

Aus der Klinik für Gynäkologie,
Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Wagner

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

**Retrospektive Untersuchung von Komorbiditäten
als Risikofaktoren für Brustkrebs
und deren Auswirkung auf die Mortalität**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin (Dr. med.)
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Laura Bach
aus Datteln, Deutschland

Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
12.01.2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr Prof. Dr. K. Kostev

Korreferent: Herr Prof. Dr. C. Roderburg

*Für meine Großmutter
Dr. med. Hannelore Burmeister*

Inhaltsverzeichnis

1 Abkürzungsverzeichnis	4
2 Einleitung	5
2.1 Hintergrund	5
2.2 Ziele der Dissertation	8
2.3 Die IQVIA Disease Analyzer Datenbank	9
3 Beschreibung des Eigenanteils	10
4 Artikel 1: Assoziation von Schilddrüsenerkrankungen und Brustkrebs: Eine Fall-Kontroll-Studie	11
4.1 Einleitung	11
4.2 Methoden	12
4.3 Ergebnisse	13
5 Artikel 2: Depression und Schlafstörungen sind im Vereinigten Königreich bei Frauen mit Brustkrebs mit einer früheren Sterblichkeit assoziiert.....	14
5.1 Einleitung	14
5.2 Methoden	15
5.3 Ergebnisse	16
6 Diskussion.....	17
6.1 Limitationen	27
6.2 Schlussfolgerung	28
7 Literaturverzeichnis.....	29
Zusammenfassung	37
Summary	39
Anhang	40
<i>Verzeichnis akademischer Lehrerinnen und Lehrer</i>	<i>40</i>
<i>Danksagung.....</i>	<i>41</i>
<i>Eingeschlossene Publikationen</i>	<i>42</i>

1 Abkürzungsverzeichnis

ATC	Anatomical Therapeutical Chemical
BC	Brustkrebs
BMI	Body-Mass-Index
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung
HRT	Hormonersatztherapie
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 2019
MAPK	Mitogen-Aktivierte-Proteinkinase
MCF-7	Brustkrebszelllinie der Michigan Cancer Foundation 7
OR	Odds Ratio
SD	Standardabweichung
SMP30	Seneszenz Markerprotein 30
Tg-AK	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO	Thyreoperoxidase
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TSH	Thyreidea stimulierendes Hormon
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
UK	Vereinigtes Königreich

2 Einleitung

2.1 Hintergrund

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Welt (Sung et al., 2021). Die International Agency for Research and Cancer veröffentlichte zuletzt in ihrer Studie GLOBOCAN 2020 die Daten der weltweit erfassten Krebserkrankungen. Mit einer Inzidenz von 11,7% ist hierbei erstmals Brustkrebs die führende Krebsart der Welt. Dies zieht neben enormen gesundheitspolitischen Herausforderungen auch eine ökonomische Belastung nach sich. So wurden 2018 allein die direkten Kosten der Brustkrebserkrankungen in Deutschland auf 2,2 Mrd. € geschätzt (Schlander et al., 2018).

Dank dem großen wissenschaftlichen Interesse an der Erforschung des Brustkrebses blicken Ärztinnen und Ärzte heutzutage auf ein breites Angebot an Therapieoptionen für Betroffene. Die gezielte Therapie mit Rezeptorantagonisten oder die chirurgische Resektion mittels brusterhaltender Operation bis hin zu beidseitiger Mastektomie zeigen nur Ausschnitte der Behandlungsmöglichkeiten. Jedoch ist zu beachten, dass trotz der Entwicklung solch gezielter Verfahren die Mortalität der Brustkrebserkrankten weiterhin hoch ist. Weltweit starben im Jahr 2020 fast 685.000 Menschen an Brustkrebs (Sung et al., 2021). Um also die Überlebenschancen von Betroffenen weiter zu verbessern, bedarf es einer ausführlichen Untersuchung der Interaktionen von Brustkrebs und bestimmten Komorbiditäten. Es muss genauer verstanden werden, welche Faktoren das Entstehen von Brustkrebs fördern und welche Umstände die Sterblichkeit bei Brustkrebs beeinflussen. In der stetig älter werdenden Gesellschaft, in welcher immer mehr Komorbiditäten auf den Krankheitsverlauf einwirken, könnte die Kenntnis über solche Assoziationen die Basis für Therapieentscheidungen darstellen. Somit können Risikogruppen expliziter einer Früherkennungsuntersuchung zugeführt werden, Behandlungen individueller gestaltet werden und letztlich die Prognose der Betroffenen weiter optimiert werden.

Hierzu wurde bei der ersten Studie das Augenmerk auf die Wechselwirkung von Schilddrüse und Brustdrüse gesetzt. Zwar wirkt eine Interaktion beider Organsysteme nicht direkt offensichtlich, zeigt jedoch ein außerordentliches Potential für das Herausfiltern von Risikopatientinnen und für die Früherkennung von Brustkrebs.

In den letzten Jahren wurden verschiedene Studien zu Schilddrüsenfehlfunktionen und der Assoziation zum Brustkrebsrisiko veröffentlicht (A. Angelousi et al., 2017; A. G. Angelousi et al., 2012; Anil et al., 2015; Chiappa et al., 2017; Fang et al., 2017; Hardefeldt et al., 2012; Khan et al., 2016; Muller et al., 2011; Prinzi et al., 2014; Søggaard et al., 2016). Die Ergebnisse dieser Studien sind oftmals konträr. Manche Studien beschreiben beim Vorliegen einer Hyperthyreose ein erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken (Prinzi et al., 2014; Søggaard et al., 2016). Andere Studie kommen zu dem Ergebnis, dass generell benigne Schilddrüsenerkrankungen ein erhöhtes Risiko nach sich ziehen ohne zwischen Hypothyreose und Hyperthyreose zu differenzieren (Chiappa et al., 2017; Muller et al., 2011). Bei einer großen Kohortenstudie in Dänemark 2016 konnte überhaupt keine signifikante Assoziation von Hyper- und Hypothyreose und dem Brustkrebsrisiko gezeigt werden (Søggaard et al., 2016).

Vertiefend untersuchten weitere Studien Schilddrüsenhormone und die Verknüpfung mit Brustkrebs. Jedoch kam es auch hier zu kontroversen Ergebnissen. In einer Studie wurde bei erhöhten Schilddrüsenhormonwerten ein generell erhöhtes Risiko für solide Tumore wie dem Mammakarzinom dargelegt (Khan et al., 2016). Außerdem wurde in einer Kohortenstudie ein erhöhter Triiodthyronin(T3)-Serumsspiegel bei Brustkrebspatientinnen gefunden (Tosovic et al., 2014). Wohingegen eine andere Studie den Schluss zog, dass ein erniedrigter T3-Spiegel mit Brustkrebs assoziiert sei (Ortega-Olvera et al., 2018). Weitere Studien beschrieben dahingehend eine Assoziation von erhöhten Thyroxin(T4)-Werten und Brustkrebs (Conde et al., 2014; Khan et al., 2016). Diese beiden Studien untersuchten auch die Werte vom Thyreoidea-stimulierenden Hormon (TSH) der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern, konnten jedoch keine signifikante Assoziation feststellen. Einige experimentelle Studien belegen auf molekularer Ebene eine Assoziation von benignen Schilddrüsenerkrankungen und Brustkrebs, weshalb es umso notwendiger ist, Klarheit zur Interaktion von Schilddrüsenerkrankungen und Brustkrebs zu schaffen. Hierauf Bezug nehmend wird im ersten Artikel die Assoziation verschiedener Schilddrüsenfehlfunktionen mit dem Auftreten von Brustkrebs untersucht.

Im Fokus weiterer Überlegungen steht nicht nur das Risiko einer Brustkrebsentwicklung unter bestimmten Vorerkrankungen, sondern auch die daraus resultierende Konsequenz von Komorbiditäten bei einer Brustkrebserkrankung. Im Jahr 2020 starben weltweit 6,9% der Brustkrebspatientinnen und -patienten (Sung et al., 2021). Dass die Mortalität bei Brustkrebserkrankten durch bestimmte Vorerkrankungen steigt, ist bereits Inhalt diverser Publikationen (Bradshaw et al., 2016; Hershman et al., 2018; Luo et al.,

2014; Patterson et al., 2010; Peairs et al., 2011; Protani et al., 2010; Simon et al., 2018; Wu et al., 2015). Jedoch beschränken sich vorangehende Studien auf eine kleine Gruppe an Vorerkrankungen, wie kardiovaskuläre Ereignisse und Diabetes mellitus.

Obwohl laut einer 2018 erschienen Studie die Prävalenz von Depression oder Angststörungen bei Patientinnen mit Mammakarzinom bei 38,2% und 32,2% liegt, wurde diesen Komorbiditäten bislang kaum wissenschaftliche Beachtung geschenkt (Tsaras et al., 2018). Deshalb wurde in der zweiten Studie der Umfang der einbezogenen Komorbiditäten auf die häufigen psychischen Erkrankungen erweitert. Untersucht wurde der Einfluss verschiedener Komorbiditäten auf die Mortalität bei einer Brustkrebserkrankung.

2.2 Ziele der Dissertation

Zusammenfassend ist das Ziel dieser Doktorarbeit die Untersuchung des Einflusses verschiedener Komorbiditäten auf das Erkrankungs- und Sterberisiko von Brustkrebs. Zum einen wurde hierfür durch gezielte Differenzierung der Schilddrüsenerkrankungen und einer großen Studienpopulation die Assoziation von Schilddrüsenfehlfunktionen und Brustkrebs untersucht. Zum anderen wurde die Bedeutung von diversen Komorbiditäten für die Mortalität bei bereits an Brustkrebs erkrankten Frauen erörtert und hierbei der Fokus auf psychische Erkrankungen erweitert. Als Datengrundlage wurden die Daten der IQVIA Disease Analyzer Datenbank genutzt.

Gegenstand der darauf aufbauenden kumulativen Dissertation sind zwei Publikationen. Im ersten Artikel wurden in Form einer Fall-Kontroll-Studie 7.408 Patientinnen mit Brustkrebs auf vorbestehende Schilddrüsenerkrankungen geprüft und mit einer krebsgesunden Kontrollgruppe verglichen. Die betroffenen Frauen erhielten zwischen 2006 und 2015 die Erstdiagnose Brustkrebs und waren in Behandlung in einer Praxis im Vereinigten Königreich (UK). Die Kontrollgruppe bildeten Patientinnen ohne Krebsdiagnose, die den Brustkrebspatientinnen jeweils nach Alter, Body-Mass-Index (BMI), Hormonersatztherapie (HRT) und Arzt zugeordnet wurden. Hauptzielparameter in diesem ersten Artikel war das Vorliegen von Hyperthyreose, Hypothyreose, Struma oder Thyreoiditis und die TSH-Werte in beiden Gruppen.

Im zweiten Artikel lag der Schwerpunkt auf der Mortalität bei Brustkrebs. Hierzu wurde eine retrospektive Kohortenstudie mit 6.656 Patientinnen erarbeitet. Die Patientinnen erhielten in Arztpraxen im UK in der Zeit zwischen Januar 2008 bis Dezember 2012 die Erstdiagnose Brustkrebs. Der Hauptzielparameter dieser Studie war die Sterblichkeit innerhalb der folgenden fünf Jahre nach Indexdatum unter dem Einfluss verschiedener Komorbiditäten.

2.3 Die IQVIA Disease Analyzer Datenbank

Für die Studien wurden Daten vom IQVIA Disease Analyzer genutzt. Die Datenbank beinhaltet longitudinale Patienteninformationen von niedergelassenen Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmedizinern in Deutschland und im UK. Die verarbeiteten Daten umfassen demografische Daten, Patientendaten, Krankheitsverläufe, Verschreibungen und Diagnosen. Des Weiteren werden Diagnosen standardisiert nach ICD-10 kodiert und die Arzneimittelverschreibungen nach ATC-Klassifikationen kategorisiert. Die Daten werden anonymisiert und anschließend monatlich von den Computersystemen der Praxen an die Datenbank übermittelt. Zudem unterliegen sie einer ständigen Qualitätskontrolle durch IQVIA. IQVIA ist ein weltweit agierendes Human-Data-Science Unternehmen im Gesundheitswesen. Im UK beteiligten sich bis 2017 insgesamt 218 allgemeinmedizinische Praxen und integrierten Daten von ca. 4 Millionen Patientinnen und Patienten (Ogdie et al., 2012). So formte sich eine stabile Datenbank und bildet repräsentativ die Situation in allgemeinmedizinischen Praxen im UK ab (Rathmann et al., 2018). Die IQVIA Disease Analyzer Datenbank bewährte sich bereits in diversen Studien in der Onkologie und Pädiatrie (Jacob et al., 2018; Schmidt et al., 2016; Teichgräber et al., 2021).

3 Beschreibung des Eigenanteils

3.1 Artikel 1

Bach, L., Kostev, K., Schiffmann, L., Kalder, M.

Association between thyroid gland diseases and breast cancer: a case–control study. *Breast Cancer Res Treat* **182**, 207–213 (2020).

<https://doi.org/10.1007/s10549-020-05675-6>

Reproduced with permission from Springer Nature

Eigenanteil: 80%

Breast Cancer Research and Treatment

- ISSN: 0167-6806
- PubMed Jrid: 1254
- Impact Factor: 4.872 (2020)

3.2 Artikel 2

Bach, L., Kalder, M., Kostev K.

Depression and sleep disorders are associated with early mortality in women with breast cancer in the United Kingdom. *Journal of Psychiatric Research* **143C**, 481-484 (2021).

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.11.036>

Eigenanteil: 80%

Journal of Psychiatric Research

- ISSN: 0022-3956
- PubMed Jrid: 5212
- Impact Factor: 4.791 (11/2021)

4 Artikel 1: Assoziation von Schilddrüsenerkrankungen und Brustkrebs: Eine Fall-Kontroll-Studie

4.1 Einleitung

In vielen Fällen sind die Umstände der Entstehung von Brustkrebs ungeklärt. Neben einigen bekannten Risikofaktoren wie Alter, menopausalen Status und Hormontherapien existiert die Vermutung, dass die Schilddrüse einen Einfluss auf die Entstehung von Brustkrebs haben könnte (Khan et al., 2016; Momenimovahed & Salehiniya, 2019).

