid (**A**) and of eicosapentaenoic acid (**B**). Cases from France were excluded from these figures.

molecular pathways, including cellular oxidative stress responses (47) as well as alteration in membrane fluidity and subsequent signaling processes (48). Interference in these pathways via dietary interventions appears to be an interesting alternative to the use of chemopreventive drugs, which may exert harmful side-effects (49). EPA potentially can be considered as a chemopreventive agent, and a diet rich in fish (and thus n-3 PUFA) can be recommended for the majority of the population. The apparently stronger colorectal cancer protective effect for EPA seen particularly among current smokers with their expected higher inflammatory potential points to the direction of EPA as anti-inflammatory compound. Direct evidence for suppression of inflammation-driven tumor progression by n-3 PUFA has been reported using fat-1 transgenic mice (50). Furthermore, the crucial balance between colonic epithelial cell proliferation and apoptosis was shown to be favorably affected by dietary n-3 PUFA (51–53).

Increasingly, an interaction between PUFA and the epigenome has been reported, with effects at the global as well as the gene-

specific level (54). PUFA, particularly EPA, were shown to change the expression and activity of crucial epigenomic regulators such as DNMTs and TET proteins. Among the differentially methylated sites are important factors for colon carcinogenesis such as FAS death receptor and the HLTF tumor suppressor protein (55). Epigenetic mechanisms triggered by n-6 PUFA and SFA were also described (56).

In multi-center studies, heterogeneity due to sampling procedures are not uncommon and the magnitude varies between the different participating centers. Thus, analyses were matched for the variable “center”, following also the EPIC-internal suggestions. For the single participating countries, varying sample size affected robustness of the results. Comprising different regions of whole Europe, this large multi-center study provides data of differing dietary habits. This heterogeneity should also be reflected in the respective biomarkers, which enhances the chance to detect exposure–disease associations. The major strength of our study is its

Table 5. Multivariable adjusted OR and 95% CI of colorectal cancer by subsite in association with red blood cell fatty acid composition.

Fatty acids	Site	Quintiles					Continuous variable OR (95% CI) ^a P trend ^b
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
C17:0	Colon	1.00 (ref.)	0.87 (0.61; 1.24)	1.06 (0.74; 1.53)	0.81 (0.55; 1.20)	0.61 (0.41; 0.91)	0.36 (0.19; 0.69) ^c 0.002 ^c
	Colon prox.	1.00 (ref.)	1.37 (0.74; 2.54)	1.91 (1.05; 3.46)	1.08 (0.58; 2.03)	1.10 (0.56; 2.15)	0.64 (0.23; 1.79) ^c 0.395 ^c
	Colon dist.	1.00 (ref.)	0.65 (0.39; 1.08)	0.65 (0.38; 1.12)	0.46 (0.26; 0.82)	0.40 (0.23; 0.71)	0.16 (0.06; 0.43) ^c 0.000 ^c
	Rectum	1.00 (ref.)	1.04 (0.65; 1.68)	1.02 (0.63; 1.65)	0.84 (0.50; 1.39)	1.03 (0.61; 1.73)	0.76 (0.35; 1.66) ^c 0.492 ^c
C18:0	Colon	1.00 (ref.)	0.95 (0.65; 1.38)	1.18 (0.82; 1.70)	1.05 (0.72; 1.52)	1.42 (0.96; 2.12)	1.22 (1.02; 1.46) 0.034
	Colon prox.	1.00 (ref.)	1.12 (0.61; 2.03)	1.28 (0.70; 2.33)	1.16 (0.64; 2.13)	2.44 (1.25; 4.77)	1.38 (1.01; 1.89) 0.042
	Colon dist.	1.00 (ref.)	0.89 (0.51; 1.53)	1.23 (0.73; 2.08)	1.11 (0.65; 1.89)	1.16 (0.66; 2.05)	1.18 (0.92; 1.52) 0.184
	Rectum	1.00 (ref.)	0.87 (0.54; 1.43)	1.48 (0.92; 2.38)	1.39 (0.84; 2.30)	1.38 (0.84; 2.27)	1.29 (1.01; 1.64) 0.040
C18:1n7t+n9t	Colon	1.00 (ref.)	0.79 (0.55; 1.15)	0.69 (0.47; 1.02)	0.83 (0.55; 1.25)	0.77 (0.48; 1.22)	0.80 (0.42; 1.51) 0.492
	Colon prox.	1.00 (ref.)	1.05 (0.57; 1.94)	0.60 (0.31; 1.18)	0.69 (0.35; 1.37)	0.92 (0.44; 1.92)	0.94 (0.37; 2.38) 0.892
	Colon dist.	1.00 (ref.)	0.61 (0.36; 1.04)	0.71 (0.41; 1.25)	0.86 (0.48; 1.54)	0.57 (0.29; 1.12)	0.53 (0.20; 1.39) 0.200
	Rectum	1.00 (ref.)	0.94 (0.60; 1.47)	0.77 (0.48; 1.23)	0.77 (0.45; 1.31)	0.53 (0.28; 0.99)	0.27 (0.10; 0.73) 0.010
C20:4n6	Colon	1.00 (ref.)	1.39 (0.95; 2.05)	1.70 (1.15; 2.52)	1.57 (1.03; 2.37)	1.38 (0.89; 2.12)	3.28 (1.02; 10.62) ^c 0.047 ^c
	Colon prox.	1.00 (ref.)	1.85 (0.99; 3.45)	1.79 (0.98; 3.30)	1.59 (0.82; 3.08)	1.09 (0.54; 2.22)	2.05 (0.29; 14.34) ^c 0.468 ^c
	Colon dist.	1.00 (ref.)	1.29 (0.73; 2.28)	1.86 (1.03; 3.36)	1.63 (0.89; 2.98)	1.68 (0.88; 3.19)	6.10 (1.08; 34.36) ^c 0.041 ^c
	Rectum	1.00 (ref.)	1.20 (0.74; 1.92)	1.40 (0.84; 2.35)	1.35 (0.79; 2.32)	1.30 (0.72; 2.36)	1.76 (0.36; 8.56) ^c 0.486 ^c
C22:4n6	Colon	1.00 (ref.)	1.06 (0.73; 1.54)	1.25 (0.84; 1.86)	1.50 (1.00; 2.25)	1.30 (0.85; 1.99)	1.22 (0.99; 1.50) 0.062
	Colon prox.	1.00 (ref.)	0.75 (0.39; 1.44)	1.02 (0.52; 2.03)	1.06 (0.54; 2.07)	1.18 (0.57; 2.44)	1.24 (0.89; 1.73) 0.194
	Colon dist.	1.00 (ref.)	1.04 (0.62; 1.76)	1.50 (0.85; 2.64)	1.89 (1.03; 3.48)	1.50 (0.81; 2.80)	1.39 (1.00; 1.94) 0.048
	Rectum	1.00 (ref.)	1.05 (0.64; 1.72)	1.41 (0.86; 2.30)	1.33 (0.80; 2.22)	1.58 (0.89; 2.79)	1.23 (0.92; 1.65) 0.157
C20:5n3	Colon	1.00 (ref.)	0.99 (0.71; 1.40)	0.76 (0.53; 1.10)	0.80 (0.53; 1.22)	0.81 (0.53; 1.23)	0.79 (0.62; 1.01) 0.062
	Colon prox.	1.00 (ref.)	0.92 (0.54; 1.57)	0.58 (0.32; 1.04)	0.55 (0.28; 1.10)	0.72 (0.36; 1.44)	0.86 (0.58; 1.27) 0.451
	Colon dist.	1.00 (ref.)	0.98 (0.59; 1.64)	0.83 (0.49; 1.41)	0.87 (0.48; 1.57)	0.77 (0.41; 1.45)	0.63 (0.43; 0.91) 0.015
	Rectum	1.00 (ref.)	0.98 (0.58; 1.64)	0.68 (0.38; 1.20)	0.47 (0.26; 0.85)	0.49 (0.27; 0.89)	0.67 (0.48; 0.94) 0.021
C22:6n3	Colon	1.00 (ref.)	0.91 (0.65; 1.27)	0.76 (0.53; 1.10)	0.66 (0.46; 0.95)	0.72 (0.49; 1.07)	0.57 (0.31; 1.04) ^c 0.065 ^c
	Colon prox.	1.00 (ref.)	1.02 (0.59; 1.76)	0.59 (0.31; 1.11)	0.85 (0.48; 1.50)	0.81 (0.42; 1.56)	0.55 (0.21; 1.48) ^c 0.236 ^c
	Colon dist.	1.00 (ref.)	0.84 (0.51; 1.38)	0.88 (0.53; 1.46)	0.53 (0.31; 0.89)	0.63 (0.36; 1.11)	0.46 (0.19; 1.11) ^c 0.084 ^c
	Rectum	1.00 (ref.)	0.95 (0.59; 1.55)	0.82 (0.49; 1.36)	0.88 (0.52; 1.49)	0.65 (0.37; 1.13)	0.66 (0.29; 1.46) ^c 0.302 ^c

^aConditional logistic regression adjusted for BMI, smoking status, education, physical activity, alcohol intake, history of diabetes, and season of blood collection.

^bWald test statistics.

^cLog-transformed.

large sample size and its prospective design. Additional robustness of results was obtained by correction for multiple comparisons. Although having adjusted for several common colorectal cancer risk factors, residual and unmeasured confounding, due to, for example, medication use, social or environmental factors, cannot be excluded, and thus still remains an important limitation. Likewise, possible misclassification of outcomes cannot be entirely excluded. For a substantial subset of this study, we could adjust for vitamin D status and thus confirm that the major findings reported here are independent of possible vitamin D effects on colorectal carcinogenesis. Data on family history of colorectal cancer were not available. As family disposition would capture genetic predisposition, this is a potential limitation, although we focused especially on sporadic colorectal cancer. Furthermore, the impossibility of separation of the C18:1 trans-fatty acids with the applied analytic method is a clear limitation of our study.

In conclusion, the results from this large case-control study nested within EPIC provide evidence for a positive association between stearic acid and probably also long-chain n-6 PUFA (AA, docosatetraenoic acid) in RBC membranes and the risk of colorectal cancer. Inverse associations were observed for the RBC long-chain n-3 PUFA, especially EPA, and colorectal cancer. These associations can partly be explained by well-described biological mechanisms. However, more research integrating genetic as well as epigenetic data is recommended to further decipher the differential effects of individual fatty acids in colorectal carcinogenesis.

Authors' Disclosures

J. Linseisen reports grants from German Cancer Aid during the conduct of the study. M.B. Schulze reports grants from German Cancer Aid and German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) during the conduct of the study. L. De Marco reports other from Becton Dickinson outside the submitted work. No disclosures were reported by the other authors.

