

Aus dem Robert Koch-Institut in Kooperation mit
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Präventionspotenziale für Krebserkrankungen in Deutschland:
Modellierung populationsattributabler Risiken für Tabak-, Alkoholkonsum
und Übergewicht**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Antje Wienecke (geb. Laudi)
aus Potsdam

Datum der Promotion: 23.06.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
1 Zusammenfassung	1
1.1 Abstrakt	1
1.2 Abstract	2
1.3 Einleitung	4
1.4 Zielsetzung	5
1.5 Methodik	6
1.6 Ergebnisse	12
1.7 Diskussion	14
1.8 Literatur	18
2 Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	21
3 Originalarbeiten als Promotionsleistung	24
3.1 Wienecke A, Barnes B, Lampert T, Kraywinkel K (2014) Changes in cancer incidence attributable to tobacco smoking in Germany, 1999-2008. <i>International Journal of Cancer</i> 134 (3): 682-691	24
3.2 Wienecke A, Barnes B, Neuhauser H, Kraywinkel K (2015) Incident cancer attributable to alcohol consumption in Germany, 2010. <i>Cancer Causes & Control</i> 26 (06): 903-911	35
3.3 Wienecke A, Neuhauser H, Kraywinkel K, Barnes B (2018) Cancers potentially preventable through excess weight reduction in Germany in 2010. <i>Obesity Facts</i> 11 (5): 400-412	45
4 Lebenslauf	59
5 Publikationsliste	60
6 Danksagung	64

Abkürzungsverzeichnis

AMSTAR	Assessment of multiple systematic reviews
BGS98	Bundesgesundheitsurvey 1998
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence Interval
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
FFQ	Food Frequency Questionnaire
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICD-O	Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie
Kg	Kilogramm
MeSH	Medical Subject Headings
PAR	Populationsattributable Risiken
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
Vgl.	vergleiche
WCRF	World Cancer Research Fund
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Zusammenfassung

1.1 Abstrakt

Hintergrund: Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Bestimmung des Präventionspotenzials für bedeutende Krebsrisikofaktoren in Deutschland, da Schätzungen für inzidente Krebsfälle auf Basis bundesweiter bevölkerungsbezogener Daten für die wesentlichen Krebsrisikofaktoren Tabak-, Alkoholkonsum und Übergewicht bislang fehlen. Die Quantifizierung solcher Präventionspotenziale kann dazu beitragen, gesundheits- und präventionspolitische Prioritäten zu setzen.

Methodik: Zur Schätzung des Präventionspotenzials wurden für die Risikofaktoren Tabak-, Alkoholkonsum und Übergewicht populationsattributable Risiken (PAR) berechnet. Hierzu wurden Daten zur Verbreitung der Risikofaktoren aus nationalen Gesundheitssurveys, nationale Krebsinzidenzen sowie relative Risiken aus publizierten internationalen Meta-Analysen herangezogen. In der ersten Publikation wurden PAR für Tabakkonsum sowohl für das Jahr 1999 als auch 2008 berechnet, um die Veränderung der Rauchprävalenzen und deren Effekt auf das Präventionspotenzial abzubilden. Die zweite Publikation analysiert die PAR für Alkohol in Wechselwirkung mit Tabak bei Krebserkrankungen der oberen Atem- und Verdauungsorgane. In der dritten Publikation wurden kontrafaktische Szenarien für den Risikofaktor Übergewicht berechnet, um im Vergleich zum theoretisch minimalen Risiko der Hauptanalyse eine realistischere Einschätzung des Präventionspotenzials zu erhalten.

Ergebnisse: Insgesamt können 72.208 Krebsneuerkrankungsfälle (16% aller Neuerkrankungen) auf Tabakkonsum, 13.000 Fälle (3% aller Neuerkrankungen) auf Alkoholkonsum sowie 40.748 Fälle (9% aller Neuerkrankungen) auf Übergewicht zurückgeführt werden. Die Schätzungen zum Tabakkonsum zeigten, dass die PAR bei Männern von 1999 zu 2008 bei allen Krebslokalisationen gesunken sind, wohingegen sie bei den Frauen bei allen Lokalisationen gestiegen sind, insbesondere beim Lungenkrebs. Ergebnisse der zweiten Publikation zeigten, dass der alleinige Alkoholkonsum bei Krebserkrankungen des oberen Atem- und Verdauungstraktes weniger eine Rolle spielt. Hier machte der moderate Konsum von Alkohol und Tabak einen Großteil des gesamten PAR aus. Die Berechnung kontrafaktischer Szenarien für den Risikofaktor Übergewicht ergab, dass bei einer Gewichtsreduktion von 5% aller übergewichtigen oder adipösen Personen immer noch 5.500 Krebsneuerkrankungen im Jahr vermeidbar wären.

Schlussfolgerungen: Die Analysen zeigen, dass für die betrachteten Risikofaktoren ein erhebliches Präventionspotenzial in Deutschland besteht. Eine Modifizierung dieser Faktoren

würde zu einer deutlichen Senkung der Krankheitslast durch Krebs beitragen. Der in den letzten Jahren rückläufige Konsum von Tabak und Alkohol sowie der stagnierende Trend beim Übergewicht bei Kindern in Deutschland lassen den Eindruck entstehen, dass die Gefahren durch diese Risikofaktoren gebannt seien. Die Quantifizierung der potenziell vermeidbaren Krebsfälle ist in diesem Zusammenhang von großer Bedeutung für die Risikokommunikation und verdeutlicht, dass dennoch ein erheblicher Anteil an Krebsfällen durch diese Faktoren bedingt ist und weitere Präventionsaktivitäten notwendig sind.

1.2 Abstract

Background: The objective of this work is to estimate the preventive potential for important cancer risk factors in Germany. Such estimates for incident cancer cases based on national population wide data for the main cancer risk factors tobacco and alcohol consumption and overweight are lacking. Moreover, a quantification of the preventive potential facilitates prioritization in health and prevention policy.

Methods: Population-attributable risks (PAR) were calculated for tobacco and alcohol consumption and overweight, using prevalence data from national health surveys, national cancer incidence data as well as relative risks from published meta-analyses. In the first paper, PAR were calculated for the years 1999 and 2008, in order to indicate changes in smoking prevalence and effects on the estimated preventive potential. In the second paper, PAR were calculated for alcohol in combination with tobacco consumption for cancers of the upper aerodigestive tract. Regarding the third paper, multiple counterfactual scenarios were calculated for the risk factor overweight to get more realistic PAR compared to the theoretical minimum risk in the main analysis.

Results: Overall, 72 208 incident cancer cases (16% of all new cases) can be attributed to tobacco consumption, as well as about 13 000 cases (3% of all new cancers) to alcohol consumption and 40 748 cases (9% of all new cases) to overweight. Regarding tobacco, the PAR among men has decreased for all considered cancer types from 1999 to 2008, whereas the PAR among women increased for all cancer types, especially for lung cancer. Results of the second publication showed, that alcohol consumption in the absence of smoking influences cancers of the upper aerodigestive tract only weakly. Moderate alcohol and tobacco consumption, however, contributes most to the overall PAR. The calculation of counterfactual scenarios for the risk factor overweight showed that even with a weight reduction of 5% among all overweight or obese persons in Germany, 5 500 cancer cases still might be preventable.

Conclusions: The analyses indicate that there is a substantial preventive potential for the considered cancer risk factors in Germany and that a modification of these could contribute to a large reduction in cancer related health burden. The decreasing consumption of tobacco and alcohol as well as a stable prevalence for overweight among children in Germany suggest that threats due to these factors are stopped. Therefore, the quantification of potentially preventable cancer cases is important for risk communication, highlighting the considerable amount of cancer cases still caused by these risk factors and the further need for preventive measures.

1.3 Einleitung

Im Laufe des Lebens erkrankt etwa jede zweite Person in Deutschland an einer Krebserkrankung. Krebs ist eine der häufigsten potenziell lebensbedrohlich verlaufenden Erkrankungen und nach Herz-Kreislaufkrankungen mit etwa 25% die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Von 1970 bis 2013 hat sich die Zahl der Krebserkrankungen in Deutschland nahezu verdoppelt [1]. Im Zuge des demografischen Wandels stieg in Deutschland, aber auch in anderen wirtschaftlich entwickelten Ländern, die zahlenmäßige Bedeutung von Krebs, so dass der Kampf gegen Krebs immer mehr zu einer gesellschaftlichen Aufgabe wurde. Dies zeigt sich nicht nur in den gestiegenen Ausgaben für Forschung und Therapie, sondern auch in Initiativen und Programmen zur Krebsbekämpfung, wie den in vielen Ländern etablierten nationalen Krebsplänen [2].

Krebs ist wesentlich durch modifizierbare Risikofaktoren verursacht und nur zu einem geringen Anteil durch genetische Disposition [3]. Der Primärprävention kommt somit eine besondere Rolle zu. Lebensstilbedingte Risikofaktoren wie Tabak-, Alkoholkonsum, Übergewicht, Bewegungsmangel und unausgewogene Ernährung sind in Deutschland und anderen westlichen Industrienationen weit verbreitet. Veränderungen dieser Faktoren in der Bevölkerung können dazu beitragen, eine erhebliche Anzahl von Krebsfällen zu verhindern. Schätzungen des World Cancer Research Funds (WCRF) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gehen davon aus, dass weltweit mehr als ein Drittel aller Neuerkrankungen auf die genannten Risikofaktoren zurückzuführen sind [4, 5] und somit potenziell vermeidbar wären. Im internationalen Raum [6-9], aber auch auf nationaler Ebene [10-13] gibt es bereits verschiedenste Schätzungen, welcher Anteil von Krebserkrankungen auf die genannten, modifizierbaren Risikofaktoren zurückzuführen ist (Präventionspotenzial). Die bisherigen Schätzungen für Deutschland basieren häufig auf älteren Daten zur Risikofaktorenprävalenz [11], auf Daten aus Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien [8, 10] (was die Repräsentativität einschränkt), fokussieren nur eine Lokalisation [10], nur die Mortalität oder die zuschreibbaren Kosten [12, 13]. Schätzungen zum Präventionspotenzial inzidenter Krebsfälle für Deutschland auf Basis nationaler bevölkerungsweiter Daten für die wesentlichen Krebsrisikofaktoren Tabak-, Alkoholkonsum und Übergewicht lagen in diesem Umfang noch nicht vor und sind daher Hauptziel der vorliegenden Arbeit. Eine solche Quantifizierung der Präventionspotenziale verschiedener Risikofaktoren in Form der populationsattributablen Risiken (PAR) kann als Grundlage zur Entscheidungsfindung in Politik und im Gesundheitswesen dienen, indem sie helfen, gesundheits- und präventionspolitische Prioritäten zu setzen. Darüber hinaus besteht mit der hier eingesetzten Methode die Möglichkeit, die Schätzungen mit aktuellen Daten zur Risikofaktorenprävalenz und

Krebsinzidenz zu wiederholen und somit Veränderungen des potenziell vermeidbaren Anteils an Krebserkrankungen abzubilden. Parallel zu dieser Arbeit ist, wie aus einer aktuellen Veröffentlichung vom September 2018 zu entnehmen ist, ein ähnliches Projekt durch das Deutsche Krebsforschungszentrum durchgeführt worden, auf deren Methodik und Ergebnisse weiter unten eingegangen wird.

1.4 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit ist die Schätzung von populationsattributablen Risiken für bedeutende modifizierbare Risikofaktoren der Krebsentstehung in Deutschland, um repräsentativ für Deutschland das Präventionspotenzial dieser Risikofaktoren hinsichtlich assoziierter Krebserkrankungen zu bestimmen. Dazu wurden folgende Fragestellungen bearbeitet, deren Ergebnisse in den einzelnen wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht wurden:

Zielsetzung der ersten Publikation

Das Präventionspotenzial des wesentlichen Krebsrisikofaktors ‚Rauchen‘ wurde für 15 tabak-assoziierte Krebslokalisationen geschlechtsspezifisch berechnet. Es wurden sowohl Daten aus dem Jahr 1999 als auch aus dem Jahr 2008 herangezogen, um die Veränderung der Raucherprävalenzen einer Dekade zu berücksichtigen und deren Effekt auf das Präventionspotenzial darzustellen.

Zielsetzung der zweiten Publikation

In einer weiteren Publikation wurde Alkoholkonsum als Risikofaktor für die Krebsentstehung und seine Wechselwirkung mit Tabakkonsum bei Krebserkrankungen des oberen Atem- und Verdauungstraktes analysiert. Eine gemeinsame Betrachtung beider Risikofaktoren ist für diese Krebslokalisationen sinnvoll, da sich hier beide Risikofaktoren in ihren schädigenden Eigenschaften gegenseitig verstärken.

Zielsetzung der dritten Publikation

Im Rahmen der dritten Publikation wurde Übergewicht als Risikofaktor betrachtet. Hier wurde, im Gegensatz zu den ersten beiden Publikationen eine Methode für eine auf einer kontinuierlichen Skala (Body-Mass-Index) quantifizierbare Exposition von Risikofaktoren gewählt und populationsattributable Risiken für einen erhöhten Body-Mass-Index (BMI) berechnet. In dieser Publikation wurden zusätzlich zwei kontrafaktische Szenarien berechnet, bei

denen eine Reduktion des Gewichts um 5% beziehungsweise 10% bei den Übergewichtigen und Adipösen simuliert wurde, um, im Vergleich zum theoretisch minimalem Risiko (BMI 21kg/m²), eine realistischere Einschätzung des Präventionspotenzials zu erhalten.