Die physiologische Funktion der Schilddrüse umfasst die Ausschüttung der Schilddrüsenhormone T3 und T4 sowie deren Wirkungen in verschiedenen Organen über den Schilddrüsenrezeptor. Die Schilddrüsenhormone sorgen für eine regelrechte Stoffwechsellistung, steuern Zelldifferenzierung und den Calciumhaushalt (Cheng et al., 2010). Zudem konnte bereits gezeigt werden, dass die Schilddrüsenhormone einen Effekt auf das Brustdrüsengewebe haben. Tang et al. legten in ihrer Studie dar, dass T3 und T4 über den Östrogenrezeptor der Brustdrüse eine proliferierende Wirkung erzielen (Tang et al., 2004). Dies eröffnet die Hypothese, dass eine Schilddrüsenerkrankung mit erhöhten Schilddrüsenhormon-Spiegeln die Entstehung eines Mammakarzinoms begünstigen könnte.

In den darauffolgenden Jahren wurden verschiedene Studien zu Schilddrüsenfehlfunktionen und der Assoziation zum Brustkrebsrisiko veröffentlicht. Søggaard et al. beschrieben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Brustkrebs bei Frauen mit einer Hyperthyreose und ein geringeres Risiko bei Frauen mit einer Hypothyreose (Søggaard et al., 2016). In Konkurrenz dazu steht eine Studie aus Taiwan, welche zwar ebenfalls ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Patientinnen unter 55 Jahren beschrieb, jedoch bei Hypothyreose ein erhöhtes Brustkrebsrisiko feststellte (Weng et al., 2018). Zuvor veröffentlichten Angelousi et al. eine Studie, bei welcher sie keinerlei Einfluss einer Hypothyreose auf das Brustkrebsrisiko statistisch zeigen konnten (A. G. Angelousi et al., 2012).

Etwas weitgreifender beschrieben Khan et al. in ihrer Rotterdam Study 2016 ein generell erhöhtes Risiko für die Entstehung eines soliden Tumors, mitunter auch des Mammakarzinoms, wenn die T4-Werte der Patientinnen erhöht waren (Khan et al., 2016). Entgegen den widersprüchlichen epidemiologischen Studienergebnisse legen einige experimentelle Studien die Verknüpfung von benignen Schilddrüsenerkrankungen und Brustkrebs auf molekularer und zellbiologischer Ebene nahe (Godlewska et al., 2017; Kemal et al., 2015; Muller et al., 2014).

Obwohl sich einige Studien mit der beschriebenen Thematik auseinandergesetzt haben, fehlt ein gemeinsamer Konsens. Deshalb untersuchte die hier präsentierte Fall-Kontroll-Studie die Assoziation der beiden Erkrankungen und bezog dabei neben der Hyper- und Hypothyreose auch die Thyreoiditis mit ein, um weitere Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms zu detektieren.

4.2 Methoden

In diese retrospektive Fall-Kontroll-Studie wurden Frauen im Alter von 18 bis 80 Jahre mit der Erstdiagnose Brustkrebs (ICD-10: C50) aufgenommen. Die Frauen besuchten zwischen Januar 2006 und Dezember 2015 eine der über 200 allgemeinmedizinischen Praxen im UK, welche der IQVIA Disease Analyzer Datenbank als Datenquelle dienen. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patientinnen mit einer dem Indexdatum vorausgegangene Krebsdiagnose. Die Brustkrebspatientinnen wurden mit Patientinnen ohne Krebsdiagnose nach Alter (+/- 1 Jahr), behandelnder Ärztin oder Arzt, Indexjahr, BMI (+/-1 kg/m²) und Hormonersatztherapie vor dem Indexdatum 1:1 gematcht. Das Indexdatum der Kontrollgruppe war ein zufällig ausgewählter Besuch der Arztpraxis zwischen Januar 2006 und Dezember 2015.

Beide Gruppen wurden nun auf das Vorkommen von Schilddrüsenerkrankungen untersucht. Voraussetzung für das Einbeziehen einer Schilddrüsenerkrankung in die Studie war, dass sie bei mindestens 0,1% der Patientinnen diagnostiziert wurde. Untersucht wurden dementsprechend Hypothyreose (ICD-10: E03), andere nicht toxische Struma (ICD-10: E04), Hyperthyreose (ICD-10: E05), Thyreoiditis (ICD-10: E06) und andere Schilddrüsenerkrankungen (ICD-10: E07). Von den Patientinnen mit

einer Thyreoiditis hatten 80% eine Autoimmunthyreoiditis (ICD-10: E06.3). Zudem wurde der mittlere TSH-Wert für jede Patientin erfasst.

Mittels drei univariater logistischer Regressionsmodelle wurde der Zusammenhang zwischen Brustkrebsinzidenz und Schilddrüsenerkrankungen sowie den TSH-Werten beleuchtet. Das erste Modell beinhaltete die Schilddrüsenerkrankungen. Während das zweite Modell zudem die mittleren TSH-Werte als kontinuierliche Variable enthielt. Diese TSH-Werte wurden im dritten Modell in die Gruppen $<0,3$ U/l, $0,3-4,2$ U/l (Referenzwert), $4,3-6,0$ U/l, $6,1-10,0$ U/l und $>10,0$ U/l zusammengefasst. Ein p-Wert $<0,01$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

4.3 Ergebnisse

Die vorliegende Studie umfasste 7.408 Patientinnen mit Brustkrebs (BC) und 7.408 Patientinnen ohne BC. Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug 58,4 (Standardabweichung (SD): 12,2) Jahre. Der mittlere BMI lag bei 27,0 (SD: 5,7) kg/m^2 . Von den untersuchten Patientinnen wurden 31,1% in der Vergangenheit mit HRT behandelt. In der Gruppe der Brustkrebspatientinnen litten 11,0% und in der Kontrollgruppe 10,5% an einer Schilddrüsenerkrankung.

Die Regressionsanalyse zeigte keine generelle Assoziation von Schilddrüsenfehlfunktionen und Brustkrebs (Odds Ratio (OR): 1,05; $p=0,218$). Bei Betrachtung der Untergruppen der Schilddrüsenerkrankungen zeichnet sich jedoch die Thyreoiditis durch eine signifikante Korrelation zu Brustkrebs aus (OR: 1,91; $p=0,01$). Die Diagnosen Hypothyreose und Hyperthyreose deuteten hingegen auf keinerlei Assoziation zu einem erhöhten oder erniedrigten Brustkrebsrisiko hin. Der mittlere TSH-Wert lag in der BC-Gruppe bei 2,2 U/l (SD: 3,0) und in der Kontrollgruppe bei 2,3 (SD: 2,7) und wies somit keinen signifikanten Unterschied auf. Das dritte Regressionsmodell ergab kein erhöhtes oder erniedrigtes OR der TSH-Wert-Kategorien in Bezug auf die Referenzgruppe von $0,3-4,2$ U/l.

5 Artikel 2: Depression und Schlafstörungen sind im Vereinigten Königreich bei Frauen mit Brustkrebs mit einer früheren Sterblichkeit assoziiert

5.1 Einleitung

Trotz sich ständig weiterentwickelnder Forschung und innovativeren Behandlungsoptionen liegt die Mortalität bei Brustkrebs noch immer hoch. Es ist bereits bekannt, dass das Alter ein wichtiger Faktor bei der Abschätzung der Überlebenschance der Patientinnen mit Brustkrebs darstellt (Clèries et al., 2018). Dies allein erklärt jedoch nicht die hohe Sterblichkeitsrate. In den letzten Jahren haben sich mehrere Studien mit den Komorbiditäten bei Brustkrebs und deren Einfluss auf das Überleben der Patientinnen beschäftigt. Die Autorinnen und Autoren der Studien fokussierten sich dabei insbesondere auf kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Diabetes mellitus (Hershman et al., 2018; Kang et al., 2018; Luo et al., 2014; Peairs et al., 2011; Simon et al., 2018; Wu et al., 2015; Zhao & Ren, 2016).

In der hier vorliegenden Studie wurde der Schwerpunkt auf Schilddrüsenerkrankungen, Depressionen, Schlafstörungen und Nierenversagen erweitert. Zudem wurde beleuchtet, wie sich diese Ergebnisse verhalten, wenn sich Metastasen gebildet haben oder eine systemische endokrine Therapie begonnen wurde. Die Metastasen wurden unter dem Aspekt des fortgeschrittenen Tumorstadiums betrachtet. Der selektive Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen und Aromatasehemmer gelten als endokrine Therapien der Wahl bei hormonsensitivem Brustkrebs (Wöckel et al., 2018).

Angesichts der nach wie vor hohen Inzidenz- und Mortalitätsrate von BC besteht Bedarf an einer differenzierten Erforschung von Komorbiditäten, die die BC-Mortalität beeinflussen, um die Prognose betroffener Frauen zukünftig verbessern zu können.

5.2 Methoden

Aus den Daten der über 200 allgemeinmedizinischen Praxen im UK wurde eine retrospektive Kohortenstudie angelegt. Zunächst wurden die Daten von Frauen im Alter von 18 bis 80 Jahren eingeschlossen, welche zwischen Januar 2008 und Dezember 2012 eine Allgemeinarztpraxis aufsuchten und die Erstdiagnose Brustkrebs (ICD-10: C50) erhielten. Aus der Studie ausgeschlossen wurden Frauen, welche eine andere Krebserkrankung vor dem Indexdatum erhalten hatten und Frauen mit einem primär metastasierten Mammakarzinom zum Indexdatum bis drei Monate im Anschluss.

Untersucht wurde die Mortalität der Patientinnen innerhalb von 5 Jahren nach dem Indexdatum in Abhängigkeit von Alter und verschiedenen Komorbiditäten, welche am Indexdatum oder bis zu 12 Monate zuvor dokumentiert wurden. Mit in die Studie aufgenommene Vorerkrankungen waren Schilddrüsenerkrankungen (ICD-10: E00-E07), Diabetes mellitus (ICD-10: E10-E14), Adipositas (ICD-10: E66), Fettstoffwechselstörungen (ICD-10: E78), Depression (ICD-10: F32, F33), Schlafstörungen (ICD-10: F51, G47), arterielle Hypertonie (ICD-10: I10), ischämische Herzerkrankungen (ICD-10: I20-I25) und Niereninsuffizienz (ICD-10: N18, N19).

Um den Zusammenhang der vordefinierten Variablen und der Sterblichkeit bei Brustkrebs zu untersuchen, wurden drei multivariable Cox-Regressionsmodelle angewandt. Im ersten Regressionsmodell wurde das Alter und die genannten Komorbiditäten aufgenommen. Im zweiten Schritt wurden Daten zu Metastasen hinzugefügt, welche zwischen vier Monaten nach dem Indexdatum bis zum Ende der fünfjährigen Nachbeobachtungszeit dokumentiert wurden. Im dritten Modell wurde die Therapie mit Tamoxifen und Aromatasehemmern etabliert. Ein p-Wert von $<0,05$ galt als statistisch signifikant.

5.3 Ergebnisse

In die Studie wurden 6.656 Frauen mit einer Erstdiagnose Brustkrebs zwischen Januar 2008 und Dezember 2012 aufgenommen. Es ergab sich ein Durchschnittsalter von 57,9 Jahren (SD: 12,0 Jahre). Mit 24,5% war die arterielle Hypertonie die häufigste Diagnose. Dem folgten Depressionen (21,1 %) und Schilddrüsenerkrankungen (10,1%). Insgesamt erhielten 43,5% der Patientinnen eine Tamoxifen-Therapie und 42,7% eine Aromatasehemmer-Therapie. 266 Patientinnen entwickelten Metastasen im Zeitraum von vier Monaten bis Ende der fünfjährigen Nachbeobachtungszeit.

Innerhalb von 5 Jahren nach dem Indexdatum verstarben 6,9% der Frauen. Nach Bereinigung der Daten von anderen Begleitdiagnosen und des Alters waren Depressionen (Hazard Ratio (HR): 1,44; (95% Konfidenzintervall (CI): 1,17-1,78)) und Schlafstörungen (HR: 1,37; (95% CI: 1,02-1,84)) signifikant mit dem Tod innerhalb von 5 Jahren assoziiert. Nach zusätzlicher Adjustierung für Metastasen, Tamoxifen- und Aromatasehemmer-Therapie wurde bestätigt, dass weiterhin für Depressionen und Schlafstörungen ähnlich signifikante Assoziationen bestanden. Darüber hinaus war Diabetes mellitus (HR: 1,38 (95% CI: 1,02-1,88)) signifikant mit der Brustkrebssterblichkeit assoziiert.

6 Diskussion

Die häufigste Krebserkrankung der Welt ist, insbesondere im Hinblick auf die Interaktionen mit anderen Organsystemen, bis heute nicht ausreichend erforscht. Dies ist in einer immer älter werdenden und multimorbideren Gesellschaft jedoch wichtig. Die Untersuchung solcher Assoziationen bilden das stabile Fundament für darauf aufbauende Hypothesen der experimentellen Wissenschaft mit dem gemeinsamen Ziel die Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs frühzeitig zu entdecken und besser versorgen zu können.

In der vorliegenden Arbeit wurde hierzu zunächst ein Fokus auf die Schilddrüsenfehlfunktionen gelegt. Der erste der vorliegenden Artikel umfasst eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie, welche eine signifikante Assoziation von Thyreoiditis und BC zeigte. Im Gegensatz dazu konnte keine Assoziation zwischen Hyperthyreose sowie Hypothyreose und BC nachgewiesen werden. Schon Mitte des 20. Jahrhunderts keimte die Idee auf, die beiden Erkrankungen in einen kausalen Zusammenhang zu bringen (Loeser, 1954). Jedoch findet sich in der Literatur bis heute kein Konsens zu dieser Fragestellung.

In einer Querschnittsstudie beschrieben Prinzi et al. für Frauen unter 45 Jahren mit einer Schilddrüsenerkrankung ein deutlich erhöhtes Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken (Prinzi et al., 2014). Muller et al. zeigten 2011 eine signifikant höhere Prävalenz von BC bei Patientinnen über 49 Jahren mit einer benignen Schilddrüsenerkrankung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Muller et al., 2011). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Chiappa et al. bei der Untersuchung von 867 Patientinnen und Patienten. Sie zeigten eine signifikante Assoziation von BC und benignen Schilddrüsenerkrankungen bei postmenopausalen Frauen (Chiappa et al., 2017). Jedoch unterschieden alle drei Studien dabei nicht zwischen Hyper- und Hypothyreose. Hinzukommt, dass die Patientenzahl in den Studien von Muller et al. und Chiappa et al. sehr gering war. Im Gegensatz dazu konnten Søgaard et al. bei einer großen Kohortenstudie in Dänemark keinen signifikanten Effekt von Hyperthyreose oder Hypothyreose auf das Brustkrebsrisiko zeigen (Søgaard et al., 2016).