Authors' Contributions

J. Linseisen: Conceptualization, resources, supervision, funding acquisition, methodology, writing—original draft, writing—review and editing. **N. Grundmann:** Formal analysis, visualization, methodology, writing—original draft, writing—review and editing. **D. Zoller:** Formal analysis, methodology, writing—original draft, writing—review and editing, data management. **T. Kühn:** Writing—original draft, writing—review and editing. **E.H.J.M. Jansen:** Validation, writing—original draft, writing—review and editing, laboratory analysis. **V. Chajès:** Writing—original draft, writing—review and editing. **V. Fedirko:** Writing—original draft, writing—review and editing. **E. Weiderpass:** Methodology, writing—original draft, writing—review and editing. **C.C. Dahm:** Resources, investigation, writing—review and editing. **K. Overvad:** Resources, investigation, writing—review and editing. **A. Tjønneland:** Resources, investigation, writing—review and editing. **M.-C. Boutron-Ruault:** Resources, investigation, writing—review and editing. **J.A. Rothwell:** Resources, investigation, writing—review and editing. **G. Severi:** Resources, investigation, writing—review and editing. **R. Kaaks:** Resources, investigation, writing—review and editing. **M.B. Schulze:** Resources, investigation, writing—review and editing. **K. Aleksandrova:** Resources, investigation, writing—review and editing. **S. Sieri:** Resources, investigation, writing—review and editing. **S. Panico:** Resources, investigation, writing—review and editing. **R. Tumino:** Resources, investigation, writing—review and editing. **G. Masala:** Resources, investigation, writing—review and editing. **L. De Marco:** Writing—

review and editing. **B. Bueno-de-Mesquita:** Resources, investigation, writing-review and editing. **R. Vermeulen:** Writing-review and editing. **L.T. Gram:** Writing-review and editing. **G. Skeie:** Writing-review and editing. **M.-D. Chirlaque:** Resources, investigation, writing-review and editing. **E. Ardanaz:** Resources, investigation, writing-review and editing. **A. Agudo:** Resources, investigation, writing-review and editing. **M.-J. Sánchez:** Resources, investigation, writing-review and editing. **P. Amiano:** Resources, investigation, writing-review and editing. **M. Wennberg:** Resources, investigation, methodology, writing-review and editing. **S. Bodén:** Resources, investigation, methodology, writing-review and editing. **A. Perez-Cornago:** Resources, investigation, writing-review and editing. **E.K. Aglago:** Writing-review and editing. **M.J. Gunter:** Writing-review and editing. **M. Jenab:** Writing-review and editing. **A.K. Heath:** Writing-review and editing. **A. Nieters:** Conceptualization, supervision, funding acquisition, methodology, writing-original draft, writing-review and editing.

Acknowledgments

A. Nieters and J. Linseisen received a grant from the German Cancer Aid (Deutsche Krebshilfe, #106812). We thank all the participants in EPIC for their invaluable contribution to the study. The authors gratefully acknowledge the EPIC centers Spain-Asturias and UK-Cambridge for providing data. The coordination of EPIC is financially supported by the European Commission (DG-SANCO) and the International Agency for Research on Cancer. The national cohorts are supported by Danish Cancer Society (Denmark); Ligue Contre le Cancer, Institut Gustave Roussy, Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM; France); German Cancer Aid, German Cancer Research Center (DKFZ), Federal Ministry of Education and Research (BMBF), Deutsche Krebshilfe, Deutsches Krebsforschungszentrum and Federal Ministry of Education and Research (Germany); the Hellenic Health Foundation (Greece); Associazione Italiana per

la Ricerca sul Cancro-AIRC-Italy and National Research Council (Italy); Dutch Ministry of Public Health, Welfare and Sports (VWS), Netherlands Cancer Registry (NKR), LK Research Funds, Dutch Prevention Funds, Dutch ZON (Zorg Onderzoek Nederland), World Cancer Research Fund (WCRF), Statistics Netherlands (the Netherlands); ERC-2009-AdG 232997 (Norway); Health Research Fund (FIS), PI13/00061 to Granada, PI13/01162 to EPIC-Murcia, Regional Governments of Andalucía, Asturias, Basque Country, Murcia and Navarra, and the Catalan Institute of Oncology – ICO, ISCIII RETIC (RD06/0020); AGAUR, Generalitat de Catalunya [exp. 2014 SGR 726]; and the Red Temática de Investigación Cooperativa en Cancer of the Instituto de Salud Carlos III [ISCIII RTICC RD12/0036/0018], co-funded by FEDER funds/European Regional Development Fund (ERDF) “A Way to Build Europe” to Barcelona (Spain); Swedish Cancer Society, Swedish Research Council and County Councils of Skåne and Västerbotten (Sweden); Cancer Research UK (14136 to EPIC-Norfolk; C570/A11692, C570/A16491, C8221/A19170 and C8221/A29017 to EPIC-Oxford), Medical Research Council (1000143 to EPIC-Norfolk, MR/M012190/1 to EPIC-Oxford) (United Kingdom). Financial support was provided by German Cancer Aid (Deutsche Krebshilfe), grant #106812, to A. Nieters and J. Linseisen. Where authors are identified as personnel of the International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, the authors alone are responsible for the views expressed in this article and they do not necessarily represent the decisions, policy or views of the International Agency for Research on Cancer/World Health Organization.

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked *advertisement* in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

Received October 6, 2020; revised December 3, 2020; accepted February 5, 2021; published first February 22, 2021.

References

- International Agency for Research on Cancer. Estimated number of new cases in 2018, Europe, all cancers, both sexes, all ages. Data source: Globocan 2018. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=908&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0&population_group_globocan_id=#collapse-group-1-4-0.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, Continuous Update Project. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. 2018.
- Kim M, Park K. Dietary fat intake and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutrients* 2018;10:1963.
- Aglago EK, Huybrechts I, Murphy N, Casagrande C, Nicolas G, Pischon T, et al. Consumption of fish and long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids is associated with reduced risk of colorectal cancer in a large European cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:654–66.
- Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR, Albert MA, Gordon D, et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials* 2012;33:159–71.
- Kim Y, Kim J. Intake or blood levels of n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020;29:288–99.
- Tutino V, De Nunzio V, Caruso MG, Veronese N, Lorusso D, Di Masi M, et al. Elevated AA/EPA ratio represents an inflammatory biomarker in tumor tissue of metastatic colorectal cancer patients. *Int J Mol Sci* 2019;20:2050.
- Liu M, Zhou L, Zhang B, He M, Dong X, Lin X, et al. Elevation of n-3/n-6 PUFAs ratio suppresses mTORC1 and prevents colorectal carcinogenesis associated with APC mutation. *Oncotarget* 2016;7:76944–54.
- Shen XJ, Zhou JD, Dong JY, Ding WQ, Wu JC. Dietary intake of n-3 fatty acids and colorectal cancer risk: a meta-analysis of data from 489 000 individuals. *Br J Nutr* 2012;108:1550–6.
- Bingham SA, Luben R, Welch A, Wareham N, Khaw KT, Day N. Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet* 2003;362:212–4.
- Baylin A, Campos H. The use of fatty acid biomarkers to reflect dietary intake. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:22–7.
- Arab L, Akbar J. Biomarkers and the measurement of fatty acids. *Public Health Nutr* 2002;5:865–71.
- Stanford JL, King I, Kristal AR. Long-term storage of red blood cells and correlations between red cell and dietary fatty acids: results from a pilot study. *Nutr Cancer* 1991;16:183–8.
- Sun Q, Ma J, Campos H, Hankinson SE, Hu FB. Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women. *Am J Clin Nutr* 2007;86:74–81.
- Sun Q, Ma J, Campos H, Hu FB. Plasma and erythrocyte biomarkers of dairy fat intake and risk of ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr* 2007;86:929–37.
- Fuhrman BJ, Barba M, Krogh V, Micheli A, Pala V, Lauria R, et al. Erythrocyte membrane phospholipid composition as a biomarker of dietary fat. *Ann Nutr Metab* 2006;50:95–102.
- Poppitt SD, Kilmartin P, Butler P, Keogh GF. Assessment of erythrocyte phospholipid fatty acid composition as a biomarker for dietary MUFA, PUFA or saturated fatty acid intake in a controlled cross-over intervention trial. *Lipids Health Dis* 2005;4:30.
- Kojima M, Wakai K, Tokudome S, Suzuki K, Tamakoshi K, Watanabe Y, et al. Serum levels of polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2005;161:462–71.
- Hall MN, Campos H, Li H, Sesso HD, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Blood levels of long-chain polyunsaturated fatty acids, aspirin, and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:314–21.
- Hodge AM, Williamson EJ, Bassett JK, MacInnis RJ, Giles GG, English DR. Dietary and biomarker estimates of fatty acids and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2015;137:1224–34.
- Butler LM, Yuan JM, Huang JY, Su J, Wang R, Koh WP, et al. Plasma fatty acids and risk of colon and rectal cancers in the Singapore Chinese Health Study. *NPJ Precis Oncol* 2017;1:38.
- Riboli E, Kaaks R. The EPIC project: Rationale and study design. *Int J Epidemiol* 1997;26:S6–S14.

23. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, et al. European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr* 2002;5:1113–24.
24. Linseisen J, Welch AA, Ocke M, Amiano P, Agnoli C, Ferrari P, et al. Dietary fat intake in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition: results from the 24-h dietary recalls. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:S61–80.
25. Kroger J, Zietemann V, Enzenbach C, Weikert C, Jansen EH, Doring F, et al. Erythrocyte membrane phospholipid fatty acids, desaturase activity, and dietary fatty acids in relation to risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr* 2011;93:127–42.
26. Cust AE, Smith BJ, Chau J, van der Ploeg HP, Friedenreich CM, Armstrong BK, et al. Validity and repeatability of the EPIC physical activity questionnaire: a validation study using accelerometers as an objective measure. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2008;5:33.
27. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate - a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc B* 1995;57:289–300.
28. Baro L, Hermoso JC, Nunez MC, Jimenez-Rios JA, Gil A. Abnormalities in plasma and red blood cell fatty acid profiles of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998;77:1978–83.
29. Neoptolemos JP, Clayton H, Heagerty AM, Nicholson MJ, Johnson B, Mason J, et al. Dietary fat in relation to fatty acid composition of red cells and adipose tissue in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1988;58:575–9.
30. Neoptolemos JP, Husband D, Imray C, Rowley S, Lawson N. Arachidonic acid and docosahexaenoic acid are increased in human colorectal cancer. *Gut* 1991;32:278–81.
31. May-Wilson S, Sud A, Law PJ, Palin K, Tuupanen S, Gylfe A, et al. Pro-inflammatory fatty acid profile and colorectal cancer risk: a Mendelian randomisation analysis. *Eur J Cancer* 2017;84:228–38.
32. Wang Y, Torres-Gonzalez M, Tripathy S, Botolin D, Christian B, Jump DB. Elevated hepatic fatty acid elongase-5 activity affects multiple pathways controlling hepatic lipid and carbohydrate composition. *J Lipid Res* 2008;49:1538–52.
33. Kuhajda FP. Fatty acid synthase and cancer: new application of an old pathway. *Cancer Res* 2006;66:5977–80.
34. Kearney KE, Pretlow TG, Pretlow TP. Increased expression of fatty acid synthase in human aberrant crypt foci: possible target for colorectal cancer prevention. *Int J Cancer* 2009;125:249–52.
35. Zeng L, Wu GZ, Goh KJ, Lee YM, Ng CC, You AB, et al. Saturated fatty acids modulate cell response to DNA damage: implication for their role in tumorigenesis. *PLoS One* 2008;3:e2329.
36. Hill MJ. Bile acids and colorectal cancer: hypothesis. *Eur J Cancer Prev* 1991;1:69–74.
37. Pickering JS, Lupton JR, Chapkin RS. Dietary fat, fiber, and carcinogen alter fecal diacylglycerol composition and mass. *Cancer Res* 1995;55:2293–8.
38. Saadatian-Elahi M, Slimani N, Chajes V, Jenab M, Goudable J, Biessy C, et al. Plasma phospholipid fatty acid profiles and their association with food intakes: results from a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009;89:331–46.
39. Norat T, Riboli E. Dairy products and colorectal cancer: a review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1–17.
40. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJ, Norat T, Pischon T, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:b5500.
41. Cottet V, Collin M, Gross AS, Boutron-Ruault MC, Morois S, Clavel-Chapelon F, et al. Erythrocyte membrane phospholipid fatty acid concentrations and risk of colorectal adenomas: a case-control nested in the French E3N-EPIC cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1417–27.
42. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans* 2017;45:1105–15.
43. Berquin IM, Edwards JJ, Chen YQ. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. *Cancer Lett* 2008;269:363–77.
44. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JW, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989;320:265–71.
45. Wang D, Dubois RN. Prostaglandins and cancer. *Gut* 2006;55:115–22.
46. Das D, Arber N, Jankowski JA. Chemoprevention of colorectal cancer. *Digestion* 2007;76:51–67.
47. Leufkens AM, van Duijnhoven FJ, Woudt SH, Siersema PD, Jenab M, Jansen EH, et al. Biomarkers of oxidative stress and risk of developing colorectal cancer: a cohort-nested case-control study in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2012;175:653–63.
48. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004;79:935–45.
49. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021–9.
50. Jia Q, Lupton JR, Smith R, Weeks BR, Callaway E, Davidson LA, et al. Reduced colitis-associated colon cancer in Fat-1 (n-3 fatty acid desaturase) transgenic mice. *Cancer Res* 2008;68:3985–91.
51. Courtney ED, Matthews S, Finlayson C, Di Piero D, Belluzzi A, Roda E, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) reduces crypt cell proliferation and increases apoptosis in normal colonic mucosa in subjects with a history of colorectal adenomas. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:765–76.
52. Cheng J, Ogawa K, Kuriki K, Yokoyama Y, Kamiya T, Seno K, et al. Increased intake of n-3 polyunsaturated fatty acids elevates the level of apoptosis in the normal sigmoid colon of patients polypectomized for adenomas/tumors. *Cancer Lett* 2003;193:17–24.
53. Skender B, Vaculova AH, Hofmanova J. Docosahexaenoic fatty acid (DHA) in the regulation of colon cell growth and cell death: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012;156:186–99.
54. Moradi Sarabi M, Mohammadrezaei Khorramabadi R, Zare Z, Eftekhari E. Polyunsaturated fatty acids and DNA methylation in colorectal cancer. *World J Clin Cases* 2019;7:4172–85.
55. Aslibekyan S, Wiener HW, Havel PJ, Stanhope KL, O'Brien DM, Hopkins SE, et al. DNA methylation patterns are associated with n-3 fatty acid intake in Yup'ik people. *J Nutr* 2014;144:425–30.
56. Gonzalez-Becerra K, Ramos-Lopez O, Barron-Cabrera E, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez-Lopez E, et al. Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review. *Lipids Health Dis* 2019;18:178.