1.5 Methodik

Populationsattributable Risiken (PAR) geben den Anteil an, um den die Krankheitsinzidenz in einer Bevölkerung durch Modifikation oder Eliminierung eines oder mehrerer Risikofaktoren reduziert werden kann [14, 15]. Zur Berechnung der PAR werden Informationen zur Verbreitung des Risikofaktors (Prävalenz), zur Stärke des Zusammenhangs zwischen Risikofaktor und Krebserkrankung (relative Risiken) sowie Inzidenzen der betrachteten Krebserkrankungen benötigt. Diese Informationen stammen aus unterschiedlichen Quellen und wurden für die Berechnung der PAR zusammengeführt. Daten zur Prävalenz der Risikofaktoren stammen aus den Gesundheitssurveys des Robert Koch-Instituts (RKI), die relativen Risiken wurden aus publizierten Meta-Analysen entnommen und die Krebsinzidenzen stammen aus den Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI, die auf Daten der epidemiologischen Krebsregister der Bundesländer basieren.

Die Auswahl der zu betrachtenden Krebserkrankungen richtete sich für jeden Risikofaktor nach den Einschätzungen der Internationalen Krebsforschungsagentur (IARC) und dem World Cancer Research Fund (WCRF). Diese evaluieren in großen Übersichtsarbeiten die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Risikofaktoren und Krebserkrankungen und geben eine evidenzbasierte Einschätzung darüber ab, ob ein Risikofaktor kausal mit einer bestimmten Krebslokalisation assoziiert ist [16-19]. Für die Berechnung der PAR in den vorliegenden Publikationen wurden nur jene Krebserkrankungen eingeschlossen, die nach Einschätzungen der IARC und/oder des WCRF kausal mit den betrachteten Risikofaktoren assoziiert sind (siehe Tabelle 1). Nur für diese Risikofaktoren ist es sinnvoll, PAR zu berechnen und abzuschätzen, wie viele Krebsfälle durch Modifizierung des Risikofaktors vermeidbar wären [14].

Tabelle 1 Betrachtete Risikofaktoren und kausal assoziierte Krebslokalisationen

Krebslokalisation	ICD-10 Codes	Risikofaktor			
		Tabak	Alkohol	Tabak & Alkohol	Übergewicht ¹
Mundhöhle	C00-C06, C09, C10	x	x	x	
Rachen	C12-C14	x	x	x	
Nasenrachen und Nasennebenhöhlen	C11, C31	x			
Speiseröhre	C15	x	x ²	x ²	x ³
Kehlkopf	C32	x	x	x	
Lunge	C33, C34	x			
Bauchspeicheldrüse	C25	x			x
Magen	C16	x			x ⁴
Darm	C18-C20/21	x	x		x
Leber	C22	x	x		x
Gallenblase	C23				x
Weibliche Brust	C50		x		x ⁵
Gebärmutterhals	C53	x			
Gebärmutterkörper	C54-C55				x
Eierstöcke	C56	x			x
Niere	C64	x			x
Unterer Harntrakt	C65-C68	x			
Schilddrüse	C73				x
Multipl. Myelom	C90				x
Leukämie (myeloische)	C92	x			

¹ Definiert durch den BMI

² nur Plattenepithelkarzinome der Speiseröhre (nach Histologie ICD-O-3: 805-808)

³ nur Adenokarzinome der Speiseröhre (nach Histologie ICD-O-3: 814-838)

⁴ nur Mageneingang, ICD-10: C16.0

⁵ nur postmenopausaler Brustkrebs (ab ≥ 50 Jahren)

1.5.1 Prävalenzdaten zu Risikofaktoren in der deutschen Bevölkerung

Die Prävalenzdaten zur Verteilung der Risikofaktoren Tabak- und Alkoholkonsum sowie des erhöhten BMI stammen aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1) bzw. dem Bundesgesundheitsurvey 1998 (BGS98) des RKI. Zielpopulation von DEGS1 waren die im Erhebungszeitraum in Deutschland lebenden und in den Einwohnermelderegistern mit Hauptwohnsitz gemeldeten Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren. Die repräsentative Stichprobe basiert auf einer Stichprobenziehung von 180 Studienorten (Sample Points), wobei die 120 Sample Points des Bundesgesundheitsurveys 1998 (BGS98) beibehalten und um 60 weitere Orte ergänzt wurden [20, 21]. Detaillierte Angaben zur

Stichprobenziehung können dem Artikel von Kamtsiuris et al. entnommen werden [21]. An der Studie nahmen 8.152 Personen teil, 4.193 waren Ersteingeladene und 3.959 waren bereits Teilnehmer im BGS98. Bei den erstmalig eingeladenen Personen lag die Response bei 42% und bei den Wiedereingeladenen bei 62%. Die Teilnehmer nahmen an Untersuchungen teil und/oder füllten einen validierten Gesundheitsfragebogen aus, der unter anderem Fragen zu Rauchgewohnheiten und zum Alkoholkonsum enthielt. Der BMI wurde bei Untersuchungsteilnehmern mittels standardisierter Messungen von Größe und Gewicht ermittelt [20].

Die Rauchgewohnheiten wurden mit Fragen zum Raucherstatus (Rauchen Sie zurzeit, wenn auch nur gelegentlich? – Ja, jeden Tag; Ja, gelegentlich; Nein, nicht mehr; Nein, ich habe noch nie geraucht) und zur Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten sowie dem Alter zu Rauchbeginn und Rauchstopp erfasst. Für die Berechnung der populationsattributablen Risiken in der **Publikation 1** wurden die Rauchgewohnheiten kategorisiert in Raucher, Exraucher, Nieraucher. Die Prävalenzen für das Jahr 1998 wurden den Daten aus der Vorgängerstudie von DEGS1, dem BGS98, entnommen. Der BGS98 basiert auf den gleichen Erhebungsmethoden für die Rauchgewohnheiten wie DEGS1 (vgl. [22]), sodass die Raucherprävalenzen beider Erhebungen vergleichbar sind.

Für die **Publikation 2** wurden Daten zum Alkohol- und Tabakkonsum aus DEGS1 herangezogen. Die Prävalenz des Alkoholkonsums in Deutschland basiert auf Angaben zur Häufigkeit und Menge unterschiedlicher alkoholischer Getränke (Bier, Wein, Sekt, Schnaps, Cocktails), erfasst mit einem validierten Ernährungsfragebogen (food frequency questionnaire – FFQ) [23]. Die Angaben zur Häufigkeit (per Monat, Woche oder Tag) und zur Menge (Flaschen oder Gläser) wurden in den durchschnittlichen Alkoholkonsum in Gramm pro Tag umgerechnet, unter Berücksichtigung der typischen Volumenprozentage der einzelnen Getränke. Der Alkoholkonsum wurde anschließend entsprechend den Expositions-kategorien der ausgewählten Meta-Analysen kategorisiert. Um die Prävalenzen einer kombinierten Exposition von Tabak und Alkohol in verschiedenen Kategorien abzubilden, wurden Kreuztabellen angelegt, entsprechend des Alkoholkonsums in Getränken pro Tag und des Tabakkonsums in Zigaretten pro Tag.

Für die **Publikation 3** wurde der BMI als Maß für Übergewicht und Adipositas aus dem BGS98 verwendet, um eine Latenzzeit von 12 Jahren zwischen Exposition und Outcome abzubilden. Dies war, im Vergleich zu den ersten beiden Publikationen sinnvoll, da in den Meta-Analysen, die zur Auswahl der relativen Risiken herangezogen wurden, überwiegend Kohortenstudien verwendet wurden, bei denen der BMI zur Baseline erhoben und das Risiko nach Follow-up (im Schnitt 10-15 Jahre) ermittelt wurde. Die Angaben aus dem BGS98 basieren auf standardisierten

Messungen von Größe und Gewicht [22, 24]. Der BMI berechnet sich aus dem Körpergewicht (kg) geteilt durch die Körpergröße zum Quadrat (m^2). Für die Berechnung der populationsattributablen Risiken wurde die kontinuierliche Verteilung des BMI verwendet, da eine kategoriale Auswertung zu Informationsverlusten führen würde [25, 26]. Es wurden drei kontrafaktische Szenarien berechnet: In der Hauptanalyse basieren die PAR auf einer generellen Reduktion des BMI auf maximal $21\text{kg}/m^2$ (theoretisch minimales Risiko). Für die anderen beiden Szenarien wurde eine Gewichtsreduktion von 5% und 10% unter den übergewichtigen und adipösen Personen im BGS98 simuliert, um so, im Gegensatz zur Hauptanalyse, eine realistischere Abschätzung des Präventionspotenzials zu erhalten.

Abschließend wurden die jeweiligen Prävalenzschätzungen für die einzelnen Publikationen hinsichtlich Geschlecht, Alter, Bundesland, deutsche/nicht-deutsche Nationalität, Gemeindegröße und Bildung gewichtet, um Abweichungen der Stichprobe von der Bevölkerungsstruktur (Stand 31.12.2010) zu korrigieren [20]. Die Berechnungen zur Prävalenz der Risikofaktoren erfolgten in SPSS Version 20, STATA Version 14 und R Version 3.4.1.

1.5.2 Auswahl der relativen Risiken

Für den Zusammenhang zwischen Exposition (Risikofaktor) und Outcome (Kreberkrankung) wurden relative Risiken aus publizierten Meta-Analysen herangezogen. Die Meta-Analysen wurden mithilfe der PubMed Datenbank identifiziert, unter Verwendung von MeSH-Terms. Um die Qualität der identifizierten Meta-Analysen zu bewerten, wurde der AMSTAR-Score [27] verwendet. Dieses Instrument dient dazu, die methodische Qualität von systematischen Übersichtsarbeiten zu erfassen und zu bewerten, wobei ein Fragebogen mit 11 Fragen eingesetzt wird.

Meta-Analysen wurden für die Berechnungen der PAR ausgewählt, wenn sie relative Risiken für inzidente Krebsfälle entsprechend der zuvor festgelegten ICD-10-Kodes enthielten sowie geschlechtsspezifische Schätzer präsentierten, vorwiegend Studien aus Europa und Nordamerika einschlossen und eine gute Qualität nach dem AMSTAR-Score aufwiesen [28, 29].

1.5.3 Krebsinzidenzen

Die Krebsinzidenzen für die Jahre 1999, 2008 (Publikation 1) und 2010 (Publikation 2 und 3) sind Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI. Die jährliche Inzidenzschätzung erfolgt auf Basis der von den epidemiologischen Krebsregistern der Bundesländer an das ZfKD übermittelten Daten. Diese werden auf ihre Vollzähligkeit geprüft. Die Vollzähligkeitsschätzung

bildet die Grundlage für die Inzidenzschätzungen und basiert auf dem Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz (M/I-Index) [30, 31]. Mithilfe des M/I-Indexes wird in einer als vollzählig angenommenen Referenzregion und unter Verwendung der regionalen Mortalität die Inzidenz in der jeweiligen Untersuchungsregion geschätzt. Diese wird mit der tatsächlich übermittelten Zahl der Neuerkrankungen verglichen und dadurch die Vollzähligkeit in Prozent berechnet. Die bundesweiten Neuerkrankungszahlen ergeben sich dann aus der Summe der Fälle aus den Registern mit einem geschätzten Erfassungsgrad von $\geq 90\%$ und der sich aus der Vollzähligkeitsschätzung ergebenden Erwartungswerte für diejenigen Regionen, die für das jeweilige Jahr als (noch) nicht vollzählig eingeschätzt wurden [30, 32]. Die abschließende Ermittlung der lokalisations-, alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten erfolgte mit dem Softwareprogramm CARESS in der Version 8.8.14.1.

1.5.4 Statistische Analysen

Da für die Berechnung der populationsattributablen Risiken keine Daten zur Exposition und zum Outcome in einem Datensatz vorlagen, wie es in einer Fall-Kontroll- oder Kohortenstudie der Fall wäre, musste eine Methode gefunden werden, die die Kombination verschiedener Datenquellen erlaubte. Für die Berechnung der PAR wurde somit die Methode nach Tseng et al. [9] gewählt. Diese basiert auf der Formel von Bruzzi et al. [33], die ursprünglich für Fall-Kontroll-Studien entwickelt wurde, aber die Schätzung der PAR mit Prävalenzdaten aus Surveys sowie adjustierten RR aus publizierten Studien ermöglicht. Bei allen PAR-Berechnungen wurde das Alter als Confounder berücksichtigt und in fünf Gruppen kategorisiert (35-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75+ Jahre). Die PAR wurden nach folgender Formel berechnet:

$$PAR = 1 - \sum_{i=0}^k \frac{p_{(c)i}}{RR_i}$$

In diesem Fall steht $p_{(c)i}$ für den Anteil der Fälle in der i -ten Expositionskategorie und RR_i ist das confounder-adjustierte relative Risiko je Expositionskategorie i im Vergleich zur Referenzkategorie ($i=0$). Das RR_i stammt aus publizierten Meta-Analysen (siehe oben) und $p_{(c)i}$ wurde in einem Zwischenschritt berechnet unter Verwendung der Prävalenzdaten der einzelnen Risikofaktoren und der altersspezifischen Krebsinzidenzraten der jeweiligen Lokalisation (vgl. [9, 28, 29]) (die Formeln der Zwischenschritte finden sich in **Publikation 1** und **2**).

Für die **Publikation 3**, bei der mit dem BMI ein kontinuierlicher Risikofaktor betrachtet wurde, wurde die Methode entsprechend angepasst, indem die Summationen durch Integration ersetzt wurden. Die oben genannte Formel von Tseng et al. wurde in folgende Formel geändert:

$$PAR = 1 - \int_0^{\infty} \frac{p(c)_i}{RR(x)} dx$$

Um $RR(x)$ festzulegen, wurde der nachfolgende Algorithmus verwendet: das relative Risiko für einen BMI ≤ 21 ist mit 1 definiert, für einen BMI zwischen 21 und 40 wurden die krebspezifischen relativen Risiken per Einheit Anstieg im BMI (rr) mit $(BMI - 21)$ potenziert, für jeden BMI ≥ 40 wurde das relative Risiko für den BMI von 40 verwendet. Das entspricht der Annahme, dass ein BMI von bis zu 21 kein erhöhtes Krebsrisiko darstellt und, dass das Risiko bei einem BMI über 40 nicht weiter ansteigt.