Die durch hier gegenständliche Studie hervorgebrachten Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen BC und Hypothyreose oder Hyperthyreose. Zu

gleichen Schlussfolgerungen kamen auch die drei folgenden Meta-Analysen (A. G. Angelousi et al., 2012; Fang et al., 2017; Hardefeldt et al., 2012). Fang et al. führten eine Meta-Analyse von 12 Studien durch, konnten hierbei aber keinen Zusammenhang von Hyper- oder Hypothyreose und BC nachweisen. Ebenso schlossen auch Angelousi et al. in ihrer Publikation darauf, dass Hypothyreose nicht mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einhergehe (A. G. Angelousi et al., 2012). In dieser Meta-Analyse wurde jedoch keine Aussage zu Hyperthyreose getroffen. Im selben Jahr veröffentlichten Hardefeldt et al. eine Meta-Analyse von 28 Studien (Hardefeldt et al., 2012). Die Untersuchung von Hypo- und Hyperthyreose zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Brustkrebsrisiko der Frauen. Fünf Jahre später beschrieben Angelousi et al. in einer Fall-Kontroll-Studie, dass eine Schilddrüsenerkrankung in der Vergangenheit keine Assoziation zu BC habe. Als Limitation dieser Studie ist festzuhalten, dass sie nur aus 97 Patienten mit BC und 48 gesunden Kontrollen bestand, wodurch statistische Tests nicht möglich waren und ein kein signifikanter Effekt festgestellt werden konnte (A. Angelousi et al., 2017).

Des Weiteren war ein Ergebnis der hier vorliegenden Fall-Kontroll-Studie, dass eine Struma, präzisiert als nicht-toxische Struma, ebenfalls nicht signifikant mit BC in Zusammenhang steht. Im Kontrast dazu beschreiben Hardefeldt et al. in ihrer Meta-Analyse von 2012 ein gesteigertes Risiko für BC mit einer pooled OR von 2,26 (95% CI: 1,39-3,69) für diffuse und knotige Strumen (Hardefeldt et al., 2012). In dieser Analyse wurden jedoch fünf Studien mit einer signifikanten Heterogenität eingeschlossen.

Parallel zu den Inzidenz-Analysen bei Patienten mit einer Struma untersuchten Hardefeldt et al. auch bei Vorliegen einer Autoimmunthyreoiditis das Risiko an BC zu erkranken. Hierbei konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für BC bei einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung ermittelt werden (pooled OR: 2,92 (95% CI: 2,13-4,01)). Ein vergleichbar signifikanter Zusammenhang zwischen einer Thyreoiditis und BC zeigt auch das Ergebnis des ersten hier vorliegenden Artikels. Wichtig erscheint dabei der Hinweis auf die unterschiedliche Diagnosestellung. Während dieser Studie die internationale ICD-10-Kodierung zugrunde liegt, waren die Einschlusskriterien in der Studie von Hardefeldt et al. die diagnostischen Kriterien erhöhte Serumschilddrüsenantikörper, eine Schilddrüsenfunktionsstörung sowie eine histologische Sicherung der Diagnose. Somit wurde dort die Antikörper-getriggerte Entzündung der Schilddrüse spezifischer erfasst, während in der hier präsentierten Studie weit umfassender neben der Autoimmunthyreoiditis, welche 80% der Fälle ausmachte, auch

akute, subakute, arzneimittelinduzierte und sonstige Schilddrüsenentzündungen mit einbezogen wurden. Chiappa et al. stellten ebenfalls in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen prämenopausalen Patientinnen mit einer Autoimmunthyreoiditis und der Erkrankung an einem Mammakarzinom fest (Chiappa et al., 2017). Eine spezielle autoimmun-vermittelte Thyreoiditis ist die Hashimoto-Thyreoiditis. 2015 konnten Anil et al. eine Assoziation der Hashimoto-Thyreoiditis und benignen Brustkrankungen nachweisen (Anil et al., 2015). Obwohl deren Studie nicht auf die Untersuchung der Assoziation zwischen Erkrankungen der Schilddrüse und der gleichzeitigen Entwicklung eines Mammakarzinoms angelegt war, sondern auf benigne Erkrankungen der Brust, konnten sie dennoch einen klaren Zusammenhang von Erkrankungen der beiden Organe aufzeigen.

Die rein epidemiologische Betrachtungsweise lässt also eine unscharfe Assoziation zwischen Schilddrüsenerkrankungen und dem Auftreten von Brustkrebs vermuten. Wird jedoch die Physiologie der beiden Organe berücksichtigt, erscheinen weitere Zusammenhänge und gegenseitig bedingende Einflüsse möglich. Das hypophysäre Thyreotropin stimuliert die Schilddrüse unter anderem zur Ausschüttung von Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4). In der Peripherie wird später das freie T4 durch Deiodierung in die aktivere Form T3 umgewandelt. Manche Schilddrüsenerkrankungen sind mit einem erhöhten Level an Schilddrüsenantikörpern behaftet. Zu diesen Antikörpern zählen Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-AK), Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK) und die TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK). TPO-AK werden zur Diagnosestellung einer Autoimmunthyreoiditis hinzugezogen (Koehler et al., 2019).

Das Schilddrüsenhormonlevel von BC-Patienten wurde in einigen Studien bereits untersucht, deren Aussagen sich jedoch auch hier als kontrovers darstellen. 2014 untersuchten Tosovic et al. innerhalb einer prospektiven Kohortenstudie bei 2185 Patienten die T3-Level (Tosovic et al., 2014). Dabei wurde neben erhöhten T3-Spiegeln bei Patientinnen, die ein BC entwickelten, auch eine Korrelation von erhöhten T3 und der Größe der Brusttumore sowie der Anzahl von Metastasen nachgewiesen. Im Kontrast dazu stehen die Erkenntnisse einer Fall-Kontroll-Studie von 2018 (Ortega-Olvera et al., 2018). Hierbei ermittelten die Autorinnen und Autoren eine Assoziation von niedrigen T3-Levels mit BC bei prä- und postmenopausalen Patientinnen. Andererseits beschrieben sie ein erhöhtes Serum-T4 bei prä- und postmenopausalen BC-Patientinnen und eine Effektmodifikation mit einem sinkenden Einfluss von T4 bei steigendem BMI prämenopausaler Frauen. Auch Conde et al. und Khan et al. brachten einen erhöhten T4-Wert mit einem vermehrten Auftreten von BC in Verbindung (Conde

et al., 2014; Khan et al., 2016). Zusätzlich untersuchten beide Studien auch die TSH-Werte der Patienten mit BC im Vergleich zu gesunden Patienten, ohne dass eine signifikante Assoziation zwischen den TSH-Werten und BC gezeigt werden konnte. In dem hier präsentierten ersten Artikel konnten gleichermaßen keine Zusammenhänge von erhöhten oder erniedrigten TSH-Werten und der Inzidenz von BC nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis stützt ebenso die Studienergebnisse von Angelousi et al., bei welchen ebenso kein signifikanter Effekt eines erhöhten TSH-Wertes bei BC-Patienten ermittelt wurde (A. Angelousi et al., 2017).

In weiterer Überlegung steht nun, inwiefern die Schilddrüse und die Brustdrüse auf zellulärer Ebene miteinander interagieren könnten. Einige Publikationen beschreiben den Ionenkanal Natrium-iodide-symporter, welcher in Follikelzellen der Schilddrüse sowie in BC-Tumorzellen gefunden wurde (A. Angelousi et al., 2017; Chiappa et al., 2017; Hardefeldt et al., 2012; Weng et al., 2018). Hinzukommend gleicht die Thyreoperoxidase (TPO) in der Schilddrüse der Lactoperoxidase in der Brust und beide Enzyme wurden in beiden Drüsengeweben nachgewiesen (A. Angelousi et al., 2017; Weng et al., 2018). Zudem wurde ein erniedrigtes TPO-Level bereits mit einem aggressiveren Verlauf bei BC in Verbindung gebracht (Godlewska et al., 2017). Daraus könnte sich schließen lassen, dass Patienten mit TPO-AK eine bessere Prognose bei BC haben. Gleichwertig beschrieben Muller et al., die in einer Studie TPO-AK-Werte von Patientinnen mit BC bestimmten. Das Vorliegen solcher TPO-AK war hierbei mit einer besseren Prognose verknüpft (Muller et al., 2014). Zudem wird das Vorliegen von TPO-AK mit einer geringeren Inzidenz für Metastasen bei BC assoziiert (Kemal et al., 2015). Dem gegenüber beschrieben Ditsch et al. einen erhöhten TPO-AK-Spiegel bei BC-Patientinnen in ihrer prospektiven Fall-Kontroll-Studie (Ditsch et al., 2010). Viele dieser Studien greifen auf eine sehr kleine Anzahl an Studienteilnehmerinnen zurück und limitieren dadurch ihre Aussagekraft und Übertragbarkeit.

Der Schilddrüsenhormonrezeptor wurde auf der Zelloberfläche von Tumorzellen detektiert, was einen Einfluss von T3 und T4 auf Krebszellen nahelegt (Davis et al., 2018; Glinskii et al., 2009; Heublein et al., 2015). Der Effekt von Schilddrüsenhormonen auf Brustkrebszellen wurde im weiteren Verlauf genauer untersucht. Auf der einen Seite wurde den Schilddrüsenhormonen eine Stimulation der Zellproliferation und Angiogenese bei Brustkrebszellen zugeschrieben (Y. C. Liu et al., 2019; Tang et al., 2004). Teilweise vermuten Autorinnen und Autoren eine Östrogen-imitierende Wirkung der Schilddrüsenhormone auf das Brustdrüsengewebe (Conde et al., 2014; Dinda et al., 2002). Gegen diese Prokanzerogenität sprechend legt das Ergebnis einer

experimentellen Studie aus dem Jahr 2011 dar, dass T3 über Hemmung eines antiapoptotischen Markerproteins (SMP30) die Apoptose einer Zelle fördere (Sar et al., 2011). So divergent derzeit die Aussagen zur zellulären Interaktion noch sind, umso wichtiger ist es weiter nach Kommunikationsebenen der beiden Organe zu suchen. So könnten in Zukunft die epidemiologischen Erkenntnisse der hier präsentierten Studie mit der signifikanten Assoziation zwischen einer Thyreoiditis und dem BC-Risiko zellphysiologisch erklärt werden.

Das Ziel des zweiten hier vorliegenden Artikels war, die verschiedenen Komorbiditäten von Brustkrebspatientinnen und deren Einfluss auf die Überlebenschance zu untersuchen. Es zeigte sich deutlich, dass Depression und Schlafstörungen eine signifikant höhere BC-Mortalität nach sich ziehen. Außerdem offenbarte der Diabetes mellitus, als eine weitverbreitete Erkrankung der heutigen Wohlstandsgesellschaft mit vielen fatalen gesundheitlichen Folgen, in dieser Studie ebenfalls eine signifikante Assoziation zu Mortalität bei Brustkrebspatientinnen.

2011 und 2016 erschienen zwei Meta-Analysen, welche den Zusammenhang von Diabetes mellitus und dem Überleben bei BC untersuchten. Beide Studien kamen zu sehr ähnlichen Ergebnissen mit einem HR von 1,49 und 1,51 für eine erhöhte Gesamtmortalität bei BC-Erkrankten mit Diabetes mellitus (Peairs et al., 2011; Zhao & Ren, 2016). Dorthin reiht sich auch eine prospektive Kohortenstudie aus dem Jahr 2014 ein, welche eine signifikant höhere Mortalität unter BC-Patientinnen mit Diabetes mellitus zeigte (Luo et al., 2014). Das gleiche Ergebnis wiesen auch Wu et al. auf, die zudem die Assoziation als unabhängig vom menopausalen Status der Frauen und Tumorstadium beschrieben (Wu et al., 2015). Im Kontrast dazu vermerkten Hershman et al. in ihrer Studie, dass Diabetes allein keine signifikante Assoziation zu einer erhöhten Gesamtmortalität bei BC aufweise (Hershman et al., 2018). Sie beschrieben aber einen signifikanten steigernden Effekt auf die BC-Mortalität von Diabetes mellitus zusammen mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren (u.a. arterielle Hypertension, Hypercholesterinämie). In der hier gegenständlichen Studie wurden die Komorbiditäten differenziert betrachtet, wodurch sich zu den möglichen synergistischen Effekten der Komorbiditäten keine Aussagen treffen lassen.

Die Zusammenhänge von Diabetes mellitus und BC auf molekularbiologischer und zellphysiologischer Ebene wurde in weiteren Studien erörtert. Zum Einen existiert die Theorie, dass die Diabetes-induzierte Hyperinsulinämie und Insulinresistenz zu Tumorwachstum führe (Kang et al., 2018; Peairs et al., 2011; Simon et al., 2018).

Darüber hinaus besteht die Hypothese, dass die Therapie des Diabetes mellitus mit Metformin die Progression des BC hemme (Zhao & Ren, 2016). Zum jetzigen Zeitpunkt ist jedoch die Studienlage dazu nicht schlüssig.

Diesen beiden Hypothesen gegenüber steht eine Theorie über Fettstoffwechselstörungen, wie erhöhtes Cholesterol, gesteigerte Triglyceride und vermindertes High-density-Lipoprotein, welche häufig bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus vorliegen (Kang et al., 2018). Die bereits genannte Studie von Hershman et al. wies ein signifikant besseres Gesamtüberleben der BC-Erkrankten mit Hypercholesterinämie nach (Hershman et al., 2018). Aber auch für diese Hypothese existieren konträre Studienergebnisse. Im selben Jahr stellten Kang et al. in ihrer Studie eine Verknüpfung von der Dysregulation des Cholesterols und einer gesteigerten Tumorprogression dar (Kang et al., 2018). Einig waren sich die Autorinnen und Autoren in der Rolle der Cholesterol-senkenden Therapie mit Statinen, welche beide Studien mit einer Verbesserung des Überlebens assoziierten. Diese Schlussfolgerung könnte erklären, weshalb in der hier vorliegenden Studie keinerlei Assoziation von Fettstoffwechselstörungen und der BC-Mortalität erhoben werden konnten. In dieser Studie wurden die Daten zu Statintherapien nicht inkludiert, wodurch der wahre Einfluss der Fettstoffwechselstörungen auf die Mortalität bei BC womöglich verschleiert wurde.

Ein Grund für die erhöhte Mortalität bei BC wird in der Unterdosierung der BC-Therapie bei vorerkrankten Patientinnen gesehen. Diabetes mellitus führt im Verlauf zu vaskulären Folgeerkrankungen und einer Einschränkung der Nierenfunktion. Peairs et al. beschrieben die Sorge der Behandelnden vor der Toxizität einer Chemotherapie bei BC-Erkrankten mit Diabetes mellitus als mögliche Ursache für die höhere Mortalitätsrate (Peairs et al., 2011).