7 Literaturverzeichnis

1. International Agency for Research on Cancer. World. Source: GLOBOCAN 2020; Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>; accessed on 27.12.2021.
2. Statistisches Bundesamt (Destatis). Todesursachenstatistik 2020. Available at: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/11/PD21_505_23211.html;jsessionid=69FDA663FF4BE323CA6C99BDCF17A2D5.live722; accessed on 28.12.2021.
3. Arndt V, Dahm S, Kraywinkel K. Krebsprävalenz in Deutschland 2017. Anzahl der Cancer Survivors basierend auf Daten bevölkerungsbezogener Krebsregister. *Onkologe*. 2021(27):717-23.
4. Robert Koch-Institut (Hrsg.). Krebs in Deutschland für 2017/18. Berlin. 2021. Available at: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.html; accessed on 05.11.2021.
5. Robert Koch-Institut (Hrsg.). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin 2016.
6. Nennecke A, Brenner H, Eberle A, et al. [Cancer survival analysis in Germany--heading towards representative and comparable findings]. *Gesundheitswesen*. 2010;72(10):692-9.
7. World Health Organization. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001299>; accessed on 27.12.2021.
8. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL). Bayerisches Krebsregister. Available at: <https://www.lgl.bayern.de/gesundheits/krebsregister/index.htm>; accessed on 27.12.2021.
9. Nennecke A, Barnes B, Brenner H, et al. [Data quality or differences in oncological care? - standards of reporting for cancer survival analyses based on registry data]. *Gesundheitswesen*. 2013;75(2):94-8.
10. Stegmaier C, Hentschel S, Hofstädter F, Katalinic A, Tillack A, Klinkhammer-Schalke M (Hrsg.). Das Manual der Krebsregistrierung. München. Zuckerschwerdt-Verlag. Available at: <https://www.gekid.de/manual-der-krebsregistrierung>; accessed on 28.07.2021
11. Robert Koch-Institut. Epidemiologische und klinische Krebsregister - Was sind die Unterschiede? Available at: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Archiv_vor2017/unterschiede_epi_klin_reg.html; accessed on 20.07.2021.
12. Bundeskrebsregisterdatengesetzes (BKRG). Available at: <https://www.kk-n.de/wp-content/uploads/2017/01/Bundeskrebsregisterdatengesetz-BKRG-2009.pdf>; accessed on 27.12.2021.
13. Krebsfrüherkennungs- und -registergesetzes (KFRG); Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013 Teil I Nr.16. Available at: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl113s0617.pdf#bgbl%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl113s0617.pdf%27%5D1641561224210; accessed on 27.12.2021.

14. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL). Jahresbericht 2014 des bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern. Krebs in Bayern in den Jahren 2011 und 2012. Band 1 der Schriftenreihe Krebsregister Bayern. Available at: https://www.lgl.bayern.de/downloads/gesundheit/krebsregister/doc/Jahresberichte/Jahresbericht_2014.pdf; accessed on 05.08.2021.
15. Bayerisches Krebsregistergesetz (BayKRegG). Bayerisches Gesetz- und Verordnungsblatt Nr. 4/2017 (GVBl. S. 26, BayRS 2126-12-G). Available at: <https://www.lgl.bayern.de/downloads/gesundheit/krebsregister/doc/BayKRegG2017.pdf>; accessed on 27.12.2021.
16. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL). Meldebroschüre zur Krebsregistrierung in Bayern. Band 3 der Schriftenreihe Bayerisches Krebsregister; Available at: <https://www.lgl.bayern.de/gesundheit/krebsregister/aerzte/index.htm>; accessed on 27.12.2021.
17. Geiss K, Meyer M. Regional comparison of cancer incidence, mortality, and survival on the level of federal states in Germany using funnel plots. *Eur J Cancer Prev.* 2019;28(3):234-42.
18. Jansen L, Gondos A, Eberle A, et al. Cancer survival in Eastern and Western Germany after the fall of the iron curtain. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(9):689-93.
19. Nennecke A, Geiss K, Hentschel S, et al. Survival of cancer patients in urban and rural areas of Germany--a comparison. *Cancer Epidemiol.* 2014;38(3):259-65.
20. Radespiel-Troger M, Geiss K, Twardella D, Maier W, Meyer M. Cancer incidence in urban, rural, and densely populated districts close to core cities in Bavaria, Germany. *Int Arch Occup Environ Health.* 2018;91(2):155-74.
21. Nennecke AL, Hentschel S, Reintjes R. Cancer survival analysis in Hamburg 1995-2003: assessing the data quality within a population-based registry. *Acta Oncol.* 2009;48(1):34-43.
22. Jansen L, Erb C, Nennecke A, et al. Socioeconomic deprivation and cancer survival in a metropolitan area: An analysis of cancer registry data from Hamburg, Germany. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;4:100063.
23. Jansen L, Castro FA, Gondos A, et al. Recent cancer survival in Germany: an analysis of common and less common cancers. *Int J Cancer.* 2015;136(11):2649-58.
24. Jansen L, Behrens G, Finke I, et al. Area-Based Socioeconomic Inequalities in Colorectal Cancer Survival in Germany: Investigation Based on Population-Based Clinical Cancer Registration. *Front Oncol.* 2020;10:857.
25. Twardella D, Geiss K, Radespiel-Troger M, Benner A, Ficker JH, Meyer M. [Trends in incidence of lung cancer according to histological subtype among men and women in Germany : Analysis of cancer registry data with the application of multiple imputation techniques]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2018;61(1):20-31.
26. Simbrich A, Wellmann I, Heidrich J, Heidinger O, Hense HW. Trends in advanced breast cancer incidence rates after implementation of a mammography screening program in a German population. *Cancer Epidemiol.* 2016;44:44-51.
27. Eberle A, Jansen L, Castro F, et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer.* 2015;90(3):528-33.
28. Brenner H, Schrotz-King P, Holleczeck B, Katalinic A, Hoffmeister M. Declining Bowel Cancer Incidence and Mortality in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(7):101-6.

29. Jansen L, Holleczeck B, Kraywinkel K, et al. Divergent Patterns and Trends in Breast Cancer Incidence, Mortality and Survival Among Older Women in Germany and the United States. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9).
30. Nennecke A, Wienecke A, Kraywinkel K. [Leukemia incidence and survival in Germany according to current standardized categories]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014;57(1):93-102.
31. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. Available at: <http://www.dietandcancerreport.org>; accessed on 27.12.2021.
32. Behrens G, Gredner T, Stock C, Leitzmann MF, Brenner H, Mons U. Cancers Due to Excess Weight, Low Physical Activity, and Unhealthy Diet. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(35-36):578-85.
33. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(8):579-91.
34. World Health Organisation (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series 2000;894: i-xii, 1-253. Epub2001/03/10. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>; accessed on 28.10.2021.
35. Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol*. 2009;472:57-88.
36. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
37. Wienecke A, Neuhauser H, Kraywinkel K, Barnes B. Cancers Potentially Preventable through Excess Weight Reduction in Germany in 2010. *Obes Facts*. 2018;11(5):400-12.
38. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) (Hrsg.). Adipositas und Krebs. Fakten zur Krebsprävention. Heidelberg, 2014. Available at: https://www.dkfz.de/de/a_krebspraevention-neu/Downloads/pdf/FzK/FzK_2014_Adipositas-und-Krebs.pdf; accessed on 30.10.2021.
39. Ulrich CM, Wiskemann J, Steindorf K. [Physiologic and molecular mechanisms linking physical activity to cancer risk and progression]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(1):3-9.
40. Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Recent Results Cancer Res*. 2011;188:125-39.
41. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(3):205-11.
42. Il'yasova D, Colbert LH, Harris TB, et al. Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(10):2413-8.
43. Norat T, Scoccianti C, Boutron-Ruault MC, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Diet and cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015;39 Suppl 1:S56-66.
44. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Physical activity and cancer; Available at: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Physical-activity.pdf>; accessed on 05.11.2021.

45. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, et al. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(6):1252-61.
46. Morris JS, Bradbury KE, Cross AJ, Gunter MJ, Murphy N. Physical activity, sedentary behaviour and colorectal cancer risk in the UK Biobank. *Br J Cancer.* 2018;118(6):920-9.
47. Lynch BM. Sedentary behavior and cancer: a systematic review of the literature and proposed biological mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(11):2691-709.
48. Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care.* 2003;26(3):557-62.
49. Kaaks R. Nutrition, insulin, IGF-1 metabolism and cancer risk: a summary of epidemiological evidence. *Novartis Found Symp.* 2004;262:247-60; discussion 60-68.
50. Mons U, Gredner T, Behrens G, Stock C, Brenner H. Cancers Due to Smoking and High Alcohol Consumption. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(35-36):571-7.
51. Pelucchi C, Tramacere I, Boffetta P, Negri E, La Vecchia C. Alcohol consumption and cancer risk. *Nutr Cancer.* 2011;63(7):983-90.
52. Rehm J, Shield KD. Alcohol Use and Cancer in the European Union. *Eur Addict Res.* 2021;27(1):1-8.
53. Rehm J, Shield KD, Weiderpass E. Alcohol consumption. A leading risk factor for cancer. *Chem Biol Interact.* 2020;331:109280.
54. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2015;112(3):580-93.
55. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Alcoholic drinks. Available at: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Alcoholic-Drinks.pdf>; accessed on 05.11.2021.
56. Bergmann MM, Rehm J, Klipstein-Grobusch K, et al. The association of pattern of lifetime alcohol use and cause of death in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study. *Int J Epidemiol.* 2013;42(6):1772-90.
57. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) (Hrsg.). Wirkung und Risiken von Alkohol. Fakten zur Krebsprävention. Heidelberg, 2014. Available at: https://www.dkfz.de/de/krebspraevention/download/FzK_Wirkung_und_Risiken_von_Alkohol.pdf; accessed on 20.08.2021.
58. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) (Hrsg.). Rauchen und Lungenerkrankungen. Fakten zum Rauchen. Heidelberg, 2019. Available at https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/FzR/FzR_2019_Rauchen-und-Lungenerkrankungen.pdf?m=1558446907&; accessed on 05.11.2021.
59. Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.) (2010). Schutz der Familie vor Tabakrauch. Band 14, Rote Reihe Tabakprävention und Tabakkontrolle; Available at: https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/RoteReihe/Band_14_Schutz_der_Familie_vor_Tabakrauch.pdf; accessed on 05.11.2021.
60. Talhout R, Schulz T, Florek E, van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8(2):613-28.
61. Goldkorn T, Filosto S, Chung S. Lung injury and lung cancer caused by cigarette smoke-induced oxidative stress: Molecular mechanisms and therapeutic opportunities involving the

- ceramide-generating machinery and epidermal growth factor receptor. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21(15):2149-74.
62. Gredner T, Behrens G, Stock C, Brenner H, Mons U. Cancers Due to Infection and Selected Environmental Factors. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(35-36):586-93.
63. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. 2018.
64. Kim M, Park K. Dietary Fat Intake and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients*. 2018;10(12).
65. Aglago EK, Huybrechts I, Murphy N, et al. Consumption of Fish and Long-chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Is Associated With Reduced Risk of Colorectal Cancer in a Large European Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019.
66. Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(1):159-71.
67. Kim Y, Kim J. Intake or blood levels of n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019.
68. Tutino V, De Nunzio V, Caruso MG, et al. Elevated AA/EPA Ratio Represents an Inflammatory Biomarker in Tumor Tissue of Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8).
69. Shen XJ, Zhou JD, Dong JY, Ding WQ, Wu JC. Dietary intake of n-3 fatty acids and colorectal cancer risk: a meta-analysis of data from 489 000 individuals. *Br J Nutr*. 2012;108(9):1550-6.
70. Bingham SA, Luben R, Welch A, Wareham N, Khaw KT, Day N. Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet*. 2003;362(9379):212-4.
71. Baylin A, Campos H. The use of fatty acid biomarkers to reflect dietary intake. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17(1):22-7.
72. Arab L, Akbar J. Biomarkers and the measurement of fatty acids. *Public Health Nutr*. 2002;5(6A):865-71.
73. Stanford JL, King I, Kristal AR. Long-term storage of red blood cells and correlations between red cell and dietary fatty acids: results from a pilot study. *Nutr Cancer*. 1991;16(3-4):183-8.
74. Sun Q, Ma J, Campos H, Hankinson SE, Hu FB. Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(1):74-81.
75. Sun Q, Ma J, Campos H, Hu FB. Plasma and erythrocyte biomarkers of dairy fat intake and risk of ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(4):929-37.
76. Fuhrman BJ, Barba M, Krogh V, et al. Erythrocyte membrane phospholipid composition as a biomarker of dietary fat. *Ann Nutr Metab*. 2006;50(2):95-102.
77. Poppitt SD, Kilmartin P, Butler P, Keogh GF. Assessment of erythrocyte phospholipid fatty acid composition as a biomarker for dietary MUFA, PUFA or saturated fatty acid intake in a controlled cross-over intervention trial. *Lipids Health Dis*. 2005;4:30.
78. Kojima M, Wakai K, Tokudome S, et al. Serum levels of polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer: a prospective study. *Am J Epidemiol*. 2005;161(5):462-71.

79. Hall MN, Campos H, Li H, et al. Blood levels of long-chain polyunsaturated fatty acids, aspirin, and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(2):314-21.
80. Hodge AM, Williamson EJ, Bassett JK, MacInnis RJ, Giles GG, English DR. Dietary and biomarker estimates of fatty acids and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2015;137(5):1224-34.
81. Butler LM, Yuan JM, Huang JY, et al. Plasma fatty acids and risk of colon and rectal cancers in the Singapore Chinese Health Study. *NPJ Precis Oncol.* 2017;1(1):38.
82. Neoptolemos JP, Clayton H, Heagerty AM, et al. Dietary fat in relation to fatty acid composition of red cells and adipose tissue in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 1988;58(5):575-9.
83. Neoptolemos JP, Husband D, Imray C, Rowley S, Lawson N. Arachidonic acid and docosahexaenoic acid are increased in human colorectal cancer. *Gut.* 1991;32(3):278-81.
84. Baro L, Hermoso JC, Nunez MC, Jimenez-Rios JA, Gil A. Abnormalities in plasma and red blood cell fatty acid profiles of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer.* 1998;77(11):1978-83.
85. May-Wilson S, Sud A, Law PJ, et al. Pro-inflammatory fatty acid profile and colorectal cancer risk: A Mendelian randomisation analysis. *Eur J Cancer.* 2017;84:228-38.
86. Zeng L, Wu GZ, Goh KJ, et al. Saturated fatty acids modulate cell response to DNA damage: implication for their role in tumorigenesis. *PLoS One.* 2008;3(6):e2329.
87. Elmadfa I, Leitzmann C. *Ernährung des Menschen.* 6.Auflage, Stuttgart: Verlag Eugen Ulmer Stuttgart; 2019.
88. Bakker N, Van't Veer P, Zock PL. Adipose fatty acids and cancers of the breast, prostate and colon: an ecological study. EURAMIC Study Group. *Int J Cancer.* 1997;72(4):587-91.
89. Slattery ML, Benson J, Ma KN, Schaffer D, Potter JD. Trans-fatty acids and colon cancer. *Nutr Cancer.* 2001;39(2):170-5.
90. Smedman AE, Gustafsson IB, Berglund LG, Vessby BO. Pentadecanoic acid in serum as a marker for intake of milk fat: relations between intake of milk fat and metabolic risk factors. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(1):22-9.
91. Norat T, Riboli E. Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(1):1-17.
92. Murphy N, Norat T, Ferrari P, et al. Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS One.* 2013;8(9):e72715.
93. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ.* 2010;340:b5500.
94. Nkondjock A, Shatenstein B, Maisonneuve P, Ghadirian P. Specific fatty acids and human colorectal cancer: an overview. *Cancer Detect Prev.* 2003;27(1):55-66.
95. Cottet V, Collin M, Gross AS, et al. Erythrocyte membrane phospholipid fatty acid concentrations and risk of colorectal adenomas: a case-control nested in the French E3N-EPIC cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(8):1417-27.
96. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans.* 2017;45(5):1105-15.

97. Cathcart MC, Lysaght J, Pidgeon GP. Eicosanoid signalling pathways in the development and progression of colorectal cancer: novel approaches for prevention/intervention. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30(3-4):363-85.
98. Jones R, Adel-Alvarez LA, Alvarez OR, Broaddus R, Das S. Arachidonic acid and colorectal carcinogenesis. *Mol Cell Biochem.* 2003;253(1-2):141-9.
99. Wang D, Dubois RN. Prostaglandins and cancer. *Gut.* 2006;55(1):115-22.
100. Leufkens AM, van Duijnhoven FJ, Woudt SH, et al. Biomarkers of oxidative stress and risk of developing colorectal cancer: a cohort-nested case-control study in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol.* 2012;175(7):653-63.
101. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(6):935-45.
102. Berquin IM, Edwards IJ, Chen YQ. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. *Cancer Lett.* 2008;269(2):363-77.
103. Courtney ED, Matthews S, Finlayson C, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) reduces crypt cell proliferation and increases apoptosis in normal colonic mucosa in subjects with a history of colorectal adenomas. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(7):765-76.
104. Cheng J, Ogawa K, Kuriki K, et al. Increased intake of n-3 polyunsaturated fatty acids elevates the level of apoptosis in the normal sigmoid colon of patients polypectomized for adenomas/tumors. *Cancer Lett.* 2003;193(1):17-24.
105. Skender B, Vaculova AH, Hofmanova J. Docosahexaenoic fatty acid (DHA) in the regulation of colon cell growth and cell death: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2012;156(3):186-99.
106. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD 2016 [Available at: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/results_figure/sect_01_intro2_24pgs.pdf; Accessed on 23.06.2022.
107. Ederer F, Heise H. Instructions to IBM 650 programmers in processing survival computations. Methodological Note No.10. End Results Evaluation Section. National Cancer Institute. 1959.
108. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate - a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B Statistical Methodology.* 1995;57(1):289-300

Anhang A: Publikation I

Supplementary table 1: Quality indicators of the epidemiological cancer registry of Swabia for the Augsburg study region

Site	ICD-10	Period	MV	DCO	M/I*
Colon+Rectum	C18-C21	2005-2010	98%	8%	38%
Colon+Rectum	C18-C21	2011-2015	99%	4%	38%
Lung	C33-C34	2005-2010	91%	10%	76%
Lung	C33-C34	2011-2015	91%	5%	77%
Breast (women)	C50	2005-2010	99%	5%	25%
Breast (women)	C50	2011-2015	99%	2%	25%
Prostate	C61	2005-2010	98%	9%	18%
Prostate	C61	2011-2015	98%	5%	25%

*based on crude rates

ICD-10: International Classification of Diseases

MV%: percentage of cases with a morphologically verified diagnosis

DCO%: percentage of cases for which the only information came from a death certificate

M/I: Mortality-to-incidence ratio

Supplementary table 2: Trend change points in age-standardised incidence rates in men and women

SITE	ICD-10	MEN		WOMEN	
		Period	APC (95% CI)	Period	APC (95% CI)
Lip/ Oral cavity/ Pharynx	C00-C14	2005-2007	-19.7 (-41.4; 10.1)		
		2007-2016	0.8 (-2.3; 3.9)		
Malignant melanoma of the skin	C43	2005-2009	12.6 (-0.5; 27.4)	2005-2010	8.8 (-2.5; 21.4)
		2009-2016	-5.5 (-9.9; -0.9)	2010-2016	-11.3 (-18.6; -3.3)
Breast	C50			2005-2014	1.1 (-0.3; 2.5)
				2014-2016	-8.2 (-21; 6.7)
Vulva	C51				
Cervix uteri	C53			2005-2009	-7.5 (-15.2; 0.9)
				2009-2012	18.0 (-11.4; 57.1)
				2012-2016	-6.7 (-14.3; 1.5)
Prostate	C61	2005-2012	-2.4 (-6.1; 1.4)		
		2012-2016	-18.0 (-26.8; -8.1)		
Testis	C62	2005-2009	14.9 (4.0; 26.9)		
		2009-2016	-5.4 (-9.0; -1.5)		
Urinary bladder	C67	2005-2007	-16.7 (-46.6; 30.0)		
		2007-2010	19.4 (-23.4; 86.2)		
		2010-2016	-5.7 (-11.9; 0.8)		

Supplementary table 3A: Crude incidence of malignant tumours in men in the region of Augsburg presented by site – Incident cases of the years 2005 to 2016 (n=19,313)