Für die drei kontrafaktischen Szenarien wurden unterschiedliche PAR berechnet. Die Hauptanalyse basiert auf der Annahme, dass alle Personen mit einem BMI über 21 diesen auf 21 senken. Die anderen Szenarien gehen von einer 5%igen bzw. 10%igen Gewichtsreduktion unter den Übergewichtigen und Adipösen aus.

Eine Herausforderung bei dieser Methode mit der Kombination verschiedener Daten, ist die Berechnung von Konfidenzintervallen, da idealerweise sowohl die Unsicherheiten der Prävalenzschätzungen aus den Survey-Daten, als auch die Unsicherheiten der RR aus den publizierten Meta-Analysen sowie die Unsicherheiten der Schätzung der Krebsinzidenz berücksichtigt werden sollten. Um Konfidenzintervalle für PAR zu berechnen, wurden 3.000 Sets der RR (Publikation 1 und 2) bzw. 5.000 Sets der RR (Publikation 3) simuliert unter der Annahme einer log-normal-Verteilung, basierend auf den publizierten Punktschätzern und der aus den 95%-Konfidenzintervallen ermittelten Standardfehler. Aufgrund der komplexen Stichprobenziehung und des Sample-design der Surveys, konnte keine vollständige resampling-Technik angewendet werden, um die Unsicherheiten aus der Prävalenzschätzung der Risikofaktorverteilung ebenfalls einzubeziehen. Ein naiver Bootstrap-Ansatz bei den Survey-Daten in Kombination mit den zuvor erwähnten Simulationen der RR ergab allerdings nur geringfügig weitere Konfidenzintervalle, verglichen mit jenen, wo nur die RR-Simulationen berücksichtigt wurden. Die angegebenen 95%-Unsicherheitsintervalle der PAR sind somit die 2,5- und 97,5-Perzentile, berechnet aus den simulierten RR_i und der Punktschätzer der Prävalenzen aus den Surveys.

Die absolute Zahl vermeidbarer Fälle wurde abschließend durch Multiplikation der PAR mit den entsprechenden Fallzahlen ermittelt.

1.6 Ergebnisse

Die Schätzung der populationsattributablen Risiken für die hier betrachteten Krebsrisikofaktoren Tabak-, Alkoholkonsum und Übergewicht zeigte, dass für diese Lebensstilfaktoren ein erhebliches Präventionspotenzial in Deutschland besteht.

Die Berechnung der PAR für Tabakkonsum (**Publikation 1**) ergab, dass im Jahr 2008 55.057 Krebsneuerkrankungsfälle bei Männern sowie 17.151 Fälle bei Frauen auf das aktuelle und ehemalige Rauchen zurückzuführen sind. Das höchste PAR bei Männern zeigte sich mit 87,1% für Lungenkrebs, gefolgt von Kehlkopfkrebs (74,4%), Rachenkrebs (64,7%) und Krebs der unteren Harnwege (56,2%). Bei den Frauen waren 65,7% der Kehlkopfkrebsfälle, 58,3% der Lungen- und 57,1% der Rachenkrebsfälle auf das Rauchen zurückzuführen. Verglichen mit den Berechnungen für das Jahr 1999, ist das PAR bei allen Krebslokalisationen bei Männern gesunken. Die größte Reduzierung fand sich bei Krebs der Mundhöhle und des Rachens. Im Gegensatz dazu, stieg das PAR bei Frauen bei allen betrachteten Lokalisationen. Der größte Anstieg war bei Krebs des Kehlkopfes und der Speiseröhre zu verzeichnen, jeweils mit einem Anstieg von über 7%-Punkten. Die absolute Zahl der Krebsfälle stieg sowohl bei Männern, als auch bei Frauen. Insbesondere die Zahl der Lungenkrebsfälle bei Frauen erhöhte sich von 5.998 auf 9.048 Fälle. Insgesamt stieg die Zahl der auf Tabak zurückzuführenden Krebsfälle über die Dekade hinweg um mehr als 6.200 Fälle.

In der **zweiten Publikation** wurde der Risikofaktor Alkohol betrachtet. Bei Lokalisationen des oberen Atem- und Verdauungstraktes wurde zusätzlich die Wechselwirkung mit Tabak berücksichtigt. Die Schätzungen der PAR zeigten, dass im Jahr 2010 etwa 13.000 Fälle der betrachteten Lokalisationen auf den Konsum von Alkohol zurückzuführen sind. Das größte PAR wurde für Speiseröhrenkrebs mit 47,6% bei den Männern und 35,8% bei den Frauen ermittelt, gefolgt von Rachen- und Kehlkopfkrebs. Das niedrigste PAR wiesen Darmkrebs bei Männern (9,7%) und Brustkrebs bei Frauen (6,6%) auf. Trotz der vergleichsweise geringen PAR für Darm- und Brustkrebs, führen diese Erkrankungen zu der höchsten Zahl an absoluten Fällen. Die Analyse der expositionsspezifischen populationsattributablen Risiken ergab, dass der moderate Konsum von Alkohol bei Darm- und Brustkrebs am meisten zum gesamten PAR beiträgt. Für

Krebserkrankungen des oberen Atem- und Verdauungstrakt, trug der alleinige moderate Alkoholkonsum dagegen nur wenig zum gesamten PAR bei. Der moderate Konsum von Alkohol und Tabak hingegen machte hier bei beiden Geschlechtern einen Großteil des gesamten PAR aus. Bei den Männern trägt zudem der hohe Konsum von Alkohol unter Rauchern wesentlich zum gesamten PAR bei.

Im Rahmen der **dritten Publikation** zeigte sich, dass 8,5% (40.748 Fälle) aller Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2010 auf das Übergewicht zurückgeführt werden können. Die höchsten PAR wurden für Gebärmutterkörperkrebs (48,1%) sowie für Adenokarzinome der Speiseröhre (47,8% bei Frauen und 45,7% bei Männern) geschätzt, gefolgt von Krebserkrankungen des Mageneingangs (34,4% bei Frauen und 32,8% bei Männern), der Niere bei Frauen (34,4%) und des Kolons bei Männern (31,6%). Das niedrigste PAR zeigte sich mit 2,7% für Rektalkrebs bei Frauen. Die höchsten Zahlen absolut vermeidbarer Fälle ergaben sich für Tumore der weiblichen Brust (9.081 Fälle) und des Darms (Frauen: 3.297 Fälle; Männer: 8.002 Fälle) sowie für Tumore des Gebärmutterkörpers (5.468 Fälle).

Die kontrafaktischen Szenarien ergaben, dass bei einer 5%igen Gewichtsreduktion aller übergewichtigen oder adipösen Personen insgesamt 5.572 Krebsneuerkrankungen pro Jahr und bei einer 10%igen Gewichtsreduktion 11.427 jährliche Erkrankungsfälle potenziell vermeidbar wären. Insgesamt sind die PAR-Schätzungen für das 10%-Szenario etwa drei- bis viermal niedriger, als für die Hauptanalyse.

Im Vergleich der Schätzungen der unterschiedlichen Risikofaktoren für die einzelnen Lokalisationen lässt sich beobachten, dass Tabak insbesondere bei den Organen des oberen Atem- und Verdauungstraktes ein wesentlich größeres populationsattributables Risiko aufweist als Alkohol. Übergewicht spielt hier, außer für Adenokarzinome der Speiseröhre, keine Rolle. Beim Darmkrebs bei Männern verhält sich dies etwas anders: hier haben Tabak und Alkohol einen etwa gleich großen (PAR jeweils ca. 10%) und Übergewicht einen deutlich größeren (32% für Kolon-, 11% für Rektalkrebs) Effekt. Auch beim Brustkrebs zeigt sich, dass Übergewicht im Vergleich zu Alkohol ein größeres Präventionspotenzial besitzt (15% versus 7%), wobei für die PAR-Berechnung zum Übergewicht nur Frauen ab einem Alter von 50 Jahren berücksichtigt wurden (postmenopausaler Brustkrebs).

1.7 Diskussion

Die Ergebnisse der drei Arbeiten zeigen, dass für die Krebsrisikofaktoren Tabak-, Alkoholkonsum und Übergewicht ein erhebliches Präventionspotenzial in Deutschland besteht. Insgesamt können 72.208 Krebsneuerkrankungsfälle (16% aller Neuerkrankungen) auf Tabakkonsum, 13.000 Fälle (3% aller Neuerkrankungen) auf Alkoholkonsum sowie 40.748 Fälle (9% aller Neuerkrankungen) auf Übergewicht zurückgeführt werden und wären somit potenziell vermeidbar. Tabakkonsum als wichtigster Risikofaktor in der Krebsentstehung weist das größte präventive Potenzial auf, insbesondere bei den Atem- und Verdauungsorganen. Alkohol als weiterer wichtiger Risikofaktor wirkt bei den Atem- und Verdauungsorganen vor allem in Wechselwirkung mit Tabak, weist aber für sich betrachtet insgesamt ein geringeres Präventionspotenzial auf, als die anderen beiden Risikofaktoren. Übergewicht scheint hinsichtlich des Krebsrisikos vor allem für Frauen ein größeres Problem zu sein als für Männer, bei denen Tabak- und Alkoholkonsum eine größere Rolle spielen.

In der **ersten Publikation** konnte eindrücklich gezeigt werden, dass sich das Präventionspotenzial über die Zeit verändert und dass der Anteil an Krebserkrankungen, der dem Rauchen zugeschrieben werden kann, bei den Männern über eine Dekade hinweg gesunken ist, während er bei den Frauen insbesondere beim Lungenkrebs zugenommen hat. Diese Veränderung kann unter anderem auf die Entwicklungen der Raucherprävalenzen zurückgeführt werden: der Anteil der Raucher ist bei den Männern bereits länger und stärker rückläufig, als bei den Frauen [34]. Die Ergebnisse der **zweiten Publikation** zeigten, dass ein wesentlicher Anteil an Darm-, Leber- und Brustkrebs dem moderaten Alkoholkonsum zugeschrieben werden kann. Bei den Organen des oberen Atem- und Verdauungstraktes trägt vor allem der moderate Alkoholkonsum in Kombination mit Tabakkonsum zum gesamten PAR bei. Eine Reduzierung des Tabakkonsums unter Alkoholkonsumenten würde aufgrund der Wechselwirkung zu einer größeren Senkung der Krebsfälle bei Organen des oberen Atem- und Verdauungstraktes beitragen. In der **dritten Publikation** konnte gezeigt werden, dass eine Reduzierung des BMI auf 21 kg/m² in der deutschen Bevölkerung als theoretisch minimales Risiko ein erhebliches Präventionspotenzial bietet, dass aber auch bei einer Gewichtsreduktion von 5% bis 10% unter den übergewichtigen und adipösen Personen als Alternativszenario immer noch zwischen 5.000 und 12.000 Fälle vermeidbar wären.

Darüber hinaus bietet die in dieser Arbeit eingesetzte Methode, aufgrund der Kombination von nationalen Krebsinzidenzen aus Registerdaten und Risikofaktorprävalenzen aus regelmäßig durchgeführten bevölkerungsweiten Surveys, die Möglichkeit, die Schätzungen mit aktuellen

Daten zu wiederholen und zu aktualisieren und somit auch Veränderungen im Anteil der potenziell vermeidbaren Krebsfälle zu beobachten, die unter Umständen auf Veränderungen in der Verbreitung der Risikofaktoren beruhen. Eine weitere Stärke der Arbeit liegt in der Verwendung bevölkerungsweiter, repräsentativer Daten zur Verbreitung der Risikofaktoren aus den Surveys des RKI sowie der bundesweiten Krebsinzidenzen aus den Krebsregisterdaten des ZfKD. Die so errechneten PAR können aufgrund der besseren Generalisierbarkeit eher als repräsentativ für Deutschland gelten, als PAR, die auf Basis von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien ermittelt werden. Insgesamt liegen mit den PAR-Schätzungen aus den drei Publikationen aufgrund der Verwendung aktueller nationaler Risikoprävalenzen und Krebsinzidenzen belastbare Ergebnisse zum Präventionspotenzial in Deutschland vor.

Die aktuellen Schätzungen des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), veröffentlicht im September 2018 und parallel zu dieser Dissertation entstanden, zeigen im Vergleich konsistente Ergebnisse [35, 36]. Die Zahl der tabak-attributablen Krebsfälle ist dort etwas höher und die der alkohol- und übergewichts-attributablen Fälle etwas niedriger als die hier ermittelten PAR, was unter anderem an der Definition des theoretisch minimalen Risikos bzw. der Referenzexposition liegt. Die PAR einzelner Krebslokalisationen können auch deutlicher abweichen aufgrund der Auswahl der relativen Risiken und der unterschiedlichen Krebsinzidenzen (Hochrechnung der Inzidenzen auf das Jahr 2018 bei den Schätzungen des DKFZ). Die hier vorgelegten Schätzungen zeichnen sich den Schätzungen des DKFZ gegenüber dadurch aus, dass sie zum einen auf einer Formel beruhen, die die Verwendung adjustierter relativer Risiken aus Meta-Analysen erlaubt (vgl. [14]) sowie Unsicherheitsintervalle enthalten, die auf den Unsicherheiten der RR und der Risikoprävalenzen basieren. Zum anderen wurden in der vorliegenden Arbeit zusätzlich Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Tabak, Veränderungen der PAR zum Rauchen über eine Dekade hinweg sowie kontrafaktische Szenarien beim Einfluss von Übergewicht auf die Krebslast berücksichtigt.