Eine analoge Problematik sahen auch Protani et al. bei fettleibigen BC-Patientinnen, bei welchen oftmals die volle Ausreizung der Therapieoptionen unterlassen werde (Protani et al., 2010). In ihrer umfassenden Meta-Analyse beschrieben sie eine deutlich erhöhte Gesamtmortalität bei BC-Patientinnen mit Fettleibigkeit (HR: 1,33; 95% CI: 1,21-1,47). Weniger umfassend formulierten Yerushalmi et al. zu diesem Aspekt ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben nach fünf Jahren bei prämenopausalen Patientinnen unter adjuvanter endokriner Therapie mit erhöhtem BMI (Yerushalmi et al., 2017). Jedoch begrenzt sich der beobachtete Zusammenhang auf diese explizite Patientengruppe und konnte nicht bei postmenopausalen Frauen oder bei anderen Therapien belegt werden. Ebenso deklarierten Simon et al. in ihrer Studie, dass ein

erhöhter Hüftumfang signifikant mit erhöhter BC-spezifischer Mortalität zusammenhänge (Simon et al., 2018). In hier vorliegender Kohortenstudie waren 8,1% der BC-Patientinnen adipös, jedoch wurde keinerlei signifikante Assoziation von Fettleibigkeit und einer erhöhten Mortalitätsrate bei BC ermittelt. Somit lässt sich die Hypothese der aufgrund ihres Übergewichts untertherapierten BC-Patientinnen nicht bestätigen.

Mit Zunahmen der Mortalität von 44% und 37% zeigten sich die psychischen Komorbiditäten Depression und Schlafstörung bemerkenswert relevant bei BC-Erkrankten. Nur wenige weitere Studien befassten sich bereits mit dem Einfluss von psychischen Begleiterkrankungen auf das Überleben von BC-Patientinnen. Dementsprechend übersichtlich gestaltet sich die Studienlage zu diesem Thema. 2017 zeigte eine Studie, dass alleine die Verdachtsdiagnose eines Brusttumors ausreicht, um das Risiko für Depression, Angststörung und Anpassungsstörungen zu erhöhen (Kostev et al., 2017). Bereits diese Verknüpfung offenbart den engen klinischen Bezug der beiden Erkrankungen. In der hier präsentierten Studie litten 21% der BC-Patientinnen an einer klinisch manifesten Depression, was erneut die Relevanz dieser Komorbidität deutlich unterstreicht. In einer Studie mit 77.173 BC-Patientinnen wurde entdeckt, dass Patientinnen mit Depression in der Vorgeschichte ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben aufweisen (Kanani et al., 2016). Ein ähnliches Ergebnis erhielten Liang et al. in einer prospektiven Kohortenstudie mit 3.095 Patientinnen (Liang et al., 2017). Das hier vorgelegte Ergebnis hebt diese Assoziation mit einer gesteigerten Mortalitätsrate von 44% bei BC-Patientinnen mit Depression noch stärker hervor.

Eine ähnlich wenig erforschte Komorbidität in Bezug auf BC ist die Schlafstörung. Im Jahr 2017 wurden in einer Studie verschiedene Schlafgewohnheiten von BC-Patientinnen und deren Auswirkung auf die BC-Mortalität untersucht (Trudel-Fitzgerald et al., 2017). Hierbei stellte sich heraus, dass eine Schlafdauer von über neun Stunden und regelmäßige Schlafprobleme im Vergleich zu acht Stunden Schlaf und keinen oder seltenen Schlafproblemen eine erhöhte Gesamtmortalität und BC-spezifische Mortalität nach sich zogen. Dabei ist kritisch zu betrachten, dass keine Patientinnen mit weit fortgeschrittenem Mammakarzinom in die Studie aufgenommen wurden. Zu ähnlichem Ergebnis kamen Vaughn et al., welche anhand einer kleinen Anzahl an Probandinnen eine Assoziation von milden Schlafstörungen und einer erhöhten Mortalität bei prämenopausalen BC-Patientinnen aufweisen konnten (Vaughn et al., 2018). Dem hinzuzufügen sei ihre Erkenntnis, dass mehr Schlafstörungen bei Östrogen- und Progesteron-Rezeptor-negativen Tumoren aufkamen als bei Rezeptor-positiven

Tumoren. Dies lässt annehmen, dass Schlafstörungen mit aggressiveren Tumoren und einer schlechteren Prognose einhergehen. Dahingehend wiesen Jacob et al. 2018 darauf hin, dass BC-Patientinnen mit Schlafstörungen ein deutlich höheres Risiko für Brustkrebsmetastasen haben (Jacob et al., 2018).

Das biochemische Fundament dieser These ist bis zum heutigen Zeitpunkt ungeklärt. Hierzu sollte ein besonderes Augenmerk auf die Aufgabe des Melatonins gelegt werden. Schlafstörungen unterbrechen die zirkadiane Rhythmik des Melatonins, wodurch die Ausschüttung des Hormons fehlreguliert wird (Zisapel, 2018). Melatonin selbst wirkt anti-proliferativ, antioxidant und antineoplastisch (Vaughn et al., 2018). Diese Funktionen könnten offensichtlich Einfluss auf die Tumorentstehung und das Tumorwachstum nehmen. Diesbezüglich sind zwingend weitere experimentelle und klinische Studien erforderlich. Grundsätzlich muss den psychischen Begleiterkrankungen von BC-Patientinnen mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden, um der hohen Sterblichkeitsrate der betroffenen Frauen entgegenzuwirken.

Nach der Adjustierung der Regressionsmodelle in Hinblick auf Metastasen und die Therapieform, erwies sich die Niereninsuffizienz als weitere Komorbidität, welche mit einer gesteigerten Mortalität bei Brustkrebs verknüpft ist. Die Prävalenz von Niereninsuffizienz bei BC-Patientinnen ist im Allgemeinen hoch (Chien et al., 2017; Pontes et al., 2014). In der hier vorliegenden Studie litten 4,2% der Patientinnen an einer Niereninsuffizienz und diese war mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert. Wie bereits bei den psychischen Komorbiditäten erweist sich auch die Studienlage der renalen Insuffizienz und ihres Einflusses auf das Überleben bei BC als verbesserungswürdig. Einzelne Fallberichte über die Behandlung von BC-Patientinnen mit Niereninsuffizienz legen die Komplexität der Therapie solcher Fälle nahe und lassen dementsprechend schlechte Prognosen der Patientinnen vermuten (W. Liu et al., 2019; Modi et al., 2017). Die vielgestaltigen Wechselwirkungen einer geschädigten Nierenfunktion und der Brustkrebserkrankung sollten an diesem Punkt ebenfalls weiter erforscht werden.

Einige der bereits erläuterten Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Fettleibigkeit, bilden Risikofaktoren für die kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD). Dem hinzuzufügen ist die arterielle Hypertonie als kardiovaskulärer Risikofaktor (Hershman et al., 2018). Bei fast einem Viertel der in der hier präsentierten Studie untersuchten BC-Patientinnen wurde eine arterielle Hypertonie diagnostiziert. Eine signifikante Assoziation zur Mortalität konnte jedoch

nicht ausgewiesen werden. 2017 erfassten Simon et al. bei fast 40% ihrer Studienteilnehmerinnen mit BC einen Bluthochdruck (Simon et al., 2018). In der Studie von Hershman et al. litten sogar 73% an einer arteriellen Hypertonie (Hershman et al., 2018). Beide Studien fanden ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang von arterieller Hypertonie und erhöhter Mortalität bei BC oder einer schlechteren Prognose. Zu einem vergleichbaren Ergebnis gelangten auch Wu et al., wohingegen in dortiger Studie eine erhöhte Mortalität bei BC-Patientinnen mit Myokardinfarkt dargestellt wurde (Wu et al., 2015).

Bei BC-Patientinnen mit einer ischämischen Herzerkrankung konnte in der hier vorliegenden Studie keine signifikante Assoziation zur BC-Mortalität aufgezeigt werden. Viele Studien thematisierten bereits CVD und die ischämische Herzerkrankung bei BC. CVD ist die Haupttodesursache der Frauen weltweit (Mehta et al., 2018). Eine gewisse Überschneidung der CVD und der häufigsten Krebsart bei Frauen ist demnach zu erwarten. Hershman et al. deklarierten in ihrer Studie, dass BC-Erkrankte ein höheres Risiko aufweisen würden an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu sterben als Personen ohne Brustkrebs (Hershman et al., 2018). Zwar deutet dies auf eine erhöhte Mortalität bei kardiovaskulären Erkrankungen hin, jedoch nicht auf eine BC-spezifische Mortalität. Zu gleichem Ergebnis kommen Simon et al. 2018, indem sie eine signifikante Assoziation von BC-Patientinnen im Frühstadium und der kardiovaskulären sowie sonstigen Mortalität darstellten, nicht jedoch eine Assoziation zur BC-spezifischen Sterberate zeigen konnten (Simon et al., 2018). Es deutet sich an, dass eine differenzierte Analyse der tatsächlichen Todesursache, ob nun BC-spezifisch oder kardiovaskulär, vonnöten ist, um zu dem Aspekt in der hier vorliegenden Studie Klarheit zu schaffen.

Die American Heart Association nahm zu diesem Thema ebenfalls Stellung und eruierte, inwiefern eine CVD die BC-Therapieoptionen, aufgrund der gefürchteten Kardiotoxizität, einschränke (Mehta et al., 2018). Neben diesen kardiovaskulären Komplikationen können bei der BC-Therapie auch weitere embolische Ereignisse, wie die tiefe Beinvenenthrombose oder pulmonale Embolien, speziell bei der Tamoxifen-Einnahme, auftreten (Lin et al., 2018). Um also diese Komplikationen und damit die Prognose der Patientinnen verbessern zu können, bedarf es weiterer klinischer Forschung.

Im ersten hier dargelegten Artikel wurden bereits Schilddrüsenfehlfunktionen und das Auftreten von Brustkrebs untersucht. Nun gilt es zu klären, ob diese Patientinnen auch

eine schlechtere Überlebenschance aufweisen. Dem subklinischen Hypothyreoidismus wurde 2015 eine erhöhte Sterblichkeit bei Knochen-, Haut- und Brustkrebs zugesprochen (Tseng et al., 2015). Zu weiteren Fehlfunktionen der Schilddrüse fehlen derzeit neuere Studien. In der zweiten hier präsentierten Studie litt etwa jede zehnte Frau an einer Schilddrüsenerkrankung, jedoch wurde für Schilddrüsenfehlfunktionen kein Einfluss auf die Mortalität bei BC nachgewiesen. Es muss darauf hingewiesen, dass hierbei die Subtypen der Fehlfunktionen nicht unterschieden wurden.

6.1 Limitationen

Gemeinhin unterliegen die vorgestellten Studien Limitationen, welche die Aussagekraft und Übertragbarkeit der Ergebnisse begrenzen. Besonders die hier durchgeführten Beobachtungsstudien unterliegen oft nicht identifizierten Confoundern. Durch Matching in der ersten Analyse und die Regressionsmodelle in beiden Analysen konnte dem zum Teil entgegengewirkt werden.

Zunächst hängen die erhobenen Daten der hier präsentierten Studien stark von der Vollständigkeit der Dokumentation der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte ab. Durch die ICD-10 Kodierung konnte eine gute Vergleichbarkeit der Daten erreicht werden, aber diese unterliegt weiterhin einer gewissen Subjektivität der Ärztin oder des Arztes. Außerdem haben die Daten ihren Ursprung in allgemeinmedizinischen Praxen und nicht in gynäkologischen Praxen. Dadurch entsteht ein Selektionsbias, da BC-Patientinnen ohne Nebenerkrankungen sich nicht zwangsläufig zusätzlich bei der Allgemeinmedizinerin oder dem Allgemeinmediziner vorstellen. Die fehlenden Angaben potenzieller Störfaktoren dämpfen ebenfalls die Allgemeingültigkeit der Ergebnisse ein. Aufgrund der durch die Datenbank nicht erfassten Daten zu Tumorstaging, familiärer Vorbelastung, Menopausenstatus, sowie T3- und T4-Werten und deren therapeutischer Korrektur konnten diese möglichen Einflussfaktoren in beiden Studien nicht berücksichtigt werden.

In der ersten vorgelegten Auswertung ist das seltene Vorliegen der Thyreoiditis in der Fall- und in der Kontrollgruppe mit 0,3% und 0,2% als Limitation anzumerken. Daher muss diese Hypothese in einer größeren Studienpopulation genauer erforscht werden. Mittels der Erfassung der Metastasen konnte nur grob das Tumorstadium erahnt werden. Auch der Hormonrezeptorstatus des BC ist heutzutage prognoserelevant. Durch die Aufnahme der Daten über eine endokrine Therapie konnte dieser Faktor nur annähernd festgehalten werden.

Insbesondere die zweite Studie wird durch die fehlende Kenntnis der tatsächlichen Todesursache der Patientinnen beschränkt, wodurch nicht zwischen BC-spezifischer Mortalität und sonstiger Mortalität unterschieden werden konnte. Des Weiteren ist in Hinblick auf die zweite Studie hervorzuheben, dass die Kombination von Nebenerkrankungen nicht erörtert werden konnte und somit synergistische Effekte der Komorbiditäten nicht ausgeschlossen sind.

6.2 Schlussfolgerung

Beide hier vorgelegten Studien eröffnen weitere Möglichkeiten für die Forschung, um die derzeit häufigste Krebsart der Frau besser verstehen und damit gezielter früherkennen und behandeln zu können.

In der ersten Analyse konnte eine signifikante Assoziation der Thyreoiditis mit dem Auftreten von Brustkrebs aufgezeigt werden. Folglich sollte betroffenen Frauen eine angemessene Früherkennung zuteilwerden. Zwar deuten experimentelle Studien auf eine Verbindung von Brustkrebs und benignen Schilddrüsenerkrankungen hin, jedoch bleibt der genaue Bezug der Krankheiten weiter umstritten. Darüber hinaus bedarf es Studien, welche die pathophysiologischen Aspekte und die epidemiologischen Fakten vereinen, um eine kausale Verknüpfung der Erkrankungen aufzeigen zu können.

In der zweiten Studie korrelieren Diabetes und die renale Insuffizienz mit einer erhöhten Mortalität bei Brustkrebs. Außerdem wurde deutlich, dass viele der Brustkrebspatientinnen an Depression oder Schlafstörungen leiden und dies eine signifikante Assoziation zu einer erhöhten Todesrate mit sich bringt. Es gilt die betroffenen Patientinnen ganzheitlich zu therapieren und auch psychische Komorbiditäten als Einflussfaktoren auf das Überleben der Patientinnen ernst zu nehmen, um der horrenden Sterberate bei Brustkrebs entgegenzuwirken.