SITE	ICD-10	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Lip/ oral cavity/ pharynx	C00-C14	27.03	20.80	17.53	19.45	19.44	18.10	16.47	19.93	22.85	21.60	19.72	20.06
Oesophagus	C15	10.75	8.45	10.71	9.73	9.07	12.28	14.21	8.68	9.20	11.58	14.48	9.42
Stomach	C16	18.89	17.22	24.34	18.48	21.71	16.49	18.40	20.89	18.41	21.60	18.18	16.72
Colorectum	C18-C21	90.53	76.37	79.85	81.06	81.02	76.93	79.75	74.88	74.58	76.70	64.70	59.27
Liver	C22	11.07	13.32	14.28	14.91	11.34	10.99	13.56	15.43	18.09	14.09	17.56	17.02
Gallbladder/ biliary tract	C23-C24	3.91	4.22	3.57	2.92	4.21	3.88	4.20	6.11	6.98	4.10	8.32	4.86
Pancreas	C25	16.61	14.30	16.55	16.86	14.26	13.58	17.44	16.07	17.14	19.41	17.87	19.76
Larynx	C32	9.12	5.85	4.22	6.16	6.81	9.05	4.20	7.71	6.98	5.63	5.24	7.90
Lung	C33-C34	53.41	60.12	55.50	64.52	69.35	64.65	62.32	62.03	70.77	61.68	65.94	54.11
Malignant melanoma of the skin	C43	20.19	19.17	25.32	26.59	34.03	30.06	30.03	30.21	22.53	24.73	28.65	22.80
Mesothelioma	C45	1.30	4.22	3.57	1.30	3.56	2.59	2.91	3.54	4.13	2.82	2.16	3.34
Soft tissue without mesothelioma	C46-C49	4.23	4.87	6.49	2.92	8.10	4.53	7.75	2.89	3.49	2.82	4.31	4.56
Breast	C50	0.65	1.62	0.32	0.65	1.62	0.97	0.65	0	0.32	1.25	2.46	1.52
Prostate	C61	139.70	138.44	154.50	123.53	126.39	142.23	148.85	120.84	120.91	85.78	68.71	66.27
Testis	C62	6.51	7.47	9.09	10.05	11.34	10.02	10.33	7.71	9.52	9.39	8.01	7.30
Kidney	C64	16.28	15.92	17.53	16.86	21.39	17.13	17.76	22.17	25.39	21.60	15.71	18.54
Urinary bladder	C67	16.93	13.32	13.63	12.97	17.82	22.63	22.28	17.68	20.31	20.98	15.41	15.81
Central nervous system	C70-C72	7.16	9.42	7.14	9.08	10.05	10.34	7.43	9.0	8.25	6.89	7.70	8.21
Thyroid	C73	3.91	5.85	8.76	7.13	6.48	6.47	5.17	6.75	6.66	2.82	6.47	5.17
CUP	C80	10.75	10.72	9.74	7.78	10.37	10.67	10.98	10.61	8.25	6.89	7.70	10.64
Hodgkin`s lymphoma	C81	3.91	1.95	2.92	3.57	3.89	3.56	5.17	5.78	5.39	2.82	2.46	3.34
Non-Hodgkin`s lymphoma	C82-C88	15.96	17.87	19.48	20.10	20.42	22.95	21.31	18.64	18.09	23.79	18.18	16.41
Multiple myeloma	C90	4.56	8.45	5.52	4.86	9.72	9.37	7.75	7.71	5.39	6.26	5.55	5.78
Leukemia	C91-C95	12.70	15.60	20.12	14.27	22.86	16.81	17.44	15.75	21.26	17.22	16.02	10.94

incidence rate per 100,000 men

Supplementary table 3B: Crude incidence of malignant tumours in women in the region of Augsburg presented by site – incident cases of the years 2005 to 2016 (n=18,174)

SITE	ICD-10	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Lip/ oral cavity/ pharynx	C00-C14	4.64	4.64	6.49	4.64	5.89	7.44	8.34	8.61	10.39	8.79	5.70	8.02
Oesophagus	C15	2.17	1.85	2.47	3.71	1.86	1.86	2.16	4.30	3.36	4.24	2.40	2.67
Stomach	C16	12.99	15.14	15.15	12.38	15.18	13.63	10.51	12.30	14.67	14.84	11.70	10.10
Colorectum	C18-C21	59.09	55.32	60.93	54.78	57.0	59.5	59.32	60.87	58.05	67.86	58.78	42.76
Liver	C22	3.09	1.85	3.40	3.40	4.65	4.03	5.25	6.15	3.67	4.54	3.30	5.64
Gallbladder/ biliary tract	C23-C24	4.64	4.02	5.88	5.88	5.58	5.27	5.25	4.30	7.03	4.54	5.10	4.16
Pancreas	C25	12.68	10.82	12.06	17.64	17.35	17.66	16.38	20.60	16.50	15.45	16.49	16.04
Larynx	C32	0.62	0.93	0.62	0.62	0.31	0.31	1.54	1.23	1.53	0.61	1.20	0.30
Lung	C33-C34	24.75	20.71	27.84	32.81	27.88	31.61	25.65	28.9	30.86	36.05	28.19	30.29
Malignant melanoma of the skin	C43	19.49	17.0	22.89	23.52	29.12	28.82	27.50	26.13	22.30	16.66	14.70	21.38
Mesothelioma	C45	0.62	0	0.31	0.31	0.31	0	0.62	0	0.61	0.61	0	0.89
Soft tissue without mesothelioma	C46-C49	6.19	5.25	2.47	4.02	6.20	2.48	4.02	4.30	3.06	4.24	2.10	3.27
Breast	C50	133.96	148.65	133.61	150.10	152.11	162.37	161.29	150.33	154.60	164.81	149.05	140.17
Vulva	C51	3.4	3.71	5.57	4.02	5.89	5.27	5.25	7.69	4.89	4.54	4.20	5.35
Cervix uteri	C53	10.21	8.34	8.35	9.90	6.82	9.92	8.34	13.22	10.69	10.0	9.30	9.21
Corpus uteri	C54-C55	23.82	23.49	30.31	23.83	29.12	23.24	22.25	27.05	28.11	27.57	28.79	25.54
Ovary	C56	15.47	21.02	20.72	17.02	20.76	20.76	14.83	14.45	18.03	18.78	19.19	14.55
Kidney	C64	10.21	11.43	10.52	9.90	12.39	12.70	9.89	10.45	12.53	8.48	7.80	5.35
Uurinary bladder	C67	5.57	5.56	8.04	7.74	4.65	7.75	6.49	4.61	8.86	5.76	5.10	4.75
Central nervous system	C70-C72	6.19	4.33	6.49	5.26	5.27	8.68	9.27	5.23	8.86	6.36	5.70	6.24
Thyroid	C73	13.61	14.53	17.32	14.55	13.94	14.25	13.60	16.91	10.08	14.24	12.30	12.47
CUP	C80	9.59	11.13	12.37	12.69	8.67	6.20	12.05	6.76	11.92	6.06	8.40	7.42
Hodgkin`s lymphoma	C81	2.17	1.85	1.55	4.02	1.24	1.24	1.85	1.23	1.22	3.03	3.60	2.38
Non-Hodgkin`s lymphoma	C82-C88	17.94	17.31	14.23	21.35	13.32	18.28	16.38	18.44	14.05	19.09	11.40	11.88
Multiples myeloma	C90	6.50	8.04	6.19	7.74	6.51	7.44	4.02	5.84	5.19	5.76	3.30	3.86
Leukemia	C91-C95	11.76	10.51	13.30	12.07	15.49	12.39	11.43	9.22	12.53	13.03	9.0	8.91

incidence rate per 100,000 women

Supplementary table 4A: Crude mortality rate of malignant tumours in men in the region of Augsburg by site

SITE	ICD-10	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Lip/ oral cavity/ pharynx	C00-C14	8.47	8.45	11.04	7.13	6.48	8.40	8.40	10.61	11.74	7.51	7.39	6.08
Oesophagus	C15	7.49	9.10	7.47	5.51	5.51	9.05	7.43	8.03	10.47	6.89	8.01	8.82
Stomach	C16	14.65	11.37	15.26	11.67	12.64	13.58	10.98	12.86	13.01	12.84	13.87	13.07
Colorectum	C18-C21	43.96	33.80	26.29	27.88	32.08	26.83	28.74	33.42	30.78	26.92	30.81	31.92
Colon	C18	31.26	23.40	16.55	19.45	21.06	15.84	18.08	21.21	16.50	17.53	20.34	19.76
Rectum, anus u. a. sigmoid	C19-C21	12.70	10.40	9.74	8.43	11.02	10.99	10.66	12.21	14.28	9.39	10.48	12.16
Liver	C22	8.47	13.32	12.98	12.65	12.31	13.58	10.66	11.57	17.77	15.97	10.17	15.50
Gallbladder/ biliary tract	C23-C24	5.21	2.60	2.27	1.30	4.21	3.56	2.91	2.89	4.44	5.32	4.62	5.17
Pancreas	C25	17.59	17.87	13.31	20.43	16.20	16.16	16.79	17.35	15.87	16.28	18.49	23.71
Lung	C34	51.78	46.15	48.36	62.25	57.36	54.31	54.25	56.24	52.36	57.29	51.76	60.19
Larynx, trachea, bronchi and lung	C32-C34	56.66	49.40	51.28	65.82	62.55	57.22	56.51	60.74	55.54	60.11	54.84	61.71
Malignant melanoma of the skin	C43	2.28	5.20	5.52	2.92	6.16	3.88	5.49	5.14	4.13	5.32	3.39	2.74
breast	C50	0.65	0.00	0.00	0.00	0.32	0.65	0.32	0.32	0.32	0.63	0.00	0.61
Genital and urinary organs	C51-C68	53.08	49.40	45.12	46.69	41.16	48.16	61.67	46.28	52.04	50.72	46.22	56.23
Prostate	C61	35.82	31.52	29.86	23.99	27.22	30.39	39.07	27.00	29.83	32.87	28.35	31.31
Testis	C62	6.51	7.47	9.09	10.05	11.34	10.02	10.33	7.71	9.52	9.39	8.01	*
Kidney	C64	7.82	5.85	7.47	7.78	6.48	4.85	8.07	5.46	9.52	5.95	6.47	7.30
Urinary bladder	C67	6.19	7.15	5.52	10.05	5.83	9.05	9.04	7.71	8.89	7.20	7.70	9.12
Lymphatic/ hematopoetic system	C81-C96	16.28	19.17	24.02	16.21	19.44	19.07	21.96	21.53	23.17	21.92	22.49	21.28
Leukemia	C91-C95	8.47	9.42	9.09	7.46	8.75	9.70	9.69	11.57	9.84	9.71	12.63	9.12

mortality rate per 100,000 men *: number of cases not available Cancer related cases of death were obtained from the Federal Statistical Office of Bavaria