Im Vergleich mit weiteren nationalen und internationalen Studien liegen die Ergebnisse meist ähnlich. Sowohl für tabak- als auch für alkohol-attributable Krebsfälle zeigte sich, dass die Ergebnisse anderer Studien tendenziell ein wenig höher liegen. Bei den übergewichts-assoziierten Krebsfällen liegen die Ergebnisse anderer Studien meist einige Prozentpunkte unter den hier ermittelten Werten. Dies lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass in den Studien zum Teil die Mortalität statt der Inzidenz betrachtet wurde und andere, meist ältere und/oder nicht aus nationalen Daten gewonnene Prävalenzen für die Verbreitung der jeweiligen Risikofaktoren herangezogen wurden. Auch die Auswahl der relativen Risiken beeinflusst das

Ergebnis stark (vgl. [15]). Dies wiederum verdeutlicht die Anfälligkeit der PAR-Schätzungen gegenüber getätigten Annahmen und zugrunde gelegten Daten.

Eine Reihe weiterer Einschränkungen muss bei der Interpretation der PAR-Schätzungen berücksichtigt werden. Zum einen unterliegen die Alkohol- und Raucherprävalenzen bzw. Konsummengen aufgrund der Selbstangaben in den Fragebögen Verzerrungen wie ‚underreporting‘ und ‚recall bias‘. Die PAR könnten somit etwas unterschätzt worden sein. Eine Möglichkeit, der Unterschätzung der Tabak- und Alkoholprävalenzen zu begegnen, bestünde darin, diese Angaben mit Hilfe der Tabak- und Alkoholverbrauchsdaten zu korrigieren (vgl. [37]). Da die Angaben zum BMI auf standardisierten Messungen von Größe und Gewicht basieren, ist hier die Validität höher. Zum anderen liegt den Berechnungen die Annahme zugrunde, dass neben den betrachteten Risikofaktoren andere Risikofaktoren unverändert bleiben. Denkbar wäre aber, dass sich zum Beispiel im Zuge einer Senkung des Übergewichts auch das Bewegungs- oder Ernährungsverhalten zum Positiven ändert. In diesem Falle unterschätzen die PAR möglicherweise die real zu erwartende Reduktion der Krebsinzidenz. Des Weiteren wird von einem direkten Kausalzusammenhang zwischen den betrachteten Risikofaktoren und Krebserkrankungen ausgegangen und somit auch von der Annahme, dass eine Reduzierung des Risikofaktors auch zur Senkung der Krebsinzidenz bzw. Vermeidung von Krebsfällen führt, obwohl die Kausalketten für die einzelnen Risikofaktoren noch nicht für alle Krebsarten abschließend geklärt sind [38].

Des Weiteren unterliegen die PAR-Schätzungen der Annahme einer totalen Tabak- und Alkoholabstinenz (Nullexposition) bzw. einer bevölkerungsweiten Reduktion des BMI auf 21 kg/m². Das so definierte theoretisch erreichbare minimale Erkrankungsrisiko ist damit eher hypothetisch und in der Realität kaum zu verwirklichen. Alternative Szenarien mit „realistischeren“ Zielen, wie in Publikation 3 mit einer 5%- und 10%igen Gewichtsreduktion berechnet, erscheinen somit sinnvoll. Diese Ansätze werden aber noch selten eingesetzt, auch weil die Definition dessen, was als „realistisch vermeidbar“ gilt, sehr komplex ist [39].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Arbeit den Anteil an potenziell vermeidbaren Krebserkrankungen, verursacht durch Rauchen, Alkoholkonsum und Übergewicht, in Deutschland anhand aktueller Daten quantifiziert und das damit verbundene Präventionspotenzial verdeutlicht. Die betrachteten Risikofaktoren sind in der deutschen Bevölkerung weit verbreitet und mit häufigen Krebserkrankungen, wie Darm-, Brust- oder

Lungenkrebs assoziiert. Eine Modifizierung dieser Faktoren würde zu einer erheblichen Senkung der Krankheitslast durch Krebs beitragen. Eine gezielte Prävention ist damit von besonderer Bedeutung. Die Reduzierung des Tabak- und Alkoholkonsum sollte dementsprechend weiter forciert werden, beispielsweise über Erhöhung der Steuern oder striktere Abgabeverbote bei Jugendlichen [40-42]. Eine Senkung des Übergewichts in der deutschen Bevölkerung sollte ebenfalls stärker vorangetrieben werden, gerade im Hinblick auf die zunehmende Prävalenz der Adipositas bei jungen Erwachsenen [43]. Hinzu kommt, dass mit dem sinkenden Tabak- und Alkoholkonsum in den letzten Jahren in Deutschland [44, 45] Übergewicht als Krebsrisikofaktor an Bedeutung zunehmen wird [12]. Die Modifizierung dieser Risikofaktoren hätte jedoch nicht nur Auswirkungen auf Krebserkrankungen, sondern auch auf andere chronische Krankheiten wie Herz-Kreislaufkrankungen, Bluthochdruck oder Diabetes, die ebenso mit diesen Faktoren assoziiert sind [46-48].

Der in den letzten Jahren rückläufige Tabak- und Alkoholkonsum [44, 45] sowie der stagnierende Trend beim Übergewicht bei Kindern [49] in Deutschland erwecken schnell den Eindruck, dass die Gefahren durch diese Risikofaktoren gebannt sind. Die Quantifizierung der potenziell vermeidbaren Krebsfälle ist in diesem Zusammenhang von großer Bedeutung für die Risikokommunikation und verdeutlicht, dass dennoch ein erheblicher Anteil an Krebsfällen durch diese Faktoren bedingt ist und weitere Präventionsaktivitäten notwendig sind. Eine regelmäßige Aktualisierung der PAR-Schätzungen auf Basis der RKI Surveys und der Krebsregisterdaten bietet eine fundierte Grundlage für gesundheits- und präventionspolitische Entscheidungen.

1.8 Literatur

1. Zentrum für Krebsregisterdaten: **Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016**. In. Berlin: Robert Koch-Institut,; 2016.
2. Fiebig J, Kraywinkel K: **Rückgang der Krebssterblichkeit in Deutschland: welche Rolle spielen Entwicklungen bei der Inzidenz?** *Public Health Forum* 2018, **26**(3):220-224.
3. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, Sung B, Aggarwal BB: **Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes**. *Pharmaceutical Research* 2008, **25**(9):2097-2116.
4. **Cancer Fact sheet Nr. 297** [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html#>]
5. WCRF, AICR: **Policy and Action for Cancer Prevention. Food, Nutrition and Physical Activity: A Global Perspective**. In., vol. 1. Washington DC: World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2009.
6. IARC Working Group: **Attributable causes of cancer in France in the year 2000**. In. Edited by International Agency for Research on Cancer, vol. 3. Lyon, France: World Health Organisation / International Agency for Research on Cancer,; 2007.
7. Olsen JH, Andersen A, Dreyer L, Pukkala E, Tryggvadottir L, Gerhardsson de Verdier M, Winther JF: **Summary of avoidable cancers in the Nordic countries**. *APMIS* 1997, **105**(suppl. 76):141-146.
8. Schütze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel G, Olsen A, Tjonneland AM, Dahm CC, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Trichopoulou A, Benetou V, Zylis D, Kaaks R, Rohrmann S, Palli D, Berrino F, Tumino R, Vineis P, Rodriguez L, Agudo A, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Chirlaque MD, Barricarte A, Peeters PH, van Gils CH, Khaw KT, Wareham N, Allen NE, Key TJ, Boffetta P, Slimani N, Jenab M, Romaguera D, Wark PA, Riboli E, Bergmann MM: **Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study**. *BMJ* 2011, **342**:d1584.
9. Tseng M, Weinberg CR, Umbach DM, Longnecker MP: **Calculation of population attributable risk for alcohol and breast cancer (United States)**. *Cancer Causes Control* 1999, **10**(2):119-123.
10. Barnes BB, Steindorf K, Hein R, Flesch-Janys D, Chang-Claude J: **Population attributable risk of invasive postmenopausal breast cancer and breast cancer subtypes for modifiable and non-modifiable risk factors**. *Cancer Epidemiol* 2011, **35**(4):345-352.
11. John U, Hanke M: **Alcohol-attributable mortality in a higher per capita consumption country - Germany**. *Alcohol and Alcoholism* 2002, **37**(6):581-585.
12. Konnopka A, Bödemann M, König H-H: **Health burden and costs of obesity and overweight in Germany**. *European Journal of Health Economics* 2011, **12**:345-352.
13. Mons U: **Tabakattributable Mortalität in Deutschland und in den deutschen Bundesländern - Berechnungen mit Daten des Mikrozensus und der Todesursachenstatistik**. *Das Gesundheitswesen* 2010, **73**(04):238-246.
14. Rockhill B, Newman B, Weinberg C: **Use and Misuse of Population Attributable Fractions**. *American Journal of Public Health* 1998, **88**:15-19.
15. Wienecke A, Knorpp L, Stegmüller K, Kroke A: **Präventionspotenziale für Darm und Brustkrebs in Deutschland. Eine methodische Evaluation von Schätzungen für die Risikofaktoren Alkohol und Übergewicht**. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013, **56**:439-446.
16. IARC: **A review of human carcinogens. Part E: Personal habits and indoor combustions**. In: *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. vol. 100. Lyon: World Health Organization / International Agency for Research on Cancer; 2012: 579.
17. International Agency for Research on Cancer: **Weight control and physical activity**. In: *IARC Handbook of Cancer Prevention. Volume 6*, edn. Edited by Vainio H, Bianchini F. Lyon, France: IARC Press; 2002: 1-315.
18. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, for the International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group: **Body fatness and cancer - viewpoint of the IRAC Working Group**. *New England Journal of Medecine* 2016, **375**(8):794-798.

19. WCRF, AICR: **Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective**. In., vol. 2. Washington DC: World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research; 2007.
20. Scheidt-Nave C, Kamtsiuris P, Gößwald A, Hölling H, Lange M, Busch M, Dahm S, R. D, Ellert U, Fuchs J, Hapke U, Heidemann C, Knopf H, Laussmann D, Mensink GBM, Neuhauser H, Richter A, Sass A-C, Schaffrath-Rosario A, Stolzenberg H, Thamm M, Kurth B-M: **German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS) - design, objectives and implementation of the first data collection wave**. *BMC Public Health* 2012, **12**:730.
21. Kamtsiuris P, Lange M, Hoffmann R, Schaffrath-Rosario A, Dahm S, Kuhnert R, Kurth B-M: **Die erste Welle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Stichprobendesign, Response, Gewichtung und Repräsentativität**. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013, **56**(5/6):620-630.
22. Bellach B-M, Knopf H, Thefeld W: **The German National Health Examination Survey 1997/1998**. *Das Gesundheitswesen* 1998, **60**(Sonderheft 2):S59-S68.
23. Haftenberger M, Heuer T, Heidemann C, Kube F, Krems C, Mensink GB: **Relative validation of a food frequency questionnaire for national health and nutrition monitoring**. *Nutrition Journal* 2010, **9**:36.
24. Bergmann KE, Mensink GBM: **[Anthropometric data and overweight]**. *Das Gesundheitswesen* 1999, **61**(Sonderheft 2):S115-S120.
25. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens G, Ezzati M, Ferlay J, Miranda JJ, Romieu I, Dikshit R, Forman D, Soerjomataram I: **Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study**. *Lancet Oncology* 2014.
26. Barendregt JJ, Veerman JL: **Categorical versus continuous risk factors and the calculation of potential impact fractions**. *J Epidemiol Community Health* 2010, **64**:209-212.
27. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM: **Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews**. *BMC Medical Research Methodology* 2007, **7**(10):0.
28. Wienecke A, Barnes B, Lampert T, Kraywinkel K: **Changes in cancer incidence attributable to tobacco smoking in Germany, 1999-2008**. *International Journal of Cancer* 2014, **134**(0):682-691.
29. Wienecke A, Barnes B, Neuhauser H, Kraywinkel K: **Incident cancers attributable to alcohol consumption in Germany, 2010**. *Cancer Causes Control* 2015, **26**:903-911.
30. Kraywinkel K, Barnes B, Dahm S, Haberland J, Nennecke A, Stabenow R: **[Nationwide statements from regional data. Methods of The Center for Cancer Registry Data]**. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014, **57**(1):13-21.
31. Robert Koch-Institut (ed.): **Krebs in Deutschland 2011/2012**, 10 edn. Berlin: Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2015.
32. Robert Koch-Institut (ed.): **Krebs in Deutschland für 2013/2014**. Berlin: Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2017.
33. Bruzzi P, Green SB, Byar DP, Brinton LA, Schairer C: **Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data**. *American Journal of Epidemiology* 1985, **122**(5):904-914.
34. Lampert T: **Rauchen - Aktuelle Entwicklungen bei Erwachsenen**. In: *GBE kompakt*. vol. 2. Berlin: Robert Koch-Institut,; 2011.
35. Behrens G, Gredner T, Stock C, Leitzmann MF, Brenner H, Mons U: **Krebs durch Übergewicht, geringe körperliche Aktivität und ungesunde Ernährung - Schätzungen der attributablen Krebslast in Deutschland**. *Deutsches Ärzteblatt International* 2018, **115**:578-585.
36. Mons U, Gredner T, Behrens G, Stock C, Brenner H: **Krebs durch Rauchen und hohen Alkoholkonsum - Schätzungen der attributablen Krebslast in Deutschland**. *Deutsches Ärzteblatt International* 2018, **115**:571-577.
37. Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C: **Alcohol-attributable mortality in France**. *European Journal of Public Health* 2013, **23**(4):588-593.
38. 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):569-578.