7 Literaturverzeichnis

- Angelousi, A., Diamanti-Kandarakis, E., Zapanti, E., Nonni, A., Ktenas, E., Mantzou, A., Kontzoglou, K., & Kouraklis, G. (2017). Is there an association between thyroid function abnormalities and breast cancer? *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 61(1), 54–61. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000191>
- Angelousi, A. G., Anagnostou, V. K., Stamatakos, M. K., Georgiopoulos, G. A., & Kontzoglou, K. C. (2012). Mechanisms in Endocrinology: Primary HT and risk for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, 166(3), 373–381. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0838>
- Anil, C., Guney, T., & GURSOY, A. (2015). The prevalence of benign breast diseases in patients with nodular goiter and Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Endocrinological Investigation*, 38(9), 971–975. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0269-8>
- Bradshaw, P. T., Stevens, J., Khankari, N., Teitelbaum, S. L., Neugut, A. I., & Gammon, M. D. (2016). Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology*, 27(1), 6–13. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000394>
- Cheng, S.-Y., Leonard, J. L., & Davis, P. J. (2010). Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions. *Endocrine Reviews*, 31(2), 139–170. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0007>
- Chiappa, C., Rovera, F., Rausei, S., Del Ferraro, S., Fachinetti, A., Lavazza, M., Marchionini, V., Arlanti, V., Tanda, M. L., Piantanida, E., Kim, H. Y., Anuwong, A., & Dionigi, G. (2017). Breast cancer and thyroid diseases: analysis of 867 consecutive cases. *Journal of Endocrinological Investigation*, 40(2), 179–184. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0543-4>
- Chien, C. C., Han, M. M., Chiu, Y. H., Wang, J. J., Chu, C. C., Hung, C. Y., Sun, Y. M., Yeh, N. C., Ho, C. H., Lin, C. C., Kao, H. Y., & Weng, S. F. (2017). Epidemiology of cancer in end-stage renal disease dialysis patients: A national cohort study in Taiwan. *Journal of Cancer*, 8(1), 9–18. <https://doi.org/10.7150/jca.16550>
- Clèries, R., Rooney, R. M., Vilardell, M., Espinàs, J. A., Dyba, T., & Borràs, J. M. (2018). Assessing predicted age-specific breast cancer mortality rates in 27 European countries by 2020. *Clinical and Translational Oncology*, 20(3), 313–321. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1718-y>
- Conde, S. J., Luvizotto, R. de A. M., de Sábio, M. T., & Nogueira, C. R. (2014). Thyroid Hormone Status Interferes with Estrogen Target Gene Expression in

- Breast Cancer Samples in Menopausal Women. *ISRN Endocrinology*, 2014, 1–8.
<https://doi.org/10.1155/2014/317398>
- Davis, P. J., Tang, H.-Y., Hercborgs, A., Lin, H.-Y., Keating, K. A., & Mousa, S. A. (2018). Bioactivity of Thyroid Hormone Analogs at Cancer Cells. *Frontiers in Endocrinology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00739>
- Dinda, S., Sanchez, A., & Moudgil, V. (2002). Estrogen-like effects of thyroid hormone on the regulation of tumor suppressor proteins, p53 and retinoblastoma, in breast cancer cells. *Oncogene*, 21(5), 761–768. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205136>
- Ditsch, N., Liebhardt, S., Von Koch, F., Lenhard, M., Vogeser, M., Spitzweg, C., Gallwas, J., & Toth, B. (2010). Thyroid function in breast cancer patients. *Anticancer Research*, 30(5), 1713–1717.
- Fang, Y., Yao, L., Sun, J., Yang, R., Chen, Y., Tian, J., Yang, K., & Tian, L. (2017). Does thyroid dysfunction increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Endocrinological Investigation*, 40(10), 1035–1047. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0679-x>
- Glinskii, A. B., Glinsky, G. V., Lin, H. Y., Tang, H. Y., Sun, M., Davis, F. B., Luidens, M. K., Mousa, S. A., Hercborgs, A. H., & Davis, P. J. (2009). Modification of survival pathway gene expression in human breast cancer cells by tetraiodothyroacetic acid (tetrac). *Cell Cycle*, 8(21), 3562–3570. <https://doi.org/10.4161/cc.8.21.9963>
- Godlewska, M., Arczewska, K. D., Rudzińska, M., Łyczkowska, A., Krasuska, W., Hanusek, K., Ruf, J., Kiedrowski, M., & Czarnocka, B. (2017). Thyroid peroxidase (TPO) expressed in thyroid and breast tissues shows similar antigenic properties. *PLoS ONE*, 12(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179066>
- Hardefeldt, P. J., Eslick, G. D., & Edirimanne, S. (2012). Benign thyroid disease is associated with breast cancer: A meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 133(3), 1169–1177. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2019-3>
- Hershman, D. L., Till, C., Shen, S., Wright, J. D., Ramsey, S. D., Barlow, W. E., & Unger, J. M. (2018). Association of cardiovascular risk factors with cardiac events and survival outcomes among patients with breast cancer enrolled in SWOG clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, 36(26), 2710–2717. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.4414>
- Heublein, S., Mayr, D., Meindl, A., Angele, M., Gallwas, J., Jeschke, U., & Ditsch, N. (2015). Thyroid hormone receptors predict prognosis in BRCA1 associated breast cancer in opposing ways. *PLoS ONE*, 10(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127072>

- Jacob, L., Scholten, P. C., Kostev, K., & Kalder, M. (2018). Association between sleep disorders and the presence of breast cancer metastases in gynecological practices in Germany: a case–control study of 11,412 women. *Breast Cancer Research and Treatment*, *171*(2), 443–448. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4831-x>
- Kanani, R., Davies, E. A., Hanchett, N., & Jack, R. H. (2016). The association of mood disorders with breast cancer survival: An investigation of linked cancer registration and hospital admission data for South East England. *Psycho-Oncology*, *25*(1), 19–27. <https://doi.org/10.1002/pon.4037>
- Kang, C., LeRoith, D., & Gallagher, E. J. (2018). Diabetes, Obesity, and Breast Cancer. *Endocrinology*, *159*(11), 3801–3812. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00574>
- Kemal, Y., Demirag, G., Ekiz, K., & Yucel, I. (2015). Antithyroid peroxidase antibody positivity is associated with lower incidence of metastasis in breast cancer. *Molecular and Clinical Oncology*, *3*(3), 629–632. <https://doi.org/10.3892/mco.2015.521>
- Khan, S. R., Chaker, L., Ruiters, R., Aerts, J. G. J. V., Hofman, A., Dehghan, A., Franco, O. H., Stricker, B. H. C., & Peeters, R. P. (2016). Thyroid Function and Cancer Risk: The Rotterdam Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *101*(12), 5030–5036. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2104>
- Koehler, V. F., Filmann, N., & Mann, W. A. (2019). Vitamin D Status and Thyroid Autoantibodies in Autoimmune Thyroiditis. *Hormone and Metabolic Research*, *51*(12), 792–797. <https://doi.org/10.1055/a-1023-4181>
- Kostev, K., Jacob, L., & Kalder, M. (2017). Risk of depression, anxiety, and adjustment disorders in women with a suspected but unconfirmed diagnosis of breast or genital organ cancer in Germany. *Cancer Causes and Control*, *28*(10), 1021–1026. <https://doi.org/10.1007/s10552-017-0948-1>
- Liang, X., Margolis, K. L., Hendryx, M., Reeves, K., Wassertheil-Smoller, S., Weitlauf, J., Danhauer, S. C., Chlebowski, R. T., Caan, B., Qi, L., Lane, D., Lavasani, S., & Luo, J. (2017). Effect of depression before breast cancer diagnosis on mortality among postmenopausal women. *Cancer*, *123*(16), 3107–3115. <https://doi.org/10.1002/cncr.30688>
- Lin, H. F., Liao, K. F., Chang, C. M., Lin, C. L., Lai, S. W., & Hsu, C. Y. (2018). Correlation of the tamoxifen use with the increased risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in elderly women with breast cancer: The case-control study. *Medicine (United States)*, *97*(51), 1–6. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012842>

- Liu, W., Peng, J., & Tang, M. (2019). Individualized Treatment Analysis Of Breast Cancer With Chronic Renal Failure. *OncoTargets and Therapy*, 12, 7767–7772. <https://doi.org/10.2147/OTT.S223729>
- Liu, Y. C., Yeh, C. T., & Lin, K. H. (2019). Molecular functions of thyroid hormone signaling in regulation of cancer progression and anti-apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20), 1–27. <https://doi.org/10.3390/ijms20204986>
- Loeser, A. (1954). *A new therapy for prevention of post-operative recurrences in genital and breast cancer.*
- Luo, J., Virnig, B., Hendryx, M., Wen, S., Chelebowski, R., Chen, C., Rohan, T., Tinker, L., Wactawski-Wende, J., Lessin, L., & Margolis, K. (2014). Diabetes, diabetes treatment and breast cancer prognosis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 148(1), 153–162. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3146-9>
- Mehta, L. S., Watson, K. E., Barac, A., Beckie, T. M., Bittner, V., Cruz-Flores, S., Dent, S., Kondapalli, L., Ky, B., Okwuosa, T., Piña, I. L., & Volgman, A. S. (2018). Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. In *Circulation* (Vol. 137, Issue 8). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000556>
- Modi, G., Madabhavi, I., Patel, A., & Anand, A. (2017). Treatment of breast cancer in a patient of Alport syndrome-induced chronic renal failure: A triumph story. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 14(2), 462–464. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.180680>
- Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer (Dove Medical Press)*, 11, 151–164. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S176070>
- Muller, I., Giani, C., Zhang, L., Grennan-Jones, F. A., Fiore, E., Belardi, V., Rosellini, V., Funel, N., Campani, D., Giustarini, E., Lewis, M. D., Bakhsh, A. D., Roncella, M., Ghilli, M., Vitti, P., Dayan, C. M., & Ludgate, M. E. (2014). Does thyroid peroxidase provide an antigenic link between thyroid autoimmunity and breast cancer? *International Journal of Cancer*, 134(7), 1706–1714. <https://doi.org/10.1002/ijc.28493>
- Muller, I., Pinchera, A., Fiore, E., Belardi, V., Rosellini, V., Giustarini, E., & Giani, C. (2011). High prevalence of breast cancer in patients with benign thyroid diseases. *Journal of Endocrinological Investigation*, 34(5), 349–352. <https://doi.org/10.1007/bf03347458>
- Ogdie, A., Langan, S. M., Parkinson, J., Dattani, H., Kostev, K., & Gelfand, J. M. (2012). Medical Record Databases. *Pharmacoepidemiology, Fifth Edition*, 224–

243. <https://doi.org/10.1002/9781119959946.ch15>

- Ortega-Olvera, C., Ulloa-Aguirre, A., Ángeles-Llerenas, A., Mainero-Ratchelous, F. E., González-Acevedo, C. E., Hernández-Blanco, M. de L., Ziv, E., Avilés-Santa, L., Pérez-Rodríguez, E., & Torres-Mejía, G. (2018). Thyroid hormones and breast cancer association according to menopausal status and body mass index. *Breast Cancer Research*, *20*(1). <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1017-8>
- Patterson, R. E., Flatt, S. W., Saquib, N., Rock, C. L., Caan, B. J., Parker, B. A., Laughlin, G. A., Erickson, K., Thomson, C. A., Bardwell, W. A., Hajek, R. A., & Pierce, J. P. (2010). Medical comorbidities predict mortality in women with a history of early stage breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, *122*(3), 859–865. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-0732-3>
- Peairs, K. S., Barone, B. B., Snyder, C. F., Yeh, H. C., Stein, K. B., Derr, R. L., Brancati, F. L., & Wolff, A. C. (2011). Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, *29*(1), 40–46. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.3011>
- Pontes, L. de B., Antunes, Y. P. P. V., Bugano, D. D. G., Karnakis, T., Giglio, A. Del, & Kaliks, R. A. (2014). Prevalence of renal insufficiency in elderly cancer patients in a tertiary cancer center. *Einstein (São Paulo, Brazil)*, *12*(3), 300–303. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082014AO3003>
- Prinzi, N., Baldini, E., Sorrenti, S., De Vito, C., Tuccilli, C., Catania, A., Carbotta, S., Mocini, R., Coccaro, C., Nesca, A., Bianchini, M., De Antoni, E., D'Armiento, M., & Ulisse, S. (2014). Prevalence of breast cancer in thyroid diseases: Results of a cross-sectional study of 3,921 patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, *144*(3), 683–688. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2893-y>
- Protani, M., Coory, M., & Martin, J. H. (2010). Effect of obesity on survival of women with breast cancer: Systematic review and meta-Analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, *123*(3), 627–635. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-0990-0>
- Rathmann, W., Bongaerts, B., Carius, H.-J., Kruppert, S., & Kostev, K. (2018). Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *56*(10/2018), 459–466. <https://doi.org/10.5414/CP203320>
- Sar, P., Peter, R., Rath, B., Das Mohapatra, A., & Mishra, S. K. (2011). 3, 3'5 triodo l thyronine induces apoptosis in human breast cancer MCF-7cells, repressing SMP30 expression through negative thyroid response elements. *PLoS ONE*, *6*(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020861>
- Schlander, M., Hernandez-Villafuerte, K., & Thielscher, C. (2018). Kosten der