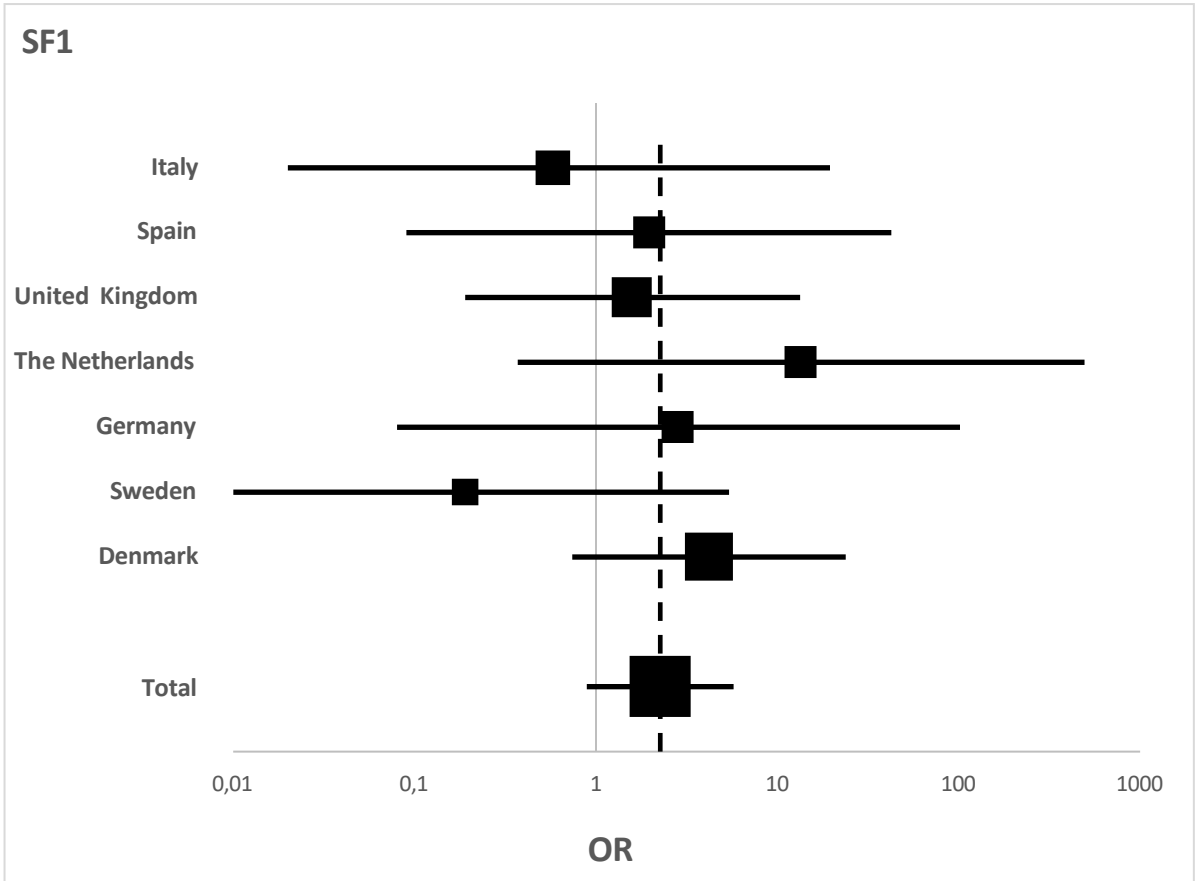
Supplementary table 4B: Crude mortality rate of malignant tumours in women of the region of Augsburg by site

SITE	ICD-10	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Lip/ oral cavity/ pharynx	C00-C14	2.17	0.93	4.02	0.62	2.17	3.41	1.24	2.77	3.06	2.42	4.50	2.38
Oesophagus	C15	2.17	2.78	1.24	1.86	1.55	1.86	2.16	4.00	2.75	3.03	1.50	1.48
Stomach	C16	10.52	12.98	10.82	9.28	9.91	9.61	8.03	6.46	10.08	8.79	8.10	7.42
Colorectum	C18-C21	26.61	28.12	21.96	22.59	25.71	25.72	26.26	23.67	22.00	24.54	25.49	25.54
Colon	C18	17.94	17.00	14.85	14.24	15.49	19.52	20.39	15.99	13.75	18.78	17.99	18.71
Rectum, anus, sigmoid	C19-C21	8.66	11.13	7.11	8.36	10.22	6.20	5.87	7.69	8.25	5.76	7.50	6.83
Liver	C22	4.95	5.56	2.78	3.40	4.34	4.96	3.40	5.23	5.50	4.54	6.30	5.35
Gallbladder/ biliary tract	C23-C24	5.26	3.71	3.09	5.57	4.03	3.10	4.02	4.00	4.89	5.76	3.90	3.56
Pancreas	C25	17.94	15.76	11.75	16.09	19.83	21.07	16.69	17.52	20.78	16.06	22.19	19.90
Lung	C34	21.66	17.92	23.20	22.59	23.85	29.13	22.56	28.90	22.00	29.69	29.09	26.43
Larynx, trachea, bronchi and lung	C32-C34	22.89	17.92	23.81	22.59	24.16	29.13	22.86	29.20	22.91	30.60	29.39	27.62
Malignant melanoma of the skin	C43	2.78	2.78	1.86	4.33	3.41	3.10	2.47	4.00	3.06	3.33	3.00	2.38
Breast	C50	39.91	41.10	39.59	43.95	34.39	34.09	36.15	41.50	43.08	36.35	36.59	40.98
Genital and urinary organs	C51-C68	38.98	36.47	41.44	36.83	44.30	35.95	33.68	37.50	31.16	33.93	37.79	37.42
Cervix uteri	C53	4.64	2.78	3.71	3.09	5.27	2.79	1.54	3.07	3.36	2.42	5.10	3.56
Corpus uteri	C54-C55	8.35	6.80	7.11	5.88	5.58	4.03	3.71	5.84	7.03	6.66	6.90	7.72
Ovary	C56	17.63	16.07	19.18	14.86	20.76	12.39	15.76	14.76	10.39	13.33	15.59	13.07
Kidney	C64	2.17	4.02	4.02	3.09	4.03	3.10	2.78	2.46	2.14	2.73	3.30	5.05
Urinary bladder	C67	6.19	7.15	5.52	10.05	5.83	9.05	9.04	7.71	8.89	7.20	7.70	2.97
Lymphatic/ hematopoetic system	C81-C96	18.87	24.72	13.30	18.57	16.11	20.14	11.74	20.29	18.33	17.87	18.29	19.90
Leukemia	C91-C95	8.97	9.58	6.49	8.98	5.89	9.30	4.33	9.53	6.42	7.57	9.90	8.02

mortality rate per 100,000 women

Cancer related cases of death were obtained from the Federal Statistical Office of Bavaria

Anhang B: Publikation II



Supplementary Figure 1. The forest plot of figure SF1 shows the odds ratios (OR) and their corresponding 95% confidence intervals for the association of the red blood cell content of arachidonic acid (AA) and incident colorectal cancer, total and for each country participating in the EPIC cohort.

Supplementary Table S1: Odds Ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) of colorectal cancer by red blood cell fatty acid composition, excluding cases within first two years of follow-up

Fatty acids		Quintiles					Continuous variable, per 1 mol% increment	p trend ^s
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	OR (95% CI)	
Saturated fatty acids (SFA)								
C14:0	Range	0.07 - 0.31	0.31 - 0.38	0.38 - 0.43	0.43 - 0.50	0.50 - 1.65		
	Cases/Controls (n)	131 / 150	183 / 167	148 / 169	174 / 160	176 / 166		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.26 (0.89; 1.79)	1.01 (0.69; 1.47)	1.25 (0.85; 1.83)	1.23 (0.85; 1.78)	1.28 (0.52; 3.17)	0.589
C16:0	Range	17.81 - 20.49	20.49 - 20.96	20.96 - 21.38	21.38 - 21.87	21.87 - 30.40		
	Cases/Controls (n)	138 / 150	169 / 164	180 / 166	157 / 156	168 / 176		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.03 (0.74; 1.44)	1.13 (0.80; 1.59)	0.98 (0.69; 1.40)	0.91 (0.62; 1.32)	0.93 (0.81; 1.07)	0.343
C18:0	Range	10.03 - 13.52	13.52 - 13.86	13.86 - 14.18	14.18 - 14.57	14.57 - 18.17		
	Cases/Controls (n)	154 / 172	144 / 157	186 / 165	151 / 172	177 / 146		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.07 (0.77; 1.49)	1.33 (0.97; 1.84)	1.06 (0.76; 1.48)	1.51 (1.07; 2.14)	1.25 (1.06; 1.46)	0.007
SFA, total ^a	Range	35.71 - 40.24	40.24 - 40.99	40.99 - 41.70	41.70 - 42.54	42.55 - 55.18		
	Cases/Controls (n)	157 / 162	157 / 171	150 / 157	173 / 161	175 / 161		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.98 (0.69; 1.38)	1.03 (0.70; 1.52)	1.19 (0.78; 1.79)	1.29 (0.81; 2.05)	1.07 (0.96; 1.19)	0.221
Odd-chain fatty acids (OCFA)								
C15:0	Range	0.03 - 0.26	0.26 - 0.33	0.33 - 0.39	0.39 - 0.50	0.50 - 1.20		
	Cases/Controls (n)	168 / 148	160 / 171	139 / 162	181 / 166	164 / 165		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.78 (0.55; 1.12)	0.71 (0.48; 1.05)	0.96 (0.64; 1.43)	0.92 (0.58; 1.44)	0.89 (0.30; 2.63)	0.834
C17:0	Range	0.07 - 0.30	0.30 - 0.34	0.34 - 0.37	0.37 - 0.41	0.41 - 0.60		
	Cases/Controls (n)	175 / 163	172 / 165	182 / 168	155 / 156	128 / 160		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.00 (0.72; 1.37)	1.06 (0.76; 1.47)	0.92 (0.65; 1.30)	0.77 (0.54; 1.10)	0.52 (0.30; 0.91)§	0.023§

OCFA, total ^e	Range	0.18 - 0.58	0.59 - 0.69	0.69 - 0.78	0.78 - 0.89	0.89 - 1.47		
	Cases/Controls (n)	167 / 156	175 / 162	157 / 165	156 / 168	157 / 161		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.05 (0.75; 1.47)	0.90 (0.62; 1.30)	0.85 (0.58; 1.25)	0.85 (0.56; 1.32)	0.60 (0.27; 1.36)	0.221
Monounsaturated fatty acids (MUFA)								
C16:1n7c	Range	0.05 - 0.35	0.35 - 0.44	0.44 - 0.52	0.52 - 0.62	0.62 - 2.74		
	Cases/Controls (n)	174 / 147	170 / 161	173 / 163	153 / 161	182 / 180		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.09 (0.78; 1.52)	1.09 (0.77; 1.56)	0.98 (0.68; 1.43)	0.99 (0.67; 1.46)	0.85 (0.49; 1.49)	0.575
C18:1n9c	Range	9.08 - 11.63	11.63 - 12.31	12.31 - 12.94	12.94 - 13.72	13.73 - 22.46		
	Cases/Controls (n)	142 / 148	179 / 157	179 / 169	148 / 171	164 / 167		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.18 (0.85; 1.65)	1.15 (0.82; 1.62)	0.91 (0.64; 1.30)	1.01 (0.70; 1.44)	0.99 (0.90; 1.08)	0.805
C18:1n7t+n9t ⁺	Range	0.00 - 0.41	0.41 - 0.50	0.50 - 0.59	0.59 - 0.74	0.74 - 2.46		
	Cases/Controls (n)	181 / 156	162 / 157	145 / 161	169 / 171	153 / 167		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.93 (0.67; 1.28)	0.77 (0.55; 1.09)	0.80 (0.55; 1.15)	0.74 (0.49; 1.13)	0.66 (0.36; 1.20)	0.174
MUFA, total ^b	Range	13.11 - 16.92	16.92 - 17.71	17.72 - 18.41	18.41 - 19.30	19.30 - 27.87		
	Cases/Controls (n)	173 / 151	152 / 163	143 / 165	169 / 171	175 / 162		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.84 (0.60; 1.16)	0.73 (0.51; 1.03)	0.85 (0.59; 1.22)	0.93 (0.64; 1.36)	0.97 (0.90; 1.05)	0.471
n-6 Polyunsaturated fatty acids (n-6 PUFA)								
C18:2n6c	Range	6.56 - 9.48	9.48 - 10.24	10.25 - 10.93	10.93 - 12.00	12.00 - 18.25		
	Cases/Controls (n)	165 / 158	149 / 160	166 / 171	172 / 169	160 / 154		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.00 (0.72; 1.39)	1.00 (0.72; 1.38)	1.08 (0.77; 1.52)	1.14 (0.78; 1.65)	1.02 (0.95; 1.10)	0.628
C20:3n6	Range	0.07 - 1.33	1.33 - 1.49	1.49 - 1.65	1.65 - 1.86	1.86 - 3.41		
	Cases/Controls (n)	160 / 168	162 / 159	167 / 160	160 / 162	163 / 163		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.07 (0.78; 1.48)	1.04 (0.76; 1.44)	1.00 (0.72; 1.38)	1.00 (0.72; 1.39)	0.98 (0.72; 1.33)	0.888
C20:4n6	Range	3.87 - 11.86	11.86 - 12.72	12.72 - 13.47	13.47 - 14.39	14.39 - 17.45		
	Cases/Controls (n)	134 / 156	177 / 172	196 / 167	154 / 157	151 / 160		