39. Gmel G, Rehm J: **Zusammenfassende Gesundheitsmaße von Sterblichkeit und Krankheit: Der steinige Weg zwischen PYLL, YLD, DALY und HALE.** *Suchttherapie* 2006, **7**:143-153.
40. Babor T, Caetano R, Casswell S, Edwards G, Giesbrecht N: **Alcohol: No ordinary commodity.** Oxford: University Press; 2003.
41. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKfZ): **Tabakprävention in Deutschland - was wirkt wirklich?** In: *Aus der Wissenschaft - für die Politik.* Heidelberg: Deutsches Krebsforschungszentrum; 2014.
42. Gaßmann R, Bartsch G: **Jahrbuch Sucht 2014. Alkohol und Tabak - der garantiert tödliche Mix.** In. Edited by Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. Berlin, Hamm; 2014.
43. Finger J, Busch M, Du Y, Heidemann C, Knopf H, Kuhnert R, Lampert T, Mensink GBM, Neuhauser H, Schaffrath-Rosario A, Scheidt-Nave C, Schienkiewitz A, Truthmann J, Kurth B-M: **Timer trends in cardiometabolic risk factors in adults - results from three nationwide German examination surveys from 1990-2011.** *Deutsches Ärzteblatt International* 2016, **113**:712-719.
44. Lange C, Manz K, Rommel A, Schienkiewitz A, Mensink GBM: **Alcohol consumption of adults in Germany: Harmful drinking quantities, consequences and measures.** *Journal of Health Monitoring* 2016, **1**(1):2-20.
45. Zeiher J, Kuntz B, Lange C: **Smoking among adults in Germany.** *Journal of Health Monitoring* 2017, **2**(2):57-63.
46. Abdullah A, Peeters A, Courten Md, Stoelwinder J: **The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies.** *Diabetes Res Clin Pract* 2010, **89**:309-319.
47. Bogers RP, MBemelmans WJ, Hoogenveen RT, al. e: **Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of bloodpressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons.** *Arch Intern Med* 2007, **167**:1720-1728.
48. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, Sarwar N, Kizer JR, Lawlor DA, Nordestgaard BG, Ridker P, Salomaa V, Stevens J, Woodward M, Sattar N, Collins R, Thompson SG, Whitlock G, Danesh J: **Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies.** *Lancet* 2011, **377**(9771):1085-1095.
49. Schienkiewitz A, Brettschenider A-K, Damerow S, Schaffrath Rosario A: **Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland - Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends.** *Journal of Health Monitoring* 2018, **3**(1):16-23.

2 Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Antje Wienecke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Präventionspotenziale für Krebserkrankungen in Deutschland: Modellierung populationsattributabler Risiken für Tabak-, Alkoholkonsum und Übergewicht“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträge andere Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE –www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Publikation 1

Wienecke A, Barnes B, Lampert T, Kraywinkel K (2014) Changes in cancer incidence attributable to tobacco smoking in Germany, 1999-2008. International Journal of Cancer 134 (3): 682-691. DOI: 10.1002/ijc.28392

Impact-Factor: 7,360 (2017)

Anteil an der Publikation: 80%

- Federführung bei der Konzeption des Studiendesigns
- Durchführung der Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Literatur
- Eigenverantwortliche Bereinigung und Analyse der Surveydaten (Raucherprävalenzen)
- Eigenverantwortliche Berechnung der populationsattributablen Risiken, Berechnung der Konfidenzintervalle durch BB
- Interpretation der Ergebnisse in Zusammenarbeit mit den Koautoren
- Federführung beim Verfassen der Publikation

Publikation 2

Wienecke A, Barnes B, Neuhauser H, Kraywinkel K (2015) Incident cancer attributable to alcohol consumption in Germany, 2010. Cancer Causes & Control 26 (6): 903-911. DOI: 10.1007/s10552-015-0566-8

Impact-Factor: 2,728 (2017)

Anteil an der Publikation: 80%

- Federführung bei der Konzeption des Studiendesigns
- Durchführung der Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Literatur
- Eigenverantwortliche Bereinigung und Analyse der Surveydaten (Umrechnung der Alkoholangaben in Gramm pro Tag, Prävalenzen des Alkohol- und Tabakkonsums)
- Eigenverantwortliche Berechnung der populationsattributablen Risiken, Berechnung der Konfidenzintervalle durch BB
- Interpretation der Ergebnisse in Zusammenarbeit mit den Koautoren
- Federführung beim Verfassen der Publikation

Publikation 3

Wienecke A, Neuhauser H, Kraywinkel K, Barnes B (2018) Cancers potentially preventable through excess weight reduction in Germany in 2010. Obesity Facts 11 (5): 400-412.

DOI: 10.1159/000490150

Impact-Factor: 3,108 (2017)

Anteil an der Publikation: 70%

- Federführung bei der Konzeption des Studiendesigns
- Durchführung der Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Literatur
- Bereinigung und Analyse der Surveydaten (Prävalenz des Übergewichts) und Berechnung der populationsattributablen Risiken in Zusammenarbeit mit BB, Berechnung der Konfidenzintervalle durch BB
- Interpretation der Ergebnisse in Zusammenarbeit mit den Koautoren
- Federführung beim Verfassen der Publikation

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

PD Dr. Hannelore Neuhauser

Unterschrift der Doktorandin

Antje Wienecke

3 Originalarbeiten als Promotionsleistung

3.1 Wienecke A, Barnes B, Lampert T, Kraywinkel K (2014) Changes in cancer incidence attributable to tobacco smoking in Germany, 1999-2008. *International Journal of Cancer* 134 (3): 682-691

Impact-Factor: 7,360

DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.28392>

3.2 Wienecke A, Barnes B, Neuhauser H, Kraywinkel K (2015) Incident cancer attributable to alcohol consumption in Germany, 2010. *Cancer Causes & Control* 26 (06): 903-911

Impact-Factor: 2,728

DOI: <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0566-8>

3.3 Wienecke A, Neuhauser H, Kraywinkel K, Barnes B (2018) Cancers potentially preventable through excess weight reduction in Germany in 2010. *Obesity Facts* 11 (5): 400-412

Impact-Factor: 3,108

DOI: <https://doi.org/10.1159/000490150>

Research Article

Cancers Potentially Preventable through Excess Weight Reduction in Germany in 2010

Antje Wienecke^a Hannelore Neuhauser^b Klaus Kraywinkel^a
Benjamin Barnes^a

^aGerman Centre for Cancer Registry Data, Department of Epidemiology and Health Monitoring, Robert Koch Institute, Berlin, Germany; ^bUnit 25 – Physical Health, Department of Epidemiology and Health Monitoring, Robert Koch Institute, Berlin, Germany

Keywords

Overweight · Obesity · Cancer incidence · Population-attributable risk · Germany

Abstract

Objective: In order to quantify the preventive potential of body weight reduction in Germany, population-attributable risks (PARs) were estimated for 13 cancer types. **Methods:** PARs were calculated using body weight prevalence from a nationwide survey from 1998, cancer incidence estimates for 2010 from cancer registry data and relative risk estimates from published meta-analyses. Three counterfactual scenarios were evaluated: reducing BMI to maximally 21 kg/m² (main analysis) and weight reductions among overweight and obese persons of 5% and 10%. **Results:** An estimated 9% of all incident cancer cases in Germany – 40,748 cases – could be attributed to excess body weight in 2010. The highest proportions were estimated for endometrial cancer (48%) and oesophageal adenocarcinoma (48% for women, 46% for men). The largest case numbers were estimated for postmenopausal breast (9,081 cases), colorectal (8,002 cases among men, 3,297 cases among women) and endometrial cancer (5,468 cases). The additional counterfactual scenarios suggested that weight reductions of 5% and 10% could prevent 5,572 cases and 11,427 cases, respectively. **Conclusions:** In Germany there is a considerable preventive potential for cancers associated with excess body weight. Efforts to prevent further weight gain and encourage weight loss should be promoted.

© 2018 The Author(s)
Published by S. Karger GmbH, Freiburg

Antje Wienecke
Robert Koch Institute
PO Box: 650261
13302 Berlin, Germany
WieneckeA@rki.de

Introduction

Excess body weight is associated with many types of cancer [1–3] as well as with other diseases such as type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular diseases [4–6]. Regarding its etiologic role in carcinogenesis, it has been hypothesized that excess body weight may act through various pathways: increased lipids and lipid signalling, heightened inflammatory responses, insulin resistance and adipokine dysregulation [7, 8].

In Europe, country-level self-reported obesity prevalence varies greatly, ranging from 9 to 23% among women and 9 to 27% among men, with the prevalence in Germany lying slightly above the European average [10]. A nationwide survey of German adults with measured height and weight (which tend to yield higher BMI than self-reports [11]) indicated that 60% of German adults were at least overweight and that 23% were obese [12].

The proportion of overweight and obese people worldwide has increased over recent decades [13], and increasing trends can be observed across Europe and in Germany as well [14].

Meanwhile, the prevalence of other important cancer risk factors, in particular tobacco and alcohol consumption, has decreased in European countries [14–16]. Given these trends, the relative burden of overweight- and obesity-associated cancers is likely to rise [17].

To address differences both in risk factor prevalence and temporal trends in prevalence it is important to perform country-specific analyses of disease burden. Up to now, only one study has estimated the health burden and costs attributable to overweight/obesity for Germany, using German BMI prevalence data and relative risks derived from a large US study [18]. This study considered various diseases related to excess body weight and focused on cancer mortality instead of cancer incidence, providing a limited picture of the cancer burden caused by excess body weight. Apart from that, two other European studies [19, 20] have estimated overweight-attributable cancer incidence for Germany, but these used non-representative prevalence data and indirect cancer incidence estimates from the International Agency for Research on Cancer. The German Cancer Research Center (DKFZ) recently published an article about the cancer burden of overweight and obesity in Germany [21]. Their results correspond generally to our estimates. For some cancer types their results are somewhat lower, due to differences in the reference exposure category and relative risks.

To obtain more precise estimates taking into account a realistic latency period between risk factor exposition and cancer diagnosis, we estimated the cancer incidence attributable to overweight/obesity in Germany in 2010 for 13 different cancer types using representative prevalence data on excess body weight from a nationwide survey from 1998, national estimates of cancer incidence from German cancer registries as well as relative risk estimates from published meta-analyses. We evaluated three counterfactual scenarios: reduction of all BMI above 21 to 21 kg/m² as well as weight reductions among overweight or obese persons of 5 and 10%. The latter two scenarios were chosen in order to evaluate more realistic goals for the reduction of excess body weight in Germany.

Material and Methods

Analyses of population-attributable risks (PARs) are based on the assumption of a causal relationship between the exposure (excess body weight) and outcome (cancer). Therefore, PARs were calculated for cancer types for which the International Agency for Research on Cancer (IARC) deemed an association with overweight/obesity to be convincing [1, 2]. The following cancer types were included (according to ICD-10 classification): oesophagus (C15, only adenocarcinoma; morphology codes see table 1), gastric cardia (C16.0), colon (C18), rectum (C19–C20), liver (C22), gallbladder (C23), pancreas (C25), postmenopausal breast (C50), endometrium (C54–C55), ovary (C56), kidney (C64), thyroid (C73) and multiple myeloma (C90). Calcula-

Table 1. Summary risk estimates per 5kg/m² increase in BMI by cancer sites and sex obtained from meta-analyses [27–30]

Cancer type	Men		Women	
	no. of included studies	RR* (95% CI)	no. of included studies	RR* (95% CI)
Oesophageal adenocarcinoma [§]	5	1.52 (1.33–1.74)	3	1.51 (1.30–1.74)
Gastric cardia	7	1.32 (1.07–1.64)	7	1.32 (1.07–1.64)
Colon	24	1.30 (1.25–1.36)	20	1.12 (1.06–1.17)
Rectum	17	1.09 (1.06–1.13)	14	1.02 (0.99–1.05)
Liver	19	1.37 (1.23–1.53)	19	1.37 (1.23–1.53)
Gallbladder	12	1.09 (1.03–1.15)	12	1.09 (1.03–1.15)
Pancreas	14	1.13 (1.04–1.22)	15	1.10 (1.04–1.16)
Breast (postmenopausal)	–	–	29	1.13 (1.09–1.17)
Endometrium	–	–	28	1.54 (1.47–1.61)
Ovary	–	–	24	1.08 (1.04–1.12)
Kidney	9	1.24 (1.17–1.32)	10	1.33 (1.25–1.42)
Thyroid	4	1.32 (1.04–1.59)	3	1.14 (1.05–1.22)
Multiple myeloma	7	1.12 (1.06–1.18)	6	1.11 (1.08–1.15)

No. = Number; RR = relative risk; CI = confidence interval.

*per 5 kg/m² increase in BMI.

[§]Morphology codes: 8140–8141, 8143–8145, 8190–8231, 8260–8263, 8310, 8401, 8480–8490, 8550–8551, 8570–8574, 8576 [53].

tions required information from three sources: i) the distribution of BMI in 1998 from a national, representative survey of adults in Germany, ii) cancer incidence rates for 2010 estimated from German cancer registry data and iii) risk estimates for the association between BMI and the included cancer types. PARs were calculated for men and women ≥35 years of age living in Germany in the year 2010.

Distribution of BMI in Germany

The distribution of BMI in the German population was obtained from the German National Health Interview and Examination Survey conducted by the Robert Koch Institute between 1997 and 1999 (GNHIES98). The study methods have been fully reported elsewhere [22, 23]. Briefly, the survey, which is conducted approximately every 10 years, covered a nationwide sample of the population in Germany aged 18–79 years and aimed to describe the health status and health behaviour of adults living in Germany. A total of 7,124 people took part in examinations and/or completed a validated questionnaire about relevant health issues. Anthropometric measurements were conducted by trained staff according to a standardized procedure with calibrated instruments. The current analyses refer to subjects ≥23 years old who took part in the examinations (n = 5,931). BMI was calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared (kg/m²). We mapped the distribution of BMI from the GNHIES98 survey to cancer incidence in 2010 to emulate the average follow-up time of 12 years in the prospective studies included in the selected meta-analyses (e.g. [24]). To achieve this, we added 12 years to the age at assessment of GNHIES98 participants. Furthermore, participants identified as having died through the end of December 2009 [25] were excluded from calculations.