- Onkologie in Deutschland The cost of cancer in Germany. *Forum*, 33(5), 330–337. <https://doi.org/10.1007/s12312-018-0481-5>
- Schmidt, N., Jacob, L., Coleman, R., Kostev, K., & Hadji, P. (2016). The impact of treatment compliance on fracture risk in women with breast cancer treated with aromatase inhibitors in the United Kingdom. *Breast Cancer Research and Treatment*, 155(1), 151–157. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3661-3>
- Simon, M. S., Beebe-Dimmer, J. L., Hastert, T. A., Manson, J. A. E., Cespedes Feliciano, E. M., Neuhouser, M. L., Ho, G. Y. F., Freudenheim, J. L., Strickler, H., Ruterbusch, J., Barac, A., Chlebowski, R., & Caan, B. (2018). Cardiometabolic risk factors and survival after breast cancer in the Women’s Health Initiative. *Cancer*, 124(8), 1798–1807. <https://doi.org/10.1002/cncr.31230>
- Søgaard, M., Farkas, D. K., Ehrenstein, V., Jørgensen, J. O. L., Dekkers, O. M., & Sørensen, H. T. (2016). Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: A nationwide cohort study. *European Journal of Endocrinology*, 174(4), 409–414. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0989>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Tang, H. Y., Lin, H. Y., Zhang, S., Davis, F. B., & Davis, P. J. (2004). Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor. *Endocrinology*, 145(7), 3265–3272. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0308>
- Teichgräber, F., Jacob, L., Koyanagi, A., Shin, J. II, Seiringer, P., & Kostev, K. (2021). Association between skin disorders and depression in children and adolescents: A retrospective case-control study. *Journal of Affective Disorders*, 282(December 2020), 939–944. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.002>
- Tosovic, A., Bondeson, A.-G., Bondeson, L., Ericsson, U.-B., & Manjer, J. (2014). T3 levels in relation to prognostic factors in breast cancer: a population-based prospective cohort study. *BMC Cancer*, 14(1), 536. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-536>
- Trudel-Fitzgerald, C., Zhou, E. S., Poole, E. M., Zhang, X., Michels, K. B., Eliassen, A. H., Chen, W. Y., Holmes, M. D., Tworoger, S. S., & Schernhammer, E. S. (2017). Sleep and survival among women with breast cancer: 30 years of follow-up within the Nurses’ Health Study. *British Journal of Cancer*, 116(9), 1239–1246. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.85>

- Tsaras, K., Papathanasiou, I. V., Mitsi, D., Veneti, A., Kelesi, M., Zyga, S., & Fradelos, E. C. (2018). Assessment of depression and anxiety in breast cancer patients: Prevalence and associated factors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *19*(6), 1661–1669. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.6.1661>
- Tseng, F. Y., Lin, W. Y., Li, C. I., Li, T. C., Lin, C. C., & Huang, K. C. (2015). Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for cancer mortality in adult taiwanese-A 10 years population- Based cohort. *PLoS ONE*, *10*(4), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122955>
- Vaughn, C. B., Freudenheim, J. L., Nie, J., Sucheston-Campbell, L., Wactawski-Wende, J., Marian, C., Shields, P. G., Kallakury, B. V., Trevisan, M., & Ochs-Balcom, H. M. (2018). Sleep and breast cancer in the western New York exposures and breast cancer (WEB) study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *14*(1), 81–86. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6886>
- Weng, C. H., Chen, Y. H., Lin, C. H., Luo, X., & Lin, T. H. (2018). Thyroid disorders and breast cancer risk in Asian population: A nationwide population-based case-control study in Taiwan. *BMJ Open*, *8*(3). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020194>
- Wöckel, A., Albert, U. S., Janni, W., Scharl, A., Kreienberg, R., & Stüber, T. (2018). Clinical Practice Guideline The Screening, Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Breast Cancer. *Deutsches Arzteblatt International*, *115*(18), 316–323. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0316>
- Wu, A. H., Kurian, A. W., Kwan, M. L., John, E. M., Lu, Y., Keegan, T. H. M., Gomez, S. L., Cheng, I., Shariff-Marco, S., Caan, B. J., Lee, V. S., Sullivan-Halley, J., Tseng, C. C., Bernstein, L., Sposto, R., & Vigen, C. (2015). Diabetes and other comorbidities in breast cancer survival by race/ethnicity: The California breast cancer survivorship consortium (CBCSC). *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, *24*(2), 361–368. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1140>
- Yerushalmi, R., Dong, B., Chapman, J. W., Goss, P. E., Pollak, M. N., Burnell, M. J., Levine, M. N., Bramwell, V. H. C., Pritchard, K. I., Whelan, T. J., Ingle, J. N., Shepherd, L. E., Parulekar, W. R., Han, L., Ding, K., & Gelmon, K. A. (2017). Impact of baseline BMI and weight change in CCTG adjuvant breast cancer trials. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *28*(7), 1560–1568. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx152>
- Zhao, X. B., & Ren, G. S. (2016). Diabetes mellitus and prognosis in women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*, *95*(49), e5602. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005602>
- Zisapel, N. (2018). New perspectives on the role of melatonin in human sleep,

circadian rhythms and their regulation. *British Journal of Pharmacology*, 175(16), 3190–3199. <https://doi.org/10.1111/bph.14116>

Zusammenfassung

Das Ziel der Dissertation war die Erlangung eines besseren Verständnisses der Interaktion von Brustkrebs mit anderen Komorbiditäten. Die Arbeit basiert auf zwei Artikeln, welche mit Erstautorenschaft in PubMed-gelisteten Journals veröffentlicht wurden. Die Datengrundlage beider Artikel bildete die IQVIA Disease Analyzer Datenbank.

Im ersten Artikel wurde die Assoziation von Schilddrüsenerkrankungen und dem Auftreten von Brustkrebs untersucht. Der Artikel wurde im *Breast Cancer Research and Treatment* am 18. Mai 2020 publiziert. Methodisch wurde eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit 14.816 Patientinnen angelegt. Existierende Studien rund um die Verknüpfung von Schilddrüsenfehlfunktionen und Brustkrebs lieferten bisweilen keine einheitlichen Ergebnisse. Einige Analysen deuteten auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Hyperthyreose hin. Gegenteilig behaupteten andere Autorinnen und Autoren ein erhöhtes Risiko bei Hypothyreose oder sahen keinerlei Zusammenhang zwischen diesen Erkrankungen. Ähnlich uneinheitliche Ergebnisse wurden derweil auch zu Thyreoiditis und Brustkrebs geliefert. Die vorliegende Analyse wies keinen signifikanten Zusammenhang von Hyperthyreose, Hypothyreose oder einer Struma mit dem Auftreten von Brustkrebs nach, wenngleich aber eine signifikante Assoziation von Thyreoiditis und Brustkrebs gezeigt werden konnte.

Der zweite Artikel fokussierte sich auf die Auswirkungen verschiedenster Komorbiditäten auf die Mortalität von Brustkrebspatientinnen. Veröffentlicht wurde dieser Artikel im *Journal of Psychiatric Research* am 27. Oktober 2021. Mittels einer retrospektiven Kohortenstudie mit 6.656 Brustkrebspatientinnen wurde die Mortalität innerhalb von fünf Jahren nach dem Indexdatum unter folgenden Komorbiditäten untersucht: Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas, Fettstoffwechselstörungen, Depression, Schlafstörungen, arterielle Hypertonie, ischämische Herzerkrankungen, Niereninsuffizienz. Unerwarteter Weise wurde eine signifikant höhere Mortalität bei Brustkrebspatientinnen mit einer Depression oder Schlafstörung in Verbindung gebracht. Zudem zeigte sich ebenfalls eine erhöhte Mortalität bei den Komorbiditäten Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Brustkrebs als die weltweit häufigste Form der Krebserkrankungen noch heute viele Interaktionen mit anderen

Komorbiditäten bereithält, welche es dringend weiter zu untersuchen gilt. Nur durch das präzise Verständnis der Beziehungen verschiedener Erkrankungen zueinander können tödliche Krankheiten wie Brustkrebs in einer multimorbiden werdenden Gesellschaft früher erkannt und ganzheitlicher therapiert werden. Somit gelingt es uns in Zukunft die Prognose der Betroffenen weiter zu verbessern.

Summary

The aim of the dissertation was to better understand the interaction of breast cancer with other comorbidities. The work was based on two articles published with first authorship in PubMed-listed journals. The IQVIA Disease Analyzer database formed the data source for both articles.

The first article examined the association of thyroid disease and breast cancer incidence. The article was published in *Breast Cancer Research and Treatment* on May 18, 2020. Methodologically, a retrospective case-control study was designed with 14,816 patients. Existing studies around the link between thyroid dysfunction and breast cancer sometimes did not provide consistent results. Some studies suggested an increased risk of breast cancer in hyperthyroidism. Conversely, other authors claimed an increased risk in hypothyroidism or found no association between these conditions. Similar inconsistent results have been provided so far on thyroiditis and breast cancer. The present analysis did not demonstrate a significant link of hyperthyroidism, hypothyroidism, or goiter with the occurrence of breast cancer. Although a significant association of thyroiditis and breast cancer was shown.

The second article focused on the impact of a wide variety of comorbidities on mortality in breast cancer patients. It was published in the *Journal of Psychiatric Research* on October 27, 2021. Using a retrospective cohort study of 6,656 breast cancer patients, the mortality within five years of the index date was examined among the following comorbidities: thyroid disease, diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia, depression, sleep disorders, arterial hypertension, ischemic heart disease, renal insufficiency. Unexpectedly, significantly higher mortality in breast cancer patients was associated with depression or sleep disorder. In addition, increased mortality was also revealed in the comorbidities of diabetes mellitus and renal insufficiency.

In conclusion, breast cancer, as the most common form of cancer worldwide, still has many interactions with other comorbidities that urgently need further investigation. Only by understanding the relationships of different diseases can lethal diseases, such as breast cancer, be detected earlier and treated more holistically in an increasingly multimorbid society. This will enable us to further improve the prognosis of those affected in the future.

Anhang

Verzeichnis akademischer Lehrerinnen und Lehrer

Meine akademischen Lehrerinnen und Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Baarlink, Dr. C.	Bartsch, Prof. Dr. D.	Bauer, Prof. Dr. S.
Becker, Prof. Dr. A.	Becker, Prof. Dr. K.	Becker, Prof. Dr. S.
Boeckhoff, Dr. J.	Bösner, Prof. Dr. S.	Brandt, Dr. D.
Brehm, Prof. Dr. A.	Brückner, Dr. U.	Cetin, Prof. Dr. Y
Czubayko, Prof. Dr. F.	Denkert, Prof. Dr. C.	Denzer, Prof. Dr. U.
Dettmeyer, Prof. Dr. Dr. R.	Duda, Dr. V.	Eickmann, Dr. M.
Fendrich, Prof. Dr. V.	Feuser, Dr. B.	Freund, Prof. Dr. Dr. G.
Gebhardt, Dr. B.	Geks, Dr. J.	Geraedts, Prof. Dr. M.
Gress, Prof. Dr. T.	Grgic, Prof. Dr. I.	Haas, PD Dr. C.
Häußermann, Dr. R.	Hegele, Dr. A.	Hertl, Prof. Dr. M.
Heverhagen, Dr. A.	Hoffmann, Dr. J.	Hofmann, Prof. Dr. S.
Hoyer, Prof. Dr. J.	Jansen, Dr. M.	Jerrentrup, Dr. A.
Josephs, Dr. D.	Kalder, Prof. Dr. M.	Kann, Prof. Dr. Dr. P.
Keller, PD Dr. C.	Kerwat, Dr. M.	Kinscherf, Prof. Dr. R.
Kircher, Prof. Dr. T.	Knecht, Dr. Dr. U.	Koczulla, Prof. Dr. R.
Knorrenschild, Dr. J.	Köhler, Dr. S.	Kortus-Götze, Dr. B.
Kruse, Prof. Dr. J.	Kühnert, Prof. Dr. M.	Leonhardt, PD Dr. A.
Lill, Prof. Dr. R.	Lohoff, Prof. Dr. M.	Maisch, Prof. Dr. B.
Maisner, Prof. Dr. A.	Mandic, Prof. Dr. R.	Michiels-Corsten, Dr. M.
Moll, Prof. Dr. R.	Müller, PD Dr. H.-H.	Neubauer, Prof. Dr. A.
Neubauer, Dr. E.	Oberwinkler, Prof. Dr. J.	Oehler, Dr. H.
Olbert, PD Dr. P. J.	Opitz, Dr. E.	Pagenstecher, Prof. Dr. A.
Plant, Prof. Dr. T.	Renz, Prof. Dr. H.	Roeßler, Dr. M.
Rust, Prof. Dr. M.	Sahmland, Prof. Dr. I.	Schäfer, Dr. M.
Schieffer, Prof. Dr. B.	Schneider, Prof. Dr. J.	Schoner, Dr. K.
Schötz, Dr. U.	Schüttler, PD Dr. K.-F.	Schulze, Dr. A.
Schwarz, Dr. Dr. P.	Seifart, Prof. Dr. C.	Seitz, Prof. Dr. G.
Sevinc, Dr. S.	Sommer, PD Dr. F.	Stief, PD Dr. T.
Swaid, Dr. Z.	Teepker, PD Dr. M.	Vogelmeier, Prof. Dr. C.
Wagner, Prof. Dr. U.	Wahl, PD Dr. Dr. H.G.	Walter, Prof. Dr. Dr. D.
Weber, Prof. Dr. S.	Weihe, Prof. Dr. E.	Worzfeld, Prof. Dr. T.
Wrocklage, Dr. C.	Wulf, Prof. Dr. H.	Zwiorek, Dr. L.

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Kostev, der mich durch die Prozedur der Dissertation lotste und jederzeit ein verlässlicher Ansprechpartner war.

Mein Dank gilt meinen Eltern, die mich seit jeher bei all meinen Bestrebungen unterstützen und bei jeder Hürde mit Rat und Tat an meiner Seite sind. Ihr habt mich inspiriert, ermutigt und mir gezeigt, was alles erreichbar ist. Ich bedanke mich bei meinem Bruder Julian, meiner Schwägerin Sara, meiner Nichte Nora und meinem Neffen Leon für das Begleiten, Mitfiebern und jeden aufmunternden Moment.

Ein großes Dankeschön an meine Freunde, die mich motivierten, anspornten und das ein oder andere Mal zum Korrekturlesen herhalten mussten.



Association between thyroid gland diseases and breast cancer: a case–control study

Laura Bach¹ · Karel Kostev² · Leif Schiffmann³ · Matthias Kalder¹

Received: 21 April 2020 / Accepted: 9 May 2020 / Published online: 18 May 2020
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020

Abstract

Background At the present time, there is no consensus on the association between benign thyroid diseases and breast cancer (BC). Therefore, the aim of this study is to help shed some light on the association between hyperthyroidism, hypothyroidism, and thyroiditis and breast cancer risk.

Methods Use of the Disease Analyzer database (IQVIA) enabled us to perform a retrospective case–control study of 7408 women aged between 18 and 80, who were treated for an initial breast cancer diagnosis in a general practice in the United Kingdom between 2006 and 2015 (index date). Patients with a previous cancer diagnosis and an observation time of less than 12 months prior to the index date were excluded. The control group consisted of 7408 healthy women, who were matched to cases 1:1 by age, body mass index, hormone replacement therapy, and physician. The main outcome parameters of this study were the presence of thyroid disease (hypothyroidism, hyperthyroidism, struma, and thyroiditis) and the TSH values in the two groups. A univariate logistic regression model was used to investigate the association between benign thyroid diseases, TSH values, and BC.