C22:4n6	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.18 (0.85; 1.64)	1.50 (1.05; 2.13)	1.23 (0.84; 1.79)	1.13 (0.76; 1.69)	2.17 (0.72; 6.50)§	0.168§
	Range	0.68 - 2.04	2.04 - 2.37	2.37 - 2.70	2.71 - 3.15	3.15 - 8.54		
	Cases/Controls (n)	142 / 163	161 / 168	170 / 158	178 / 157	161 / 166		
n-6 PUFA, total ^c	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.10 (0.79; 1.52)	1.32 (0.93; 1.86)	1.37 (0.97; 1.95)	1.21 (0.83; 1.76)	1.18 (0.98; 1.42)	0.083
	Range	14.94 - 26.24	26.25 - 27.58	27.58 - 29.02	29.02 - 30.45	30.46 - 37.73		
	Cases/Controls (n)	149 / 158	154 / 174	189 / 164	149 / 156	171 / 160		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.04 (0.75; 1.44)	1.39 (0.98; 1.96)	1.15 (0.80; 1.67)	1.34 (0.90; 2.01)	2.84 (0.67; 12.01)§	0.157§
n-3 Polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA)								
C18:3n3	Range	0.00 - 0.07	0.07 - 0.11	0.11 - 0.15	0.15 - 0.20	0.20 - 1.38		
	Cases/Controls (n)	142 / 151	164 / 152	169 / 169	172 / 170	164 / 170		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.07 (0.77; 1.50)	1.02 (0.71; 1.47)	1.03 (0.71; 1.51)	1.00 (0.67; 1.50)	1.17 (0.31; 4.45)	0.821
C20:5n3	Range	0.10 - 0.66	0.66 - 0.90	0.90 - 1.13	1.13 - 1.48	1.48 - 5.82		
	Cases/Controls (n)	168 / 153	183 / 158	153 / 171	152 / 164	156 / 166		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.03 (0.75; 1.41)	0.72 (0.51; 1.03)	0.71 (0.49; 1.05)	0.74 (0.50; 1.09)	0.79 (0.63; 0.99)	0.037
C22:5n3	Range	0.64 - 2.11	2.11 - 2.38	2.39 - 2.58	2.58 - 2.79	2.79 - 5.71		
	Cases/Controls (n)	163 / 157	159 / 160	148 / 154	168 / 160	174 / 181		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.87 (0.59; 1.27)	0.89 (0.60; 1.33)	0.94 (0.62; 1.42)	0.87 (0.57; 1.33)	0.90 (0.65; 1.23)	0.500
C22:6n3	Range	1.34 - 4.85	4.86 - 5.56	5.56 - 6.18	6.18 - 6.92	6.92 - 10.55		
	Cases/Controls (n)	179 / 167	183 / 161	155 / 164	146 / 159	149 / 161		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.97 (0.71; 1.32)	0.77 (0.55; 1.07)	0.76 (0.55; 1.07)	0.75 (0.52; 1.09)	0.70 (0.40; 1.21)§	0.199§
n-3 PUFA, total ^d	Range	2.33 - 8.14	8.14 - 9.04	9.04 - 9.94	9.94 - 10.99	10.99 - 18.69		
	Cases/Controls (n)	181 / 160	173 / 168	154 / 152	140 / 170	164 / 162		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.87 (0.64; 1.19)	0.77 (0.55; 1.09)	0.61 (0.42; 0.89)	0.82 (0.56; 1.20)	0.94 (0.88; 1.01)	0.076

^a sum of C14:0, C16:0, C18:0, C20:0; ^b sum of C16:1n7c, C18:1n9c, C18:1n7c, C20:1n9c; ^c sum of C18:2n6c, C18:3n6, C20:2n6, C20:3n6, C20:4n6, C22:4n6; ^d sum of C18:3n3, C20:5n3, C22:5n3, C22:6n3; ^e sum of C15:0, C17:0; § log-transformed; + Sum of vaccenic acid and elaidic acid; § Wald test statistics; OR, adjusted ‡ conditional logistic regression adjusted for BMI, smoking status, education, physical activity, alcohol intake, history of diabetes, and season of blood collection

Supplementary Table S2: Odds Ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) of colorectal cancer by red blood cell fatty acid composition, total follow-up, adjusted for plasma 25-hydroxy-vitamin D concentration

Fatty acids		Quintiles					Continuous variable, per 1 mol% increment	
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	OR (95% CI)	p trend\$
Saturated fatty acids (SFA)								
C14:0	Range	0.07 - 0.32	0.32 - 0.38	0.38 - 0.43	0.43 - 0.50	0.50 - 1.65		
	Cases/Controls (n)	154 / 153	156 / 153	139 / 155	153 / 154	167 / 154		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.98 (0.69; 1.39)	0.84 (0.58; 1.22)	0.90 (0.62; 1.31)	0.96 (0.67; 1.38)	1.06 (0.43; 2.58)	0.902
C16:0	Range	17.81 - 20.52	20.52 - 20.99	20.99 - 21.39	21.39 - 21.86	21.86 - 30.40		
	Cases/Controls (n)	133 / 152	163 / 154	145 / 155	154 / 154	174 / 154		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.16 (0.83; 1.62)	1.05 (0.75; 1.48)	1.09 (0.77; 1.56)	1.17 (0.80; 1.72)	1.08 (0.94; 1.25)	0.267
C18:0	Range	11.29 - 13.54	13.54 - 13.88	13.88 - 14.18	14.18 - 14.58	14.58 - 17.90		
	Cases/Controls (n)	153 / 152	133 / 155	161 / 154	151 / 153	171 / 155		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.90 (0.64; 1.26)	1.08 (0.77; 1.51)	1.07 (0.76; 1.50)	1.25 (0.87; 1.80)	1.17 (0.99; 1.39)	0.065
Saturated FA, total ^a	Range	35.86 - 40.28	40.30 - 41.04	41.05 - 41.78	41.78 - 42.64	42.64 - 55.18		
	Cases/Controls (n)	124 / 153	156 / 153	144 / 154	175 / 154	170 / 155		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.55 (1.05; 2.30)	1.54 (1.01; 2.34)	1.88 (1.21; 2.93)	1.84 (1.14; 2.97)	1.12 (1.01; 1.24)	0.033
Odd-chain fatty acids (OCFA)								
C15:0	Range	0.03 - 0.26	0.26 - 0.33	0.33 - 0.39	0.39 - 0.49	0.49 - 1.20		
	Cases/Controls (n)	164 / 153	175 / 153	133 / 155	144 / 153	153 / 155		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.07 (0.75; 1.52)	0.74 (0.49; 1.11)	0.74 (0.47; 1.15)	0.81 (0.49; 1.34)	0.60 (0.18; 1.98)	0.404
C17:0	Range	0.11 - 0.30	0.30 - 0.34	0.34 - 0.37	0.37 - 0.41	0.41 - 0.60		
	Cases/Controls (n)	182 / 152	152 / 154	177 / 154	143 / 155	115 / 154		

OCFA, total ^e	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.85 (0.61; 1.18)	1.02 (0.73; 1.42)	0.78 (0.55; 1.12)	0.63 (0.43; 0.90)	0.39 (0.21; 0.70)§	0.002§
	Range	0.24 - 0.58	0.58 - 0.68	0.68 - 0.76	0.76 - 0.88	0.88 - 1.47		
	Cases/Controls (n)	162 / 152	187 / 155	138 / 153	148 / 154	134 / 155		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.21 (0.86; 1.69)	0.88 (0.60; 1.28)	0.84 (0.56; 1.26)	0.69 (0.44; 1.09)	0.37 (0.16; 0.90)	0.028
Monounsaturated fatty acids (MUFA)								
C16:1n7c	Range	0.05 - 0.35	0.35 - 0.45	0.45 - 0.52	0.52 - 0.61	0.61 - 2.15		
	Cases/Controls (n)	132 / 152	169 / 155	150 / 154	132 / 153	186 / 155		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.24 (0.88; 1.76)	1.03 (0.72; 1.48)	0.96 (0.66; 1.39)	1.17 (0.79; 1.73)	1.24 (0.68; 2.28)	0.483
C18:1n9c	Range	9.24 - 11.60	11.61 - 12.26	12.26 - 12.84	12.85 - 13.57	13.58 - 18.35		
	Cases/Controls (n)	128 / 153	170 / 154	158 / 153	151 / 154	162 / 155		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.29 (0.92; 1.80)	1.24 (0.89; 1.74)	1.12 (0.79; 1.59)	1.15 (0.79; 1.65)	1.04 (0.94; 1.14)	0.473
C18:1n7t+n9t ⁺	Range	0.00 - 0.41	0.41 - 0.49	0.49 - 0.57	0.57 - 0.72	0.72 - 2.46		
	Cases/Controls (n)	183 / 152	152 / 154	138 / 155	163 / 153	133 / 155		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.86 (0.62; 1.20)	0.77 (0.55; 1.07)	0.85 (0.59; 1.24)	0.67 (0.44; 1.04)	0.59 (0.31; 1.14)	0.116
MUFA, total ^b	Range	13.59 - 16.88	16.88 - 17.70	17.71 - 18.41	18.41 - 19.25	19.25 - 25.41		
	Cases/Controls (n)	133 / 152	156 / 155	151 / 153	157 / 154	172 / 155		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.21 (0.86; 1.70)	1.11 (0.78; 1.58)	1.15 (0.79; 1.66)	1.20 (0.82; 1.78)	1.04 (0.96; 1.12)	0.375
n-6 Polyunsaturated fatty acids (n-6 PUFA)								
C18:2n6c	Range	6.56 - 9.49	9.49 - 10.28	10.28 - 10.92	10.93 - 11.91	11.91 - 18.25		
	Cases/Controls (n)	134 / 153	141 / 153	156 / 155	174 / 153	164 / 155		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.80 (0.58; 1.11)	0.82 (0.59; 1.14)	0.95 (0.68; 1.33)	0.78 (0.54; 1.12)	0.97 (0.90; 1.05)	0.468
C20:3n6	Range	0.80 - 1.33	1.33 - 1.48	1.49 - 1.64	1.64 - 1.85	1.85 - 3.41		
	Cases/Controls (n)	158 / 152	155 / 154	153 / 155	147 / 154	156 / 154		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.00 (0.72; 1.39)	0.91 (0.65; 1.28)	0.89 (0.64; 1.25)	0.90 (0.64; 1.28)	0.87 (0.63; 1.20)	0.387
C20:4n6	Range	3.87 - 11.78	11.78 - 12.61	12.61 - 13.42	13.42 - 14.34	14.34 - 17.45		