Cancer Incidence in Germany

Cancer incidence in Germany for the year 2010 was obtained from estimates by the German Centre for Cancer Registry Data at the Robert Koch Institute. These annual national incidence calculations depend on the estimated completeness of each registry in the network providing nationwide coverage since 2009. Completeness estimates are based on mortality/incidence ratios and well established registries fulfilling defined quality criteria as a reference region [26]. For 2010 the estimated total number of incident cancer cases of 489,976 are based on 461,808 notified cases transmitted by the registries through the end of 2015. Age-, sex- and site-specific incidence rates were estimated using these data. PARs were calculated for the 13

cancer types mentioned above. In 2010 there were an estimated 201,511 incident cases of the considered cancer types in the German population aged ≥ 35 years.

Regular incidence estimates for Germany are generally limited to 3-digit ICD-10 codes. Figures for oesophageal adenocarcinoma and gastric cardia tumours were calculated using age- and sex-specific proportions of these tumours among all registered oesophageal and gastric tumours in regions with registration completeness $\geq 90\%$. Furthermore, menopausal status at diagnosis is not indicated in the available cancer registry data. Therefore, we defined all breast cancer cases before the age of 50 years as premenopausal and all others as postmenopausal.

Relative Risks

Relative Risk (RR) estimates concerning the association between overweight/obesity and each cancer type were derived from meta-analyses [27–30]. The meta-analyses were identified via PubMed using the following MeSH-terms: (overweight OR obesity) AND (oesophageal/gastric/colorectal/liver/gallbladder/pancreas/breast/endometrial/ovary/kidney/thyroid/multiple myeloma cancer OR neoplasm) AND meta-analysis. The search was limited to human studies as well as to papers written in English or German. To assess the quality of the identified meta-analyses, we used the AMSTAR-Score [31], a tool to assess the methodological quality of systematic reviews by an 11-item questionnaire. Meta-analyses were eligible for selection if they reported risk estimates for incident cancer with BMI as a continuous variable and included only prospective observational studies predominantly from Europe and North America. If more than one meta-analysis was eligible, the one deemed of best quality according to the AMSTAR-Score was selected. Table 1 displays the number of included studies in the selected meta-analyses and the RRs used to calculate the PARs.

Statistical Analysis

PARs were calculated according to the method of Tseng et al. [32], which is based on the formula from Bruzzi et al [33]. The original formula from Bruzzi et al. [33] requires knowledge of the risk factor distribution among cases. The method described by Tseng et al. [32] can be used to estimate this based on population-wide risk factor prevalence, e.g. based on representative surveys, combined with adjusted RR estimates and incidence data.

The original PAR formula from Bruzzi et al. [33] and the method from Tseng et al. [32] both assume a categorical risk factor. Since the categorization of BMI can lead to spurious results [34], we extended the previously published methods to accommodate a continuous-scale risk factor by replacing instances of summation with integration. Specifically, the equation by Tseng et al. [32] to determine the BMI-adjusted RR for age group j (RR_{*j} for age groups 35–44, 45–54, 55–64, 65–74 and 75+ years) was changed from

$$RR_{*j} = \frac{R_{(w)j} \cdot p_j}{R_{(w)0} \cdot p_0} \cdot \left[\frac{\sum_{i=0}^k p_{i0} \cdot RR_{i*}}{\sum_{i=0}^k p_{ij} \cdot RR_{i*}} \right] \quad (1)$$

to

$$RR_{*j} = \frac{R_{(w)j} \cdot p_j}{R_{(w)0} \cdot p_0} \cdot \left[\frac{\int_0^{\infty} dBCCG(x)_0 \cdot RR(x) dx}{\int_0^{\infty} dBCCG(x)_j \cdot RR(x) dx} \right] \quad (2),$$

where $R_{(w)j}$ is the age group-specific incidence rate; p_j is the proportion of the population in age group j ; $RR(x)$ is the confounder-adjusted RR at a BMI of x ; $dBCCG(x)_j$ is the density of the age group- and sex-specific, 3-parameter Box-Cox Cole and Green model, fitted to the GNHIES98 survey data using the gamlss package for R [35] at a BMI of x ; and dx indicates integration over BMI. Equation 2 from Tseng et al. [32] was changed from

$$p_{(c)i} = \frac{\sum_{j=0}^l RR_{ij} \cdot p_{ij}}{\sum_{i=0}^k \sum_{j=0}^l RR_{ij} \cdot p_{ij}} \quad (3)$$

to

$$p_{(c)i} = \frac{\sum_{j=0}^l RR_{*j} \cdot RR(x) \cdot dBCCG(x)_j}{\sum_{j=0}^l \int_0^{\infty} RR_{*j} \cdot RR(x) \cdot dBCCG(x)_j dx} \quad (4),$$

where $p_{(c)i}$ is the proportion of cases exposed at a BMI of x and other parameters are as described above. Finally, Equation 1 was changed from

$$PAR = 1 - \sum_{i=0}^k \frac{P(c)_i}{RR_{i^*}} \quad (5)$$

to

$$PAR = 1 - \int_0^{\infty} \frac{p(c)_i}{RR(x)} dx \quad (6)$$

To determine $RR(x)$, the following algorithm was used: for $BMI \leq 21 \text{ kg/m}^2$, RR was defined as 1. For BMI between 21 and 40 kg/m^2 , the cancer-specific RR per unit increase in BMI (rr) was raised to the power of $(BMI - 21)$. For all BMI of 40 and above, the RR at a BMI of 40 was used. Thus, a BMI of 21 kg/m^2 and below was considered to confer zero excess cancer risk, and risk did not continue to increase above a BMI of 40 kg/m^2 :

$$RR(x) = \begin{cases} 1, & x \leq 21 \\ rr^{x-21}, & 21 < x < 40 \\ rr^{19}, & x \geq 40 \end{cases} \quad (7)$$

Separate PARs were calculated for each of three counterfactual scenarios. For the first counterfactual scenario (main analysis), we calculated PARs based on a weight reduction for all individuals with a $BMI > 21 \text{ kg/m}^2$ to a value of 21 kg/m^2 . For the two additional scenarios, we calculated PARs based on weight reductions of 5% and 10% among overweight and obese persons (i.e., $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$). The two latter scenarios reflect the magnitude of weight reduction recommended by the WHO in order to help prevent overweight-related diseases [1].

To examine how uncertainty in the RRs and survey data could affect PAR estimates, we conducted simulation analyses with 5,000 repetitions. RR estimates were sampled assuming independent log-normal distributions based on the published point estimates and the standard errors derived from published 95% confidence intervals (95% CI). Due to the complex sampling design of the surveys, a fully appropriate resampling technique with which we could incorporate uncertainty in the risk factor distribution was not identified. Instead, we sampled from the multivariate normal distribution of parameters from the fitted 3-parameter Box-Cox Cole and Green model to obtain simulated risk factor distributions. We present the 2.5th and 97.5th percentile PAR estimates calculated with these simulated relative risks and risk factor prevalence for our main analysis.

Results

Risk factor prevalence for the years 1997–1999 are based on data from 2,798 men and 3,133 women from the GNHIES98 survey, with a weighted average age at interview of 44.2 ± 0.3 (mean \pm SE) and 47.0 ± 0.3 years, respectively. The mean BMI was $27.1 \pm 0.1 \text{ kg/m}^2$ for men and $26.6 \pm 0.1 \text{ kg/m}^2$ for women. Among men, 50.3% were overweight and 19.3% obese, whereas 31.1% of women were overweight and 23.0% obese. About 93.2% of men and women had a $BMI > 21 \text{ kg/m}^2$. Table 2 gives an overview of the BMI distribution in the German population according to sex and age group.

Table 3 provides the PAR estimates for 2010 by cancer type for the main analysis. Overall, 10.5% of all new cancer cases in 2010 among women and 6.7% among men can be attributed to excess body weight, corresponding to 23,654 and 17,094 cases, respectively. Among women, PAR was highest for endometrial cancer with 48.1% (95% CI 43.8–52.2%) and oesophageal adenocarcinoma with 47.8% (95% CI 32.7–60.0%) followed by kidney (34.4%; 95% CI 27.5–40.7%) and gastric cardia cancer (34.4%; 95% CI 8.7–54.4%). Among men, 45.7% (95% CI 33.1–56.8%) of oesophageal adenocarcinomas, 36.9% (95% CI 25.2–46.8%) of liver cancer, 32.8% (95% CI 8.6–51.8%) of gastric cardia cancer and 31.6% (95% CI 27.0–35.9%) of colon cancer were attributable to excess body weight. Overall, 40,748 new cancer cases in 2010 were attributable to overweight and obesity – 8.5% of all new cases that year.

Table 2. Estimated distributions of body mass index (BMI) in Germany in 1998 by sex and age group

Age group at examination, years	Age group in 2010, years			Men, % (95% CI)			Women, % (95% CI)		
	normal weight*	overweight*	obese*	normal weight*	overweight*	obese*	normal weight*	overweight*	obese*
23–32	11.6 (10.2–13.2)	9.8 (8.5–11.3)	2.2 (1.6–3.0)	13.8 (12.3–15.4)	3.6 (3.0–4.3)	2.3 (1.7–3.0)	13.8 (12.3–15.4)	3.6 (3.0–4.3)	2.3 (1.7–3.0)
33–42	8.6 (7.4–9.9)	13.2 (11.9–14.5)	4.9 (4.0–5.9)	13.4 (12.1–14.8)	5.8 (4.9–6.8)	4.2 (3.4–5.2)	13.4 (12.1–14.8)	5.8 (4.9–6.8)	4.2 (3.4–5.2)
43–52	4.8 (3.9–5.8)	10.5 (9.3–11.8)	4.6 (3.9–5.5)	7.5 (6.5–8.6)	6.0 (5.1–7.1)	4.6 (3.9–5.5)	7.5 (6.5–8.6)	6.0 (5.1–7.1)	4.6 (3.9–5.5)
53–62	2.9 (2.4–3.6)	10.4 (9.2–11.8)	4.9 (4.0–5.9)	5.6 (4.8–6.5)	7.4 (6.6–8.3)	5.7 (4.9–6.6)	5.6 (4.8–6.5)	7.4 (6.6–8.3)	5.7 (4.9–6.6)
62+	2.2 (1.7–2.9)	6.4 (5.5–7.4)	2.7 (2.1–3.4)	4.2 (3.4–5.2)	8.3 (7.2–9.5)	6.2 (5.1–7.6)	4.2 (3.4–5.2)	8.3 (7.2–9.5)	6.2 (5.1–7.6)
Overall (23+)	30.1 (27.9–32.4)	50.3 (48.2–52.3)	19.3 (17.7–21.0)	44.4 (42.2–46.8)	31.1 (29.5–32.8)	23.0 (20.9–25.1)	44.4 (42.2–46.8)	31.1 (29.5–32.8)	23.0 (20.9–25.1)

CI = Confidence interval.

*Normal weight is defined as a BMI of 18.5 to <25 kg/m²; overweight as ≥25 to <30 kg/m² and obesity as ≥30 kg/m².

Table 3. Estimated population attributable risk (PAR %) for 13 cancer types associated with excess body weight (BMI above 21 kg/m²) in Germany in 2010

Cancer type	Men		Women	
	PAR % (95% CI)	estimated absolute no.	PAR % (95% CI)	estimated absolute no.
Oesophageal adenocarcinoma	45.7 (33.1–56.8)	951	47.8 (32.7–60.0)	203
Gastric cardia	32.8 (8.6–51.8)	1,199	34.4 (8.7–54.4)	440
Colon	31.6 (27.0–35.9)	6,522	15.3 (8.8–21.8)	3,071
Rectum	11.3 (7.1–15.2)	1,480	2.7 (–1.3–6.6)	226
Liver	36.9 (25.2–46.8)	2,142	9.3 (–104.6–72.9)	223
Gallbladder	11.4 (4.2–18.3)	64	11.8 (4.2–19.0)	180
Pancreas	16.0 (5.9–25.2)	1,292	12.9 (5.6–20.2)	1,075
Breast (postmenopausal)	–	–	15.4 (11.2–19.6)	9,081
Endometrium	–	–	48.1 (43.8–52.2)	5,468
Ovary	–	–	9.8 (5.2–14.3)	756
Kidney	26.1 (19.4–32.6)	2,451	34.4 (27.5–40.7)	1,995
Thyroid	30.8 (7.6–49.4)	481	13.8 (6.0–21.1)	523
Multiple myeloma	14.6 (8.0–20.7)	511	13.8 (9.9–17.8)	414
Total	6.7	17,094	10.5	23,654

PAR = Population attributable risk; CI = confidence interval; no. = number.

Table 4. Estimated population attributable risk (PAR %) for 13 cancer types after 5% and 10% reduction in weight among overweight and obese people in Germany in 2010

Cancer type	5% weight reduction				10% weight reduction			
	men		women		men		women	
	PAR %	Est. abs. no.	PAR %	Est. abs. no.	PAR %	Est. abs. no.	PAR %	Est. abs. no.
Oesophageal adenocarcinoma	6.0	125	5.3	23	12.5	260	11.2	48
Gastric cardia	4.7	172	4.3	55	9.7	355	8.8	112
Colon	4.6	949	2.1	422	9.4	1 940	4.3	863
Rectum	1.8	236	0.4	33	3.6	471	0.8	67
Liver	5.2	302	1.3	31	10.6	615	2.7	65
Gallbladder	1.8	10	1.7	26	3.7	21	3.4	52
Pancreas	2.5	204	1.8	150	5.0	409	3.7	308
Breast (postmenopausal)	–	–	2.1	1,238	–	–	4.3	2,535
Endometrium	–	–	5.3	602	–	–	11.2	1,273
Ovary	–	–	1.4	108	–	–	2.8	216
Kidney	3.9	366	4.2	244	7.9	742	8.8	510
Thyroid	4.5	70	1.8	68	9.1	142	3.7	140
Multiple myeloma	2.3	81	1.9	57	4.7	165	3.9	117
Total	1.0	2,515	1.4	3,057	2.0	5,120	2.8	6,307

PAR = Population attributable risk; Est. abs. no. = estimated absolute numbers.