Results The mean age was 58.4 years in both groups. We found a significant association between thyroiditis and BC (OR: 1.91, $p=0.01$) and were able to refute the association between hyperthyroidism/hypothyroidism and BC. We also found that thyroid-stimulating hormone (TSH) had no significant effect on breast cancer risk.

Conclusion Many experimental studies suggest a link between hyperthyroidism/hypothyroidism and BC. We were able to demonstrate an epidemiological association between thyroiditis and an increased BC risk. This shows the need for close monitoring for BC in women with thyroiditis.

Keywords Breast cancer · Benign thyroid disease · Thyroiditis · Hyperthyroidism · Hypothyroidism

Introduction

Breast cancer is one of the most common types of cancer in women worldwide [1]. In many cases, the etiology of the disease is unclear. In addition to some known risk factors such as age, menopausal status, and hormone therapies, it

is suspected that the thyroid gland has an influence on the development of breast cancer [1, 2].

The thyroid gland produces hormones that are responsible for proper metabolic function, cell differentiation, and calcium balance. The thyroid hormones triiodothyronine (T3) and tetraiodothyronine (T4) influence various organs and tissues by binding to a thyroid hormone receptor (TR) [3]. Tang et al. showed that thyroid hormones have a proliferating effect by activating the estrogen receptors in mammary gland tissue [4]. This suggests that thyroid diseases may promote the development of breast cancer.

Various studies on thyroid dysfunction and its association with breast cancer risk have been published in recent years (2.5–13). Sjøgaard et al. described an increased risk of developing breast cancer in women with hyperthyroidism and a lower risk of developing breast cancer in women with hypothyroidism [5]. In 2012, however, Angelousi et al.

✉ Karel Kostev
Karel.Kostev@iqvia.com

¹ Department of Gynecology and Obstetrics, Philipps University of Marburg, Marburg, Germany

² Epidemiology, IQVIA, Main Airport Center, Unterschweinstiege 2-14, 60549 Frankfurt, Germany

³ Department of General, Thoracic, Vascular, and Transplantation Surgery, University of Rostock, Rostock, Germany

were unable to statistically demonstrate the influence of hypothyroidism on breast cancer risk [6]. In a case–control study performed in Taiwan, Weng et al. also described an increased breast cancer risk in patients <55 years diagnosed with hyperthyroidism. However, this study also showed an increased breast cancer risk in patients with hypothyroidism [7]. Khan et al. described an increased risk of developing solid tumors and breast cancer if increased levels of the free form of thyroid hormone (T4) were found in the circulatory system [2]. Contrary to the epidemiological results, the findings of many experimental studies suggest associations between thyroid diseases and breast cancer on a molecular level.

Although some studies have addressed this issue, there is still no consensus. The present case–control study therefore aims to examine the association between the two diseases and also includes thyroiditis in addition to hyper- and hypothyroidism in order to identify additional risk factors for the development of breast cancer.

Materials and methods

Database

This study was based on data from the Disease Analyzer database (IQVIA), which compiles drug prescriptions, diagnoses, and basic medical and demographic data obtained directly and in anonymized format from computer systems used in the practices of general practitioners and specialists [8]. Diagnoses (according to International Classification of Diseases, 10th revision [ICD-10]), prescriptions (according to Anatomical Therapeutic Chemical [ATC] Classification system), and the quality of reported data are monitored regularly by IQVIA. In Germany, the sampling methods used to select physicians' practices are appropriate for obtaining a representative database of general and specialized practices [8].

Study population

This retrospective case–control study included patients aged 18–80 years with an initial diagnosis of breast cancer (ICD-10: C73) in 200 general practices in the United Kingdom (UK) between January 2006 and December 2015 (index date; Fig. 1). One further inclusion criterion was an observation time of at least 12 months prior to the index date. Patients with cancer diagnoses (ICD-10: C00–C99) prior to the index date were excluded.

Breast cancer patients were matched to non-cancer patients by age (± 1 year), physician, index year, body mass index (BMI) (± 1 kg/m²), and hormone replacement therapy (HRT) status prior to the index date. Matching by age was

necessary because the risk of cancer differs with age; matching by physician was necessary as diagnosis behavior differs between physicians; matching by index year was necessary to allow a similar pre-observation time for cases and controls; finally, matching by BMI and HRT status was necessary as BMI and HRT are known to be important risk factors for breast cancer.

For the controls, the index date was that of a randomly selected visit between January 2006 and December 2015 (Fig. 1).

Study outcomes and covariates

The main outcome of the study was the association between different thyroid gland diseases and breast cancer. All thyroid gland disorders found in at least 0.1% of study patients were included in the analyses. These diagnoses were as follows: hypothyroidism [ICD-10: E03], other nontoxic goiter [ICD-10: E04], thyrotoxicosis [hyperthyroidism] [ICD-10: E05], thyroiditis [ICD-10: E06], and other disorders of the thyroid [ICD-10: E07]. Of the patients with thyroiditis, 80% had autoimmune thyroiditis [ICD-10: E06.3]. The mean TSH value per patient based on all documented TSH values prior to the index date was also calculated.

Statistical analyses

Differences in the sample characteristics between subjects with and those without breast cancer were tested using Chi-squared tests by age groups, BMI category, and HRT status, and Wilcoxon tests for mean age and mean BMI. Univariate logistic regression models were used to study the association between the thyroid gland disorders and TSH values and breast cancer incidence. Three different models were calculated. The first of these contained the seven main thyroid gland diseases. The second model included mean TSH values as a continuous variable. Finally, the third model included TSH values grouped as <0.3, 0.3–4.2 (reference value), 4.3–6.0, 6.1–10.0, and >10.0 units per liter. *p*-values <0.01 were considered statistically significant. Analyses were performed using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Results

Basic characteristics of the study sample

The present study included 7408 patients with breast cancer and 7408 non-cancer controls. The baseline characteristics of study patients after 1:1 matching are displayed in Table 1. The mean age [SD] was 58.4 [12.2] years, the mean BMI

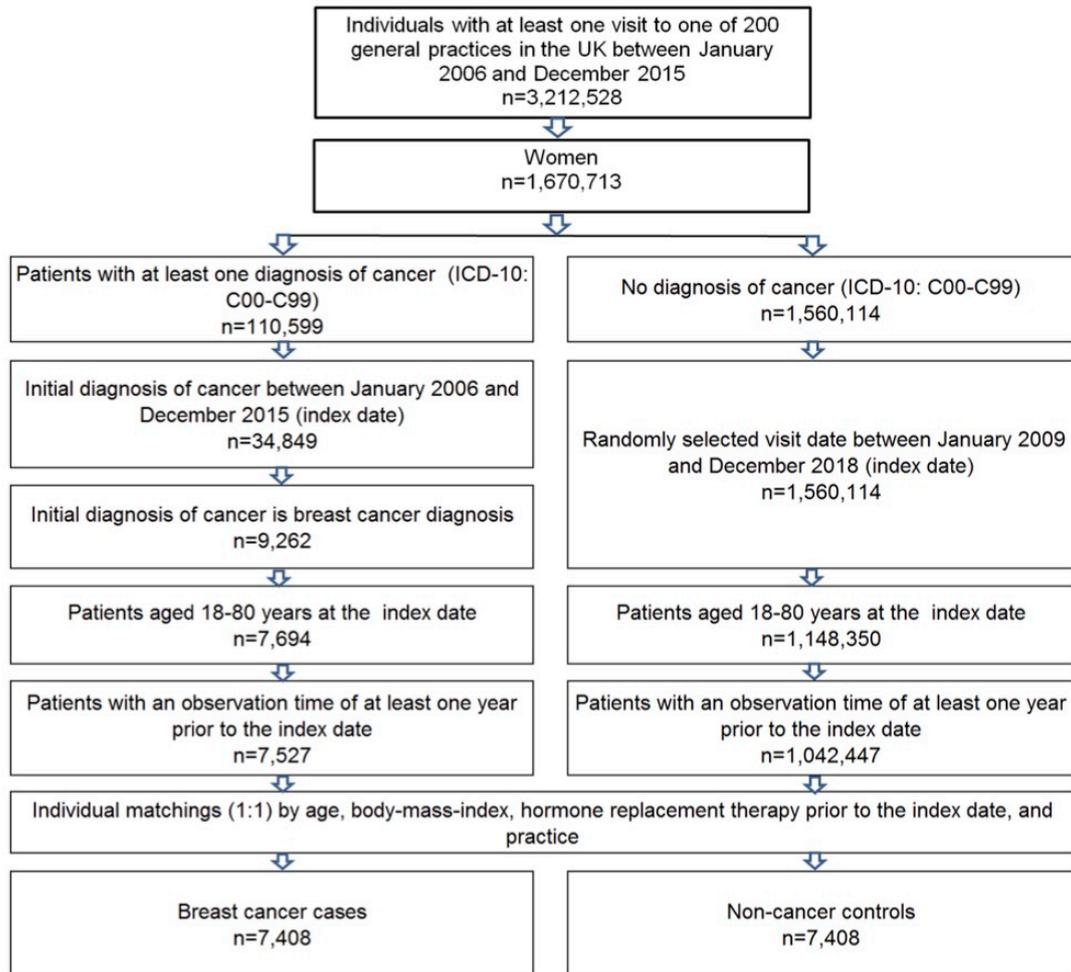


Fig. 1 Selection of study patients

was 27.0 (5.7) kg/m², and 31.1% had received HRT in the past.

Association between thyroid gland disorders and breast cancer

Table 2 shows the proportions of patients diagnosed with various thyroid gland disorders and the results of the regression analyses. A total of 11.0% of cases versus 10.5% of controls had at least one of the thyroid gland disorders, and having at least one thyroid gland disorder was not associated with a higher risk of breast cancer (OR: 1.05, $p=0.218$). The only diagnosis significantly associated with breast cancer

was thyroiditis (OR: 1.91, $p=0.01$), whereby the absolute frequency of this disorder in cases (0.3%) and controls (0.2%) was relatively low.

Association between TSH values and breast cancer

The mean TSH value was 2.2 (SD: 3.0) in breast cancer cases and 12.3 (SD: 2.7) in non-cancer controls. The odds ratio for breast cancer was not significantly higher or lower than that in the reference group of 0.3–4.2 units per liter; it was 2.94 in the groups with a mean TSH value of <0.3 units per liter, 4.3–6.0 units per liter, 6.1–10.0 units per liter, and 15.87 units per liter (Table 3).

Table 1 Baseline characteristics of study patients after 1:1 matching by age, body mass index, hormone replacement therapy prior to the index date, and practice

	Proportions in breast cancer patients (%)	Proportions in non-breast cancer patients (%)	<i>p</i> -value
<i>N</i>	7408	7408	
Age (Mean, SD)	58.4 (12.2)	58.4 (12.2)	1.00
Age ≤ 40 (%)	7.1	7.5	0.136
Age 41–50 (%)	20.1	20.9	
Age 51–60 (%)	27.2	25.7	
Age 61–70 (%)	27.9	27.4	
Age 71–80 (%)	17.7	18.5	
BMI (Mean, SD)	27.0 (5.7)	27.0 (5.7)	1.00
BMI < 18.5 (%)	1.6	1.7	0.861
BMI 18.5–24.9 (%)	39.9	40.1	
BMI 25.0–29.9 (%)	32.2	32.2	
BMI 30.0–34.9 (%)	17.3	16.8	
BMI ≥ 35.0 (%)	9.0	9.2	
HRT therapy in the past (%)	31.1	31.1	1.00

Table 2 Association between thyroid gland disorders and the incidence of breast cancer in general practices in the UK (univariate logistic regression)

Diagnosis (ICD-10 Code)	Proportions in thyroid-cancer patients (%)	Proportions in non-cancer patients (%)	OR (95% CI)	<i>p</i> -value
Any disease of the thyroid gland [E02-E07]	11.0	10.5	1.05 (0.97–1.13)	0.218
Hypothyroidism [E03]	8.3	8.1	1.00 (0.92–1.09)	0.431
Other nontoxic goiter [E04]	1.4	1.4	1.00 (0.83–1.22)	0.487
Thyrotoxicosis [hyperthyroidism] [E05]	1.7	1.5	1.14 (0.95–1.37)	0.583
Thyroiditis [E06]	0.3	0.2	1.91 (1.18–3.08)	0.010
Other disorders of the thyroid [E07]	0.8	0.8	1.04 (0.80–1.35)	0.830

Table 3 Association between mean TSH value and the incidence of breast cancer in general practices in the UK (univariate logistic regression)

TSH value (milli-international units per liter)	Proportions in breast cancer patients	Proportions in non-cancer patients	OR (95% CI)	<i>p</i> -value
Mean (SD)	2.2 (3.0)	2.3 (2.7)	0.99 (0.97–1.01)	0.263
< 0.3 (%)	1.9	1.8	1.05 (0.76–1.49)	0.773
0.3–4.2 (%)	89.9	89.7	Reference	
4.3–6.0 (%)	5.2	5.0	1.00 (0.82–1.23)	0.971
6.1–10.0 (%)	2.0	2.2	1.01 (0.74–1.37)	0.969
> 10.0 (%)	1.0	1.3	0.68 (0.42–1.08)	0.098

Discussion

Various studies have been conducted to try to better understand the relationship between thyroid dysfunction and the occurrence of breast cancer in women. A causal relationship between the two diseases was suggested as early as the middle of the nineteenth century [9]. However, there is still no consensus in the literature on this issue. This retrospective case–control study showed a significant

association between thyroiditis and BC. By contrast, no association between hyperthyroidism and BC or hypothyroidism and BC could be demonstrated.

In a cross-sectional study, Prinzi et al. described a significantly increased risk of developing breast cancer in women under the age of 45 who had been diagnosed with a thyroid disease [10]. Muller et al. (2011) demonstrated a significantly higher prevalence of BC in patients over the age of 49 with benign thyroid disease than in the general population [11]. Chiappa et al. arrived at a similar conclusion in their

study examining 867 patients, showing that there was a significant association between BC and benign thyroid diseases in postmenopausal women [12]. Neither study differentiated between hyperthyroidism and hypothyroidism, however. In addition, the number of patients was low in both studies. By contrast, Sjøgaard et al. were unable to demonstrate any significant effect of hyperthyroidism or hypothyroidism on breast cancer risk in a large cohort study in Denmark in 2016 [5].