	Cases/Controls (n)	131 / 153	159 / 153	183 / 155	158 / 154	138 / 154		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.22 (0.86; 1.72)	1.40 (0.97; 2.02)	1.27 (0.85; 1.88)	1.04 (0.68; 1.59)	1.24 (0.39; 3.92)§	0.717§
C22:4n6	Range	0.68 - 1.98	1.98 - 2.34	2.34 - 2.68	2.68 - 3.15	3.15 - 8.54		
	Cases/Controls (n)	139 / 152	154 / 154	166 / 154	169 / 154	141 / 155		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.10 (0.78; 1.55)	1.22 (0.85; 1.75)	1.21 (0.84; 1.76)	1.01 (0.67; 1.51)	1.05 (0.86; 1.28)	0.663
	Range	14.94 - 25.98	25.98 - 27.49	27.50 - 28.91	28.91 - 30.40	30.41 - 37.73		
n-6 PUFA, total ^c	Cases/Controls (n)	139 / 153	167 / 153	188 / 155	137 / 154	138 / 154		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.19 (0.85; 1.67)	1.35 (0.96; 1.91)	1.01 (0.68; 1.49)	0.99 (0.64; 1.52)	0.75 (0.17; 3.43)§	0.715§
n-3 Polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA)								
C18:3n3	Range	0.00 - 0.08	0.08 - 0.12	0.12 - 0.15	0.15 - 0.20	0.20 - 1.38		
	Cases/Controls (n)	146/153	148 / 154	154 / 153	169 / 155	152 / 154		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.95 (0.66; 1.35)	1.07 (0.74; 1.57)	1.14 (0.77; 1.69)	1.07 (0.70; 1.64)	1.21 (0.30; 4.93)	0.788
C20:5n3	Range	0.10 - 0.68	0.68 - 0.93	0.93 - 1.18	1.18 - 1.51	1.52 - 4.95		
	Cases/Controls (n)	158 / 153	181 / 154	148 / 153	132 / 154	150 / 155		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.06 (0.75; 1.51)	0.77 (0.52; 1.14)	0.72 (0.48; 1.09)	0.80 (0.52; 1.22)	0.79 (0.63; 1.00)	0.054
C22:5n3	Range	0.64 - 2.13	2.14 - 2.40	2.40 - 2.59	2.59 - 2.78	2.78 - 5.71		
	Cases/Controls (n)	167 / 153	149 / 154	137 / 154	143 / 153	173 / 155		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	0.78 (0.53; 1.16)	0.78 (0.52; 1.17)	0.78 (0.51; 1.19)	0.93 (0.60; 1.43)	0.86 (0.62; 1.18)	0.347
C22:6n3	Range	1.34 - 4.84	4.85 - 5.61	5.61 - 6.23	6.23 - 6.96	6.97 - 10.11		
	Cases/Controls (n)	157 / 152	175 / 154	157 / 154	139 / 155	141 / 154		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.03 (0.74; 1.43)	0.89 (0.63; 1.25)	0.81 (0.56; 1.15)	0.81 (0.55; 1.19)	0.72 (0.41; 1.26)§	0.249§
	Range	2.33 - 8.19	8.19 - 9.16	9.18 - 9.97	9.98 - 11.04	11.05 - 18.65		
n-3 PUFA, total ^d	Cases/Controls (n)	158 / 153	184 / 154	138 / 153	134 / 155	155 / 154		
	OR, adjusted	1.00 (ref.)	1.14 (0.83; 1.57)	0.82 (0.58; 1.15)	0.76 (0.53; 1.11)	0.90 (0.62; 1.31)	0.95 (0.88; 1.01)	0.120

^a sum of C14:0, C16:0, C18:0, C20:0; ^b sum of C16:1n7c, C18:1n9c, C18:1n7c, C20:1n9c; ^c sum of C18:2n6c, C18:3n6, C20:2n6, C20:3n6, C20:4n6, C22:4n6; ^d sum of C18:3n3, C20:5n3, C22:5n3, C22:6n3; ^e sum of C15:0, C17:0; [§] log-transformed; ⁺ Sum of vaccenic acid and elaidic acid; [§] Wald test statistics; OR, adjusted ‡ conditional logistic regression adjusted for BMI, smoking status, education, physical activity, alcohol intake, vitamin D, history of diabetes, and season of blood collection

Supplementary Table S3: Multivariable adjusted Odds Ratio (OR) ‡ and 95% confidence interval (CI) of colorectal cancer by red blood cell fatty acid composition (continuous variable), stratified by sex and smoking status

Fatty acids	Men		Women		P het*	Never smoker		Former smoker		Current smoker		P het*
	OR (95%CI)	P-value [§]	OR (95%CI)	P-value [§]		OR (95%CI)	P-value [§]	OR (95%CI)	P-value [§]	OR (95%CI)	P-value [§]	
Saturated fatty acids												
C14:0	2.28 (0.76; 6.87)	0.143	0.61 (0.21; 1.81)	0.374	0.251	1.41 (0.60; 3.29)	0.427	0.82 (0.36; 1.90)	0.651	1.16 (0.43; 3.14)	0.766	0.370
C16:0	1.17 (0.99; 1.38)	0.067	0.91 (0.76; 1.08)	0.265	0.131	0.99 (0.87; 1.13)	0.897	0.94 (0.82; 1.08)	0.397	1.13 (0.99; 1.29)	0.074	0.351
C18:0	1.27 (1.04; 1.55)	0.022	1.21 (0.98; 1.48)	0.074	0.975	1.08 (0.93; 1.25)	0.323	1.08 (0.92; 1.26)	0.356	1.14 (0.95; 1.36)	0.167	0.818
SFA, total	1.17 (1.03; 1.33)	0.018	1.10 (0.96; 1.26)	0.175	0.624	1.03 (0.95; 1.12)	0.426	0.99 (0.90; 1.09)	0.800	1.10 (1.01; 1.19)	0.033	0.307
Odd-chain fatty acids												
C15:0	0.57 (0.14; 2.32)	0.431	1.17 (0.31; 4.43)	0.816	0.714	0.80 (0.37; 1.72)	0.569	1.11 (0.55; 2.26)	0.768	1.09 (0.38; 3.13)	0.876	0.650
C17:0§	0.16 (0.02; 1.22)	0.077	0.08 (0.01; 0.76)	0.028	0.956	0.52 (0.09; 2.94)	0.459	0.53 (0.09; 3.22)	0.490	0.13 (0.01; 1.16)	0.068	0.370
Monounsaturated fatty acids												
C16:1n7c	1.31 (0.67; 2.59)	0.431	0.71 (0.33; 1.55)	0.391	0.294	1.15 (0.64; 2.06)	0.643	0.84 (0.47; 1.48)	0.541	1.21 (0.64; 2.27)	0.561	0.756
C18:1n9c	1.04 (0.93; 1.16)	0.484	0.95 (0.84; 1.07)	0.371	0.578	1.02 (0.93; 1.11)	0.722	0.99 (0.90; 1.09)	0.835	0.98 (0.89; 1.09)	0.758	0.970
MUFA, total	1.01 (0.92; 1.10)	0.864	0.96 (0.87; 1.05)	0.367	0.686	1.00 (0.93; 1.07)	0.990	0.98 (0.91; 1.06)	0.634	1.00 (0.92; 1.08)	0.967	0.394
n-6 Polyunsaturated fatty acids												
C18:2n6c	0.94 (0.86; 1.04)	0.230	1.01 (0.92; 1.11)	0.769	0.440	1.00 (0.93; 1.07)	0.968	0.98 (0.91; 1.06)	0.645	0.99 (0.90; 1.08)	0.739	0.818
C20:3n6	1.18 (0.81; 1.72)	0.399	0.75 (0.51; 1.11)	0.153	0.353	1.01 (0.75; 1.35)	0.954	0.90 (0.66; 1.22)	0.490	1.02 (0.67; 1.56)	0.928	0.710
C20:4n6§	1.05 (0.95; 1.16)	0.347	1.11 (0.98; 1.24)	0.089	0.796	1.03 (0.95; 1.12)	0.432	1.03 (0.95; 1.12)	0.465	1.03 (0.92; 1.14)	0.610	0.891
C22:4n6	1.19 (0.94; 1.51)	0.141	1.26 (0.99; 1.61)	0.062	0.790	1.09 (0.91; 1.31)	0.344	1.01 (0.85; 1.21)	0.895	1.21 (0.94; 1.56)	0.141	0.142
n-6 PUFA, total§	1.01 (0.95; 1.07)	0.756	1.05 (0.98; 1.12)	0.160	0.622	1.01 (0.97; 1.06)	0.531	1.00 (0.95; 1.05)	0.941	1.01 (0.96; 1.07)	0.661	0.903
n-3 Polyunsaturated fatty acids												
C18:3n3	1.15 (0.26; 5.09)	0.855	0.63 (0.08; 5.24)	0.669	0.508	1.63 (0.41; 6.56)	0.491	0.99 (0.26; 3.74)	0.993	0.60 (0.12; 3.01)	0.532	0.095
C20:5n3	0.74 (0.57; 0.97)	0.031	0.74 (0.55; 1.00)	0.049	0.847	0.87 (0.69; 1.11)	0.256	0.99 (0.81; 1.22)	0.922	0.66 (0.48; 0.90)	0.009	0.012
C22:5n3	0.92 (0.63; 1.32)	0.638	0.86 (0.57; 1.31)	0.494	0.757	1.01 (0.75; 1.36)	0.966	0.91 (0.68; 1.22)	0.545	0.79 (0.53; 1.16)	0.227	0.170
C22:6n3§	0.92 (0.82; 1.04)	0.195	0.89 (0.79; 1.02)	0.084	0.799	0.93 (0.84; 1.02)	0.114	1.04 (0.94; 1.14)	0.452	0.91 (0.80; 1.03)	0.121	0.313
n-3 PUFA, total	0.94 (0.86; 1.01)	0.103	0.92 (0.84; 1.00)	0.052	0.718	0.95 (0.89; 1.02)	0.158	1.01 (0.95; 1.08)	0.736	0.91 (0.84; 0.99)	0.034	0.084

^a sum of C14:0, C16:0, C18:0, C20:0; ^b sum of C16:1n7c, C18:1n9c, C18:1n7c, C20:1n9c; ^c sum of C18:2n6c, C18:3n6, C20:2n6, C20:3n6, C20:4n6, C22:4n6; ^d sum of C18:3n3, C20:5n3, C22:5n3, C22:6n3; [§] log-transformed; [§] Wald test statistics; * P heterogeneity; ‡ conditional logistic regression adjusted for BMI, education, physical activity, alcohol intake, history of diabetes, and season of blood collection

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Jakob Linseisen für die Möglichkeit zur Promotion, die exzellente Betreuung, Geduld und seine unverzichtbare Unterstützung über die gesamte Zeit der Dissertation. Prof. Linseisen hat sich stets die Zeit für das Lesen meiner Manuskripte genommen und alle meine Fragen schnell beantwortet. Seine konstruktiven Rückmeldungen und seine engagierte wissenschaftlich-methodische Begleitung haben entscheidend zum Erfolg der Arbeit beigetragen. Besonders bedanken möchte ich mich für die einzigartige Möglichkeit der Ko-Autorenschaft bei der EPIC Studie.

Ganz herzlich danken möchte ich auch Frau Prof. Dr. Christa Meisinger für ihr allzeit offenes Ohr für Fragen und die umfassende Hilfestellung während meiner Zeit am UNIKA-T.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. Gerhard Schenkirsch für die Unterstützung beim Entwurf meines Forschungsvorhabens.

Zudem danke ich Herrn Prof. Dr. Martin Trepel und Herrn Dr. Gerhard Schenkirsch für die Bereitstellung der Daten des Tumorzentrums Augsburg.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Jacqueline Müller-Nordhorn für ihr hilfreiches Feedback zu meiner ersten Arbeit und bei allen Ko-Autorinnen und Ko-Autoren für ihre konstruktiven Beiträge bedanken.

Dem Team des Lehrstuhls für Epidemiologie danke ich für die nette, kollegiale Arbeitsatmosphäre.

Abschließend möchte ich allen Menschen danken, die an der Erstellung und Bereitstellung der von mir verwendeten Daten mitgewirkt und damit die Grundlage für meine Dissertation geschaffen haben.