With a PAR of 15.4% (95% CI 11.2–19.6%), 9,081 cases of postmenopausal breast cancer were attributable to overweight and obesity. With 8,002 cases, colorectal cancer accounted for the highest absolute number of attributable cases among men.

The two additional counterfactual scenarios revealed that, if weight could be reduced by 5% or 10% among overweight and obese persons, the mean BMI would shift from 26.8 kg/m² to 25.9 kg/m² and 25.0 kg/m² respectively. An estimated 5,572 cancer cases (5% weight reduction) or 11,427 cases (10% weight reduction) could be prevented in the German population aged ≥35 years. This corresponds to 1.2% or 2.4% of all new cancer cases in 2010 (table 4). The PAR estimates for a 10% weight reduction are three to four times smaller than the PARs for the main analysis.

Discussion

Our analyses indicate that about 9% of all new cancer cases in 2010 among adults in Germany aged ≥35 years were attributable to excess body weight. This corresponds to 40,750 cases that might have been preventable had BMI in the population 12 years prior not exceeded 21 kg/m². Postmenopausal breast, endometrial and colon cancer accounted for 75% of the total attributable cases among women, whereas colon, kidney and liver cancer accounted for 65% among men. Women seem to have a higher overall PAR, with 10.5% versus 6.7% among men. The higher PAR and attributable cases among women are likely due to postmenopausal breast, endometrial and ovarian cancers, which are strongly associated with excess body weight. Other studies investigating BMI and cancer incidence also estimated an overall PAR for women nearly twice as high as for men [20, 36]. Hence, excess body weight seems to be a greater issue for women than for men regarding cancer, while other risk factors like tobacco or alcohol consumption seem to have the greatest influence among men.

The counterfactual scenarios involving weight reductions of 5% and 10% among overweight and obese persons revealed that these more modest weight reductions could have prevented 5,572 or 11,427 cancer cases (1.2% or 2.4% of all new cancer cases) in 2010. These are probably more realistic estimates of the preventable proportion of the current cancer burden due to excess body weight than assuming a theoretical cap of BMI at 21 kg/m². To achieve a maximum BMI of 21 kg/m² in the German population, men and women who had a BMI above 21 kg/m² at the time of the GNHIES98 survey would have had to reduce their weight on average by 21%. Instead, the prevalence of obesity in Germany since then has generally increased, predominantly among young adults [12, 37]. Therefore, measures to reduce or prevent further increases in BMI are relevant for Germany, and young men and women appear to be a population group at higher risk.

In comparisons with other studies, our PAR estimates show both similarities as well as some considerable differences. The World Cancer Research Fund published estimates in 2009 for the UK and the US that are very similar to our estimates [38]. Renehan and colleagues [20] published estimates for Europe in 2010 that are much lower than our estimates, especially for those cancer types for which we estimated a high PAR (oesophageal, endometrial and renal cancer). These differences might be due to different BMI distributions in the populations as Renehan and colleagues [20] used data on prevalence of excess body weight from the WHO Global Infobase and on cancer incidence from GLOBOCAN 2002. Lehnert and colleagues [18] estimated population-attributable fractions for cancer mortality in the German population using BMI prevalence data from the German Health Interview and Examination Survey (DEGS1) and the German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe) and RR estimates from a cohort study of US adults. Their estimates are considerably lower for oesophageal, gastric, cervix uteri and kidney cancer but largely the same for the other cancer types. As noted, however, those investigators addressed cancer mortality as opposed to incidence, which hampers a direct comparison of these PAR estimates.

Tobacco and alcohol consumption have large detrimental effects on population health, including large PARs for lung, laryngeal and renal cancers [39, 40]. Previous estimates for the German adult population, using methods similar to those used here, showed that tobacco has the greatest PAR for organs of the upper aerodigestive tract (UADT) [39]. Alcohol showed a smaller overall PAR by itself, but high PARs were seen for cancers of the UADT in combination with tobacco [40]. Table 5 provides an overview of PAR estimates for these risk factors regarding cancer types affected by excess body weight. For some common cancer sites (colon-rectum, liver, breast and endometrium) overweight and obesity account for more cases than tobacco or alcohol consumption. Regarding men, the PAR for colorectal cancer is about 10% for both tobacco and alcohol, whereas the PAR for excess body weight is 24%. Concerning breast cancer among women aged 35 years and older, the PAR for overweight/obesity is nearly twice as high as for alcohol (13 vs. 7%). Overweight and obesity should therefore not be underestimated as cancer risk factors, especially considering the increasing obesity prevalence and decreasing tobacco and alcohol consumption in Germany and in other countries.

Limitations and Strengths

The present analysis has a number of limitations. First, BMI might not always be an accurate measure for general adiposity and excess body weight, as it does not differentiate between body fat and fat-free mass. Waist-to-hip ratio (WHR) and waist circumference (WC) are alternative measures of excess body weight, but recent studies showed only limited evidence that WHR or WC are better predictors of cancer risk than BMI [8]. Thus, we used BMI as an approximation of general adiposity as it is an accepted indicator for and the most widely used measure of the degree of overweight and obesity [1].

Wienecke et al.: Cancers Potentially Preventable through Excess Weight Reduction in Germany in 2010

Table 5. Comparison of population attributable risk (PAR) estimates for excess body weight, tobacco [39] and alcohol [40] in German

Cancer type	PAR in % (95% CI)					
	excess body weight ^a		tobacco [#]		alcohol [*]	
	men	women	men	women	men	women
Colon / rectum	23.7 ^a	11.6 ^a	9.8 (6.3–13.4)	5.0 (2.6–7.4)	9.7 (3.6–15.8)	-2.9 (-7.6–1.5)
Liver	36.9 (25.2–46.8)	9.3 (-104.6–72.9)	24.9 (16.0–33.5)	18.0 (5.44–33.6)	-4.9 (-26.6–15.5)	-12.1 (-30.8–5.0)
Breast	_b	12.9 ^{a,c}	_b	_b	_b	6.6 (4.9–8.4)
Ovary	NA	9.8 (5.2–14.3)	NA	9.3 (2.6–15.8)	_b	_b
Pancreas	16.0 (5.9–25.2)	12.9 (5.6–20.2)	18.3 (15.0–21.7)	12.1 (10.1–14.1)	_b	_b
Kidney	26.1 (19.4–32.6)	34.4 (27.5–40.7)	22.3 (15.5–28.6)	5.8 (0.3–11.2)	_b	_b
Overall PARs [§]	6.7	10.5	22.8	7.9	3.4	2.0

^{*}PAR based on cancer incidence from 2010.

[#]PAR based on cancer incidence from 2008.

[§] Overall PARs include all associated cancer types, not just those included in the table.

^aProportions were re-calculated and therefore CIs are lacking.

^bNot calculated due to insufficient evidence for causal association between cancer type and risk factor.

^cProportion recalculated for women aged 35 years and older, still considering elevated risk for postmenopausal women only.

A second limitation is the use of BMI from one time point. At least for colorectal and postmenopausal breast cancer, (large) weight gain in adulthood increases cancer risk and dynamic weight change seems to be a more sensitive indicator of adiposity than BMI measured at one point in time [41, 42].

Third, in calculating PAR for postmenopausal breast cancer, age was used as a proxy for menopausal status as we lacked any data on menopausal status at diagnosis in the cancer registry data. Other analyses have obtained consistent estimates when comparing clinically defined menopausal status with an aged-based cut-off [43].

Fourth, the decision that a BMI of 21 kg/m² confers zero excess risk may be arbitrary and might only be of theoretical value. However, it reflects the population BMI recommended by the World Health Organization for achieving lowest weight-related health risks [44]. Furthermore, there seems to be no excess cancer mortality risk for underweight persons (BMI < 18 kg/m²) [45]. In Germany, only 2.3% of women and 0.7% of men are underweight.

Fifth, PARs were calculated with the general assumptions that BMI directly causes cancer and that reducing BMI reduces cancer risk. Although based on observational studies, various meta-analyses and reviews have demonstrated a positive association between cancer risk and BMI [29, 41, 43, 46]. In addition, plausible biological mechanisms linking overweight and obesity with carcinogenesis have been identified [7, 8]. The weight of this evidence sufficed to deem the association convincing [1–3]. Nevertheless, it remains unknown whether effective interventions to decrease body weight in adult populations will reduce cancer incidence [43]. Some support for the effectiveness of interventions comes from prospective cohorts investigating intentional weight loss and cancer risk [47, 48], as well as from findings of reduced cancer incidence after bariatric surgery in morbidly obese patients [49].

Sixth, nationwide obesity prevalence data based on anthropometric measurements are only recorded about every 10 years in Germany. Under consideration of a 12-year lag time between BMI measurement and cancer incidence, the most recent prevalence data come from 1998, corresponding to cancer incidence in 2010.

Finally, there are indications for associations between excess body weight and cancer types that were not considered in the present estimates, such as aggressive prostate cancer or male breast cancer [2]. Thus, our results may have underestimated the full impact of excess body weight on cancer incidence.

To our knowledge, this is the first study quantifying the preventable proportion of the incidence of 13 different cancer types attributable to excess body weight in Germany under multiple counterfactual scenarios using age- and sex-specific BMI estimates from a nationwide survey as well as cancer incidence from German cancer registries. These aspects allow representative PAR estimates for the German population. Moreover, height and weight were measured in a standardized way, thereby increasing accuracy and consistency compared to self-reported data. From a public health perspective, the focus on incident cases allows a more complete view of the cancer burden caused by excess body weight than a focus on cancer mortality. Preventing cancer incidence not only prevents cancer death but also prevents the loss of quality of life as well as the increased health care resources that go along with a cancer diagnosis.

The two additional counterfactual scenarios illustrate the impact of weight reduction by simulating a shift of the BMI distribution from a mean of 27 kg/m² to a mean of 26 kg/m² (5% reduction) or 25 kg/m² (10% reduction). These likely reflect more realistic scenarios than assuming a theoretical minimum risk with a maximum BMI of 21 kg/m². However, even the BMI achieved with a 10% reduction among overweight and obese people, would still lie above the range of population average BMI recommended by the WHO [44].

Despite the weight reduction recommendations of the WHO, there is little evidence thus far of progress in the German population. In fact, BMI has increased over recent decades

among adults [12, 37] as well as among children, the latter having plateaued at a high level in recent years [50, 51]. Due to the potentially long delay before weight-related cancer develops, the burden of cancer associated with excess body weight is likely to grow further. The increasing rates of overweight-associated oesophageal adenocarcinoma in the last 20 years in various western societies, compared to decreasing rates of tobacco- and alcohol-related oesophageal squamous cell carcinoma [52, 53], indicate the growing importance of excess body weight.

Conclusions

In Germany there is a considerable preventive potential regarding cancers associated with excess body weight. For some cancers, the proportion attributable to excess body weight, measured as BMI, exceeds that attributable to tobacco or alcohol consumption. Even a modest weight reduction of 5% in overweight and obese persons might prevent over 5,000 cases per year. In light of increasing BMI and decreasing tobacco and alcohol consumption in the German population, both the absolute and the relative impact of overweight and obesity on cancer incidence is increasing. Efforts to prevent weight gain and encourage weight loss for overweight and obese persons at all ages should be promoted.

Acknowledgements

The authors thank all the German cancer registries as well as the teams of the German health survey at the Robert Koch Institute for providing the comprehensive data sets.

Disclosure Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- 1 International Agency for Research on Cancer: Weight control and physical activity; in Vainio H, Bianchini F (eds): IARC Handbook of Cancer Prevention. Volume 6. Lyon, IARC Press, 2002, pp 1–315.
- 2 Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K; for the International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group: Body fatness and cancer – viewpoint of the IRAC Working Group. *N Eng J Med* 2016;375:794–798.
- 3 World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington DC, World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research, 2007.
- 4 Abdullah A, Peeters A, Courten Md, Stoelwinder J: The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 89:309–319.
- 5 Bogers RP, MBemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, van Dam RM, Hu FB, Visscher TL, Menotti A, Thorpe RJ Jr, Jamrozik K, Calling S, Strand BH, Shipley MJ; BMI-CHD Collaboration Investigators: Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med* 2007;167:1720–1728.
- 6 Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, Sarwar N, Kizer JR, Lawlor DA, Nordestgaard BG, Ridker P, Salomaa V, Stevens J, Woodward M, Sattar N, Collins R, Thompson SG, Whitlock G, Danesh J: Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011;377:1085–1095.
- 7 Louie SM, Roberts LS, Nomura DK: Mechanisms linking obesity and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2013;1831: 1499–1508.

- 8 Renehan AG, Zwahlen M, Egger M: Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer* 2015;15:484–498.
- 9 Lange C, Finger J: Health-related behaviour in Europe – a comparison of selected indicators for Germany and the European Union. *J Health Monitoring* 2017;2:3–19.
- 10 Gorber SC, Tremblay M, Moher D, Gorber B: A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obes Rev* 2007;8:307–326.
- 11 Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C: Overweight and obesity in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1) (in German). *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitssch* 2013;56:786–794.
- 12 Finucane M, Stevens G, Cowan M, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index): National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377:557–567.
- 13 OECD, EC: Health at a Glance: Europe 2016. State of Health in the EU Cycle, 4th ed. Paris, OECD Publishing, 2016. www.oecd.org/health/health-at-a-glance-europe-23056088.htm (last accessed October 8, 2018).
- 14 Lange C, Manz K, Rommel A, Schienkiewitz A, Mensink GBM: Alcohol consumption of adults in Germany: harmful drinking quantities, consequences and measures. *J Health Monitoring* 2016;1:2–20.
- 15 Zeiher J, Kuntz B, Lange C: Smoking among adults in Germany. *J Health Monitoring* 2017;2:57–63.
- 16 Konnopka A, Bödemann M, König H-H: Health burden and costs of obesity and overweight in Germany. *Eur J Health Econ* 2011;12:345–352.
- 17 Lehnert T, Streltchenia P, Konnopka A, Riedel-Heller SG, König H-H: Health burden and costs of obesity and overweight in Germany: an update. *Eur J Health Econ* 2015;16:957–967.
- 18 Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami H-O: Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001;91:421–430.
- 19 Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, Egger M, Zwahlen M, Coebergh JW, Buchan I: Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer* 2010;126:692–702.
- 20 Bellach B-M, Knopf H, Thefeld W: The German National Health Examination Survey 1997/1998. *Gesundheitswesen* 1998;60(suppl 2):S59–S68.
- 21 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;115:578–585.
- 22 Bergmann KE, Mensink GBM: Anthropometric data and overweight (in German). *Gesundheitswesen* 1999;61(suppl 2):S115–S120.
- 23 Renehan AG, Soerjomataram I, Leitzmann MF: Interpreting the epidemiological evidence linking obesity and cancer: a framework for population-attributable risk estimations in Europe. *Eur J Cancer* 2010;46:2581–2592.
- 24 Wolf I-K, Busch M, Lange M, Kamtsiuris P, Doelle R, Richter A, Kuhnert R, Knopf H, Scheidt-Nave C: Mortalitäts-Follow-up der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS). *Methodik und erste Ergebnisse. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitssch* 2014;57:1331–1337.
- 25 Kraywinkel K, Barnes B, Dahm S, Haberland J, Nennecke A, Stabenow R: Nationwide statements from regional data. *Methods of The Center for Cancer Registry Data* (in German). *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitssch* 2014;57:13–21.
- 26 Aune D, Greenwood DC, Chan DSM, Vieira R, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Cade JE, Burley VJ, Norat T: Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012;23:843–852.
- 27 Chen Y, Liu L, Wang X, Wang J, Yan Z, Cheng J, Gong G, Li G: Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1395–1408.
- 28 Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevaidis E, Gabra H, Martin-Hirsch P, Tsilidis KK: Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017;356:j477.
- 29 Park M, Song DY, Je Y, Lee JE: Body mass index and biliary tract disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med* 2014;65:13–22.
- 30 Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM: Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
- 31 Tseng M, Weinberg CR, Umbach DM, Longnecker MP: Calculation of population attributable risk for alcohol and breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1999;10:119–123.
- 32 Bruzzi P, Green SB, Byar DP, Brinton LA, Schairer C: Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol* 1985;122:904–914.
- 33 Barendregt JJ, Veerman JL: Categorical versus continuous risk factors and the calculation of potential impact fractions. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:209–212.
- 34 Rigby R, Stasinopoulos D: Generalized additive models for location, scale and shape (with discussion). *Appl Stat* 2005;54:507–554.
- 35 Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens G, Ezzati M, Ferlay J, Miranda JJ, Romieu I, Dikshit R, Forman D, Soerjomataram I: Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16:36–46.

- 36 Finger J, Busch M, Du Y, Heidemann C, Knopf H, Kuhnert R, Lampert T, Mensink GBM, Neuhauser H, Schaffrath-Rosario A, Scheidt-Nave C, Schienkiewitz A, Truthmann J, Kurth BM: Timer trends in cardiometabolic risk factors in adults – results from three nationwide German examination surveys from 1990–2011. *Dtsch Arztebl Intern* 2016;113:712–719.
- 37 World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research: Policy and Action for Cancer Prevention. Food, Nutrition and Physical Activity: A Global Perspective. Washington DC, American Institute for Cancer Research, 2009. www.wcrf.org/sites/default/files/Policy_Report.pdf (last accessed October 8, 2018).
- 38 Wienecke A, Barnes B, Lampert T, Kraywinkel K: Changes in cancer incidence attributable to tobacco smoking in Germany, 1999–2008. *Int J Cancer* 2014;134:682–691.
- 39 Wienecke A, Barnes B, Neuhauser H, Kraywinkel K: Incident cancers attributable to alcohol consumptions in Germany, 2010. *Cancer Causes Control* 2015;26:903–911.
- 40 Boeing H: Obesity and cancer – the update 2013. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2013;27:219–227.
- 41 Schlesinger S, Lieb W, Koch M, Fedirko V, Dahm CC, Pischon T, Nöthlings U, Boeing H: Body weight gain and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev* 2015;16:607–619.
- 42 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;371:569–578.
- 43 James WPT, Jackson-Leach R, Ni Mhurchu C, Kalamara E, Shayeghi M, Rigby NJ, Nishida C, Rodgers A: Overweight and obesity (high body mass index); in Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al (eds): Comparative Quantification of Health Risks Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. Geneva, World Health Organization, 2004.
- 44 Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH: Cause-specific excess death associated with underweight, overweight and obesity. *JAMA* 2007;298:2028–2037.
- 45 Calle E, Kaaks R: Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579–591.
- 46 Parker ED, Folsom AR: Intentional weight loss and incidence of obesity-related cancers: the Women’s Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1447–1452.
- 47 Rodriguez C, Freedland SJ, Deka A, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, Thun MJ, Calle E: Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:63–69.
- 48 Renehan AG: Bariatric surgery, weight reduction and cancer prevention. *Lancet Oncol* 2009;10:640–641.
- 49 Brettschneider A-K, Schaffrath-Rosario A, Kuhnert R, Schmidt S, Wiegand S, Ellert U, Kurth B-M: Updated prevalence rates of overweight and obesity in 11- to 17-year-old adolescents in Germany. Results from the telephone-based KiGGS Wave 1 after correction for bias in self-reports. *BMC Public Health* 2015;15:1101.
- 50 Brettschneider A-K, Schienkiewitz A, Schmidt S, Ellert U, Kurth B-M: Updated prevalence rates of overweight and obesity in 4- to 10-year-old children in Germany. Results from the telephone-based KiGGS Wave 1 after correction for bias in parental reports. *Eur J Pediatr* 2017;176:547–551.
- 51 Feller A, Fehr M, Bordoni A, Bouchardy C, Frick H, Mousavi M, Steiner A, Arndt V, Clough-Gorr K, NICER Working Group: Trends in incidence of oesophageal and gastric cancer according to morphology and anatomical location, in Switzerland 1982–2011. *Swiss Med Weekly* 2015;145:w14245.
- 52 Xie S-H, Mattsson F, Lagergren J: Incidence trends in oesophageal cancer by histological type: an updated analysis in Sweden. *Cancer Epidemiol* 2017;47:114–117.
- 53 Ferlay J, Rous B: Chapter 4: Histological groups; in Forman D, Bray F, Brewster D, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Pineros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R, Ferlay J (eds): *Cancer Incidence in Five Continents*, volume X. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2014.

4 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

5 Publikationsliste

Fachartikel mit Peer-Review

Wienecke A, Neuhauser H, Kraywinkel K, Barnes B (2018) Cancers potentially preventable through excess weight reduction in Germany in 2010. *Obesity Facts* 11 (5): 400-412
Impact Factor: 3,108

Wienecke A, Kraywinkel K (2018) Tabakassoziierte Krebserkrankungen in Deutschland – Entwicklung der Inzidenz und Mortalität seit 1995. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61 (11): 1399-1406, Impact Factor: 0,901

Jordan S, Diederichs C, Perlitz H, Wienecke A, Ziese T, Starker A (2018) Präventionsberichterstattung: Aktuelle Entwicklungen, zukünftige Aufgaben. *Public Health Forum* 26(2): 95-98
kein Impact Factor

Starker, A, Jordan S, Diederichs C, Wienecke A (2018) Expertise des Robert Koch-Instituts für den ersten Präventionsbericht: Hintergrund, Ziele und Herangehensweise. *Proceedings GBE Bund-Länder-Workshop am 9.-10.11.2017 in Berlin. Journal of Health Monitoring* 3(S2): 8, DOI: 10.17886/RKI-GBE-2018-041
kein Impact Factor

Steppuhn H, Buda S, Wienecke A et al. (2017) Zeitliche Trends in der Inzidenz und Sterblichkeit respiratorischer Krankheiten von hoher Public-Health-Relevanz in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2(3): 3-35, DOI: 10.17886/RKI-GBE-2017-04
kein Impact Factor

Wienecke A, Barnes B, Neuhauser H, Kraywinkel K (2015) Incident cancer attributable to alcohol consumption in Germany, 2010. *Cancer Causes & Control* 26: 903-911
Impact Factor: 2,728

Wienecke A, Barnes B, Lampert T, Kraywinkel K (2014) Changes in cancer incidence attributable to tobacco smoking in Germany, 1999-2008. *International Journal of Cancer* 134: 682-691

Impact Factor: 7,360

Nennecke A, Wienecke A, Kraywinkel K (2014) Inzidenz und Überleben bei Leukämien in Deutschland nach aktuellen standardisierten Kategorien. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57: 93-102

Impact Factor: 0,901

Wienecke A, Knorpp L, Stegmüller K, Kroke A (2013) Präventionspotenziale für Darm- und Brustkrebs in Deutschland – Eine methodische Evaluation von Schätzungen für die Risikofaktoren Alkohol und Übergewicht. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56(3): 439-446

Impact Factor: 0,901

Wolf U, Barnes B, Bertz J, Haberland J, Laudi A, Stöcker M, Schönfeld I, Kraywinkel K, Kurth B-M (2011) Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) Berlin. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 54: 1229-1234

Impact Factor: 0,901

Fachartikel ohne Peer-Review

Haberland J, Wolf U, Baras N, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Wienecke A, Kraywinkel K (2014) Entwicklung relevanter Krebserkrankungen seit den 1970er Jahren in Deutschland unter dem Blickwinkel der Früherkennung. UMID. Umwelt und Mensch – Informationsdienst Nr. 1/2014

Kraywinkel K, Bertz J, Laudi A, Wolf U (2012) Epidemiologie und Früherkennung häufiger Krebserkrankungen in Deutschland. Robert Koch-Institut (Hrsg.) Berlin. GBE kompakt 3(4) unter: www.rki.de/gbe-kompakt

Haberland J, Wolf U, Barnes B, Bertz J, Dahm S, Laudi A, Kraywinkel K (2012) Kurzfristige Prognosen der Krebsmortalität in Deutschland bis 2015. UMID. Umwelt und Mensch – Informationsdienst Nr. 3/2012

Broschüren

Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin (*Koordinatorin und Mitautorin des Kapitels 5 Primärprävention von Krebserkrankungen*)

Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2015) Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS. RKI, Berlin (*Autorin des Kapitels 2.4 Krebserkrankungen*)

Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) Berlin, 2013 (*Autorin der Kapitel zu Pankreas-, Lungen-, Prostata-, Nieren- und Harnblasenkrebs*)

Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) Berlin, 2012 (*Autorin der Kapitel zu Pankreas-, Lungen-, Prostata- und Nierenkrebs*)

Vorträge und Posterbeiträge

Kraywinkel K, Wienecke A (2017) A new report on cancer in Germany: Bridging knowledge gaps. Poster auf der 10th European Public Health Conference der European Public Health Association. Stockholm, 01.-04. November 2017

Wienecke A, Barnes B, Neuhauser H, Kraywinkel K (2017) Übergewicht und Krebs – Wie stark ist der Einfluss auf der Bevölkerungsebene? Poster auf der 12. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie. Lübeck, 05.-08. September 2017

Wienecke A, Buttman-Schweiger N, Barnes B, Kraywinkel K (2017) Trends in incident esophageal cancer by histologic subtypes in Germany 2003-2013. Poster auf der 12. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie. Lübeck, 05.-08. September 2017

Wienecke A, Barnes B, Neuhauser H, Kraywinkel K (2014) Alkohol- und Tabakkonsum in Deutschland: Präventionspotenziale für Krebs des oberen Atem- und Verdauungstraktes. Vortrag auf der 9. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie. Ulm, 17.-20. September 2014

Buttmann-Schweiger N, Wienecke A, Klug SJ, Deleré Y, Kraywinkel (2014) Heterogeneity of trends in oropharyngeal cancer: a nationwide epidemiologic cancer registry study in Germany,

1999-2010. Vortrag beim 29. International Papillomavirus Conference and Clinical & Public Health Workshop. 20-25. August 2014, Seattle

Wienecke A (2013) Tobacco-attributable cancer cases in Germany. Vortrag auf dem Diplomanden-Doktoranden-Treffen des Robert Koch-Instituts am 13.12.2013

Laudi A, Barnes B, Kraywinkel K (2012) Schätzungen des Präventionspotenzials verschiedener Krebsarten bezüglich des Risikofaktors Rauchen. Poster auf der 7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie. Regensburg, 26.-29. September 2012

Laudi A, Kroke A (2011) Schätzungen zum präventiven Potenzial für die Risikofaktoren Alkohol und Übergewicht bei Darm- und Brustkrebs in Deutschland. Poster auf dem 48. Wissenschaftlichen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Ernährung. Potsdam, 16.-18. März 2011

6 Danksagung

Ich möchte mich recht herzlich bei allen bedanken, die mich während meiner Promotionszeit unterstützt und begleitet haben:

Zunächst gilt mein Dank meiner Doktormutter PD Dr. Hannelore Neuhauser sowie meinem Zweitbetreuer Dr. Klaus Kraywinkel für die Überlassung des Themas und die stete Motivation. Ihre kritische Auseinandersetzung mit meiner Arbeit und die hilfreichen Kommentare haben zum Gelingen der Dissertation beigetragen und mich in meiner wissenschaftlichen Tätigkeit weitergebracht.

Mein besonderer Dank gilt ebenso Herrn Dr. Benjamin Barnes für seine wissenschaftlich/statistische Unterstützung und die konstruktive Zusammenarbeit bei den einzelnen Publikationen.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut für die gute und angenehme Zusammenarbeit in den letzten Jahren bedanken, insbesondere bei Frau Dr. Ute Wolf, die stets ein offenes Ohr und einen guten Rat für mich parat hatte.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, meinen Eltern, die mir zu jeder Zeit den Rücken gestärkt und stets an mich geglaubt haben sowie bei meinem Mann und meiner Tochter, für ihre unermüdliche Geduld und die Abwechslung neben der Arbeit.

Danke.