Our results also show no significant association between BC and hypothyroidism or hyperthyroidism. The three following meta-analyses came to the same conclusions [6, 13, 14]. Fang et al. [13], who conducted a meta-analysis of 12 studies, were unable to demonstrate an association between hyper- or hypothyroidism and BC. In another meta-analysis, Angelousi et al. concluded that hypothyroidism was not associated with an increased risk of breast cancer [6]. However, they did not draw any conclusions regarding hyperthyroidism in this meta-analysis. Three years later, Angelousi et al. stated in a case–control study that having a history of thyroid disease was not associated with a higher risk of BC. Nevertheless, it should be noted that this study only included 97 BC patients and 48 healthy controls, which meant that statistical tests could not be performed and no significant effect could be established [15].

Furthermore, we concluded that goiter, more specifically referred to as nontoxic goiter, is also not significantly associated with BC. This result contradicts the meta-analysis by Hardefeldt et al. from 2012 [14], in which an increased risk of BC with a pooled OR of 2.26 (95% CI 1.39–3.69) for diffuse and nodular goiters was calculated on the basis of various studies. However, this analysis included five studies with significant heterogeneity. In parallel to the incidence analyses in patients with goiter, Hardefeldt et al. also examined the risk of developing BC when diagnosed with autoimmune thyroiditis. The authors determined that the risk of BC was significantly increased in the presence of an autoimmune thyroid disease (pooled OR of 2.92; 95% CI 2.13–4.01). Chippa et al. found a significant association between premenopausal patients with autoimmune thyroiditis and the risk of breast cancer [12]. Hashimoto's thyroiditis is an immune-mediated disorder of the thyroid. In 2015, Anil et al. showed an association between Hashimoto's thyroiditis and benign breast diseases [16]. Although this study was not designed to examine the association between thyroid diseases and the simultaneous development of breast cancer, it nevertheless demonstrated a clear connection between the two.

The present study also shows a comparably significant association between thyroiditis and BC. It is important to note that the diagnosis process differed between the two studies. While the present study is based on international ICD-10 coding, the inclusion criteria in the study by Hardefeldt et al. included the diagnostic criteria of increased

serum thyroid antibodies, thyroid dysfunction, and histological confirmation of the diagnosis. Therefore, antibody-triggered inflammation of the thyroid gland was detected more specifically, while the present study included acute, subacute, drug-induced, and other thyroid infections in addition to autoimmune thyroiditis, which accounted for 80% of cases, and was thus much more extensive.

Thus, a purely epidemiological view suggests only a vague association between thyroid diseases and the occurrence of breast cancer. When the physiology of both organs is taken into account, however, further associations and mutual influences are revealed.

Although multiple studies have focused on thyroid hormone levels in BC patients, their findings are also controversial. Tosovic et al. examined the T3 levels in 2185 patients as part of a prospective cohort study in 2014 [17]. In addition to increased T3 levels in patients with BC, the authors demonstrated a correlation between increased serum T3 and the size of breast tumors as well as the number of metastases. This contrasts with the findings of a 2018 case–control study by Ortega-Olvera et al. [18], which identified an association between low T3 levels and BC in pre- and postmenopausal patients. They also described the presence of increased serum T4 in pre- and postmenopausal patients and an effect modification whereby the influence of T4 decreased with increasing BMI in premenopausal women. Conde et al. [19] and Khan et al. [2] also identified an association between increased free T4 and an increased occurrence of BC. Both studies also examined the TSH values of patients with BC compared with healthy patients but did not find any significant association between TSH values and BC. Furthermore, this study did not show an association between increased or decreased TSH values and the incidence of BC. The findings of Angelousi et al. are in agreement with this result, as the authors of that study also found that an increased TSH value had no significant effect in patients with BC [15].

The mammary gland and thyroid show similarities at the cellular level, which may be the reason behind the causality of the association. The thyroid peroxidase (TPO) is immunologically similar to lactoperoxidase, both of which can be detected in breast and thyroid tissues [7, 15]. In this respect, Godlewska et al. examined thyroid peroxidase (TPO) expression levels in breast cancer tissue and healthy surrounding tissue in a number of patients [20]. In particular, they showed that considerably less TPO is transcribed in poorly differentiated breast cancer (grade 3). Muller et al. hypothesized that patients with breast cancer have a better prognosis if they have TPO-antibodies (TPO-AB) [21]. A year later, Kemal Y et al. published a study in which they demonstrated an association between TPO-AB and a lower incidence of BC metastases [22]. The value of this study is limited by the small number of patients included, however. The question of whether TPO-AB can be declared a protective factor in

breast cancer must therefore be examined in further studies, taking into account the molecular overlaps.

In addition, thyroid hormone receptors (TR) were detected on the surfaces of cancer cells, which suggests that thyroid hormones have an influence on the metabolism of tumor cells [23, 24]. Heublein et al. found contrary prognoses for the presence of thyroid receptors alpha or beta [25]. The effect of thyroid hormones on tumor cells and especially on breast cancer cells has been investigated in several studies. In 2019, Liu et al. described the influence of thyroid hormones on cancer cells due to the stimulation of cell proliferation and angiogenesis [26]. Sar et al. however, attributed a pro-apoptotic effect to T3. This invalidates the hypothesis regarding the pro-carcinogenicity of thyroid hormones. By contrast, Tang et al. demonstrated that thyroid hormones (TH) had a proliferative effect via the estrogen receptors [4]. This in turn shows that thyroid hormones can partially imitate the effects of estrogen. As early as 2002, Dinda et al. demonstrated that TH had estrogen-like effects in breast cancer cells [27]. In a more recent 2014 cohort study, Conde et al. examined the effects of T3 and estradiol in the tissues of breast cancer patients and concluded that T3 can also activate the genes that are otherwise stimulated by estradiol [19].

In summary, this study revealed a significant association between thyroiditis and the simultaneous occurrence of breast cancer in patients. The rare presence of thyroiditis in the case and control groups should be noted as a limitation. Therefore, there is a need to explore this hypothesis in a larger study population. Our study refutes the theory that there is an association between hyperthyroidism or hypothyroidism and an increased or decreased risk of BC.

The lack of information on some potential confounding factors (e.g., marital status, number of children, smoking, alcohol use, body mass index, physical activity, menopausal status), tumor staging using TNM classification, family history, menopause status, mortality data, and T3 and T4 values is another limitation of this study. Moreover, cancer and thyroid disorder diagnoses cancer and depression diagnoses relied solely on ICD codes provided by GPs. The major strengths of this work are the number of patients available for analysis and the length of the follow-up period.

Although many experimental studies indicate a relationship between breast cancer and benign thyroid diseases, the association between the two diseases remains controversial. There is a need for additional studies that combine the pathophysiological aspects and the epidemiological facts in order to be able to demonstrate a causal connection between the diseases.

Funding The authors have received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest LB, MK, LS, KK declares that they have no conflict of interest.

Ethics approval This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors.

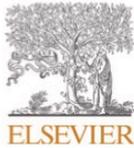
Informed consent German law allows the use of anonymous electronic medical records for research purposes under certain conditions. According to this legislation, it is not necessary to obtain informed consent from patients or approval from a medical ethics committee for this type of observational study that contains no directly identifiable data.

References

- Momenimovahed Z, Salehiniya H (2019) Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast cancer* 11:151–164
- Khan SR, Chaker L, Ruiter R, Aerts JGJV, Hofman A, Dehghan A et al (2016) Thyroid function and cancer risk: the rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 101(12):5030–5036
- Cheng S-Y, Leonard JL, Davis PJ (2010) Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev* 31(2):139–170
- Tang HY, Lin HY, Zhang S, Davis FB, Davis PJ (2004) Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor. *Endocrinology* 145(7):3265–3272
- Søgaard M, Farkas DK, Ehrenstein V, Jørgensen JOL, Dekkers OM, Sørensen HT (2016) Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol* 174(4):409–414
- Angelousi AG, Anagnostou VK, Stamatakos MK, Georgiopoulos GA, Kontzoglou KC (2012) Mechanisms in endocrinology: primary HT and risk for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 166(3):373–381
- Weng CH, Chen YH, Lin CH, Luo X, Lin TH (2018) Thyroid disorders and breast cancer risk in Asian population: a nationwide population-based case-control study in Taiwan. *BMJ Open* 8(3):020194
- Rathmann W, Bongaerts B, Carius H-J, Kruppert S, Kostev K (2018) Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database. *Int J Clin Pharmacol Ther* 56(10/2018):459–466
- Loeser A (1954) A new therapy for prevention of post-operative recurrences in genital and breast cancer. *Br Med J* 2:1380
- Prinzi N, Baldini E, Sorrenti S, de Vito C, Tuccilli C, Catania A et al (2014) Prevalence of breast cancer in thyroid diseases: results of a cross-sectional study of 3,921 patients. *Breast Cancer Res Treat* 144(3):683–688
- Muller I, Pinchera A, Fiore E, Belardi V, Rosellini V, Giustarini E et al (2011) High prevalence of breast cancer in patients with benign thyroid diseases. *J Endocrinol Invest* 34(5):349–352
- Chiappa C, Rovera F, Rauseri S, del Ferraro S, Fachinetti A, Lavazza M et al (2017) Breast cancer and thyroid diseases: analysis of 867 consecutive cases. *J Endocrinol Invest* 40(2):179–184
- Fang Y, Yao L, Sun J, Yang R, Chen Y, Tian J et al (2017) Does thyroid dysfunction increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 40(10):1035–1047
- Hardefeldt PJ, Eslick GD, Edirimanne S (2012) Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 133(3):1169–1177

15. Angelousi A, Diamanti-Kandarakis E, Zapanti E, Nonni A, Ktenas E, Mantzou A et al (2017) Is there an association between thyroid function abnormalities and breast cancer? *Arch Endocrinol Metab* 61(1):54–61
16. Anil C, Guney T, Gursoy A (2015) The prevalence of benign breast diseases in patients with nodular goiter and Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 38(9):971–975
17. Tosovic A, Bondeson A-G, Bondeson L, Ericsson U-B, Manjer J (2014) T3 levels in relation to prognostic factors in breast cancer: a population-based prospective cohort study. *BMC cancer* 14(1):536
18. Ortega-Olvera C, Ulloa-Aguirre A, Ángeles-Llerenas A, Mainero-Ratchelous FE, González-Acevedo CE, de Hernández-Blanco ML et al (2018) Thyroid hormones and breast cancer association according to menopausal status and body mass index. *Breast Cancer Res* 20(1):94
19. Conde SJ, de Luvizotto AMR, de Sábio MT, Nogueira CR (2014) Thyroid hormone status interferes with estrogen target gene expression in breast cancer samples in menopausal women. *ISRN Endocrinol* 2014:1–8
20. Godlewska M, Arczewska KD, Rudzińska M, Lyczkowska A, Krasuska W, Hanusek K et al (2017) Thyroid peroxidase (TPO) expressed in thyroid and breast tissues shows similar antigenic properties. *PLoS ONE* 12(6):e0179066
21. Muller I, Giani C, Zhang L, Grennan-Jones FA, Fiore E, Belardi V et al (2014) Does thyroid peroxidase provide an antigenic link between thyroid autoimmunity and breast cancer? *Int J Cancer* 134(7):1706–1714
22. Kemal Y, Demirag G, Ekiz K, Yucel I (2015) Antithyroid peroxidase antibody positivity is associated with lower incidence of metastasis in breast cancer. *Mol Clin Oncol* 3(3):629–632
23. Davis PJ, Tang H-Y, Hercbergs A, Lin H-Y, Keating KA, Mousa SA (2018) Bioactivity of thyroid hormone analogs at cancer cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9:739
24. Glinskii AB, Glinsky GV, Lin HY, Tang HY, Sun M, Davis FB et al (2009) Modification of survival pathway gene expression in human breast cancer cells by tetraiodothyroacetic acid (tetrac). *Cell Cycle* 8(21):3562–3570
25. Heublein S, Mayr D, Meindl A, Angele M, Gallwas J, Jeschke U et al (2015) Thyroid hormone receptors predict prognosis in BRCA1 associated breast cancer in opposing ways. *PLoS ONE* 10(6):e0127072
26. Liu YC, Yeh CT, Lin KH (2019) Molecular functions of thyroid hormone signaling in regulation of cancer progression and anti-apoptosis. *Int J Mol Sci* 20(20):1–27
27. Dinda S, Sanchez A, Moudgil V (2002) Estrogen-like effects of thyroid hormone on the regulation of tumor suppressor proteins, p53 and retinoblastoma, in breast cancer cells. *Oncogene* 21:761–768

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpsychires



Short communication

Depression and sleep disorders are associated with early mortality in women with breast cancer in the United Kingdom

Laura Bach^a, Matthias Kalder^a, Karel Kostev^{b,*}

^a Department of Gynecology and Obstetrics, Philipps University of Marburg, Marburg, Germany

^b Epidemiology, IQVIA, Frankfurt, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:
Breast cancer
Mortality
Risk factors
Insomnia
Depression

ABSTRACT

Background: The aim of this study was to estimate the association between common mental disorders and mortality in breast cancer patients.

Methods: This retrospective cohort study included women aged 18–80 for whom an initial diagnosis of breast cancer was documented in one of 200 general practices in the UK between January 2008 and December 2012. The main outcome of this study was the mortality within 5 years of the index date as a function of depression, anxiety disorder, and sleep disorders, using Cox regression models.

Results: A total of 6656 women (mean age: 57.9 (standard deviation: 12.0 years)) were included in the study. Within 5 years of the index date, 461 (6.9%) of women were deceased. Depression (HR: 1.44 (95% CI: 1.17–1.78)), and sleep disorders (HR: 1.37 (95% CI: 1.02–1.84)) were significantly associated with death within 5 years.

Conclusions: It is important to treat BC patients with chronic diseases holistically and to take psychological comorbidities seriously as factors influencing the survival of patients in order to counteract the considerable mortality rate of BC patients.

1. Introduction

Breast cancer remains one of the world's most common cancers in women, with a mortality rate of 15% (Bray et al., 2018) despite constantly evolving research and innovative treatment options. It is already well known that patient age is an important factor in determining the chances of survival (Cléries et al., 2018). However, this alone does not explain the high mortality rate in patients with this type of cancer. In recent years, a number of studies have looked at the most common comorbidities in women with breast cancer and their influence on survival. Authors focused especially on diabetes mellitus (Hershman et al., 2018; Kang et al., 2018; Luo et al., 2014; Peairs et al., 2011; Simon et al., 2018; Wu et al., 2015; Zhao and Ren, 2016) and cardiovascular risk factors such as lipid metabolism disorders (Hershman et al., 2018; Simon et al., 2018), obesity (Kang et al., 2018; Protani et al., 2010; Simon et al., 2018; Yerushalmi et al., 2017), and atrial hypertension (Hershman et al., 2018; Simon et al., 2018). In addition to cardiovascular diseases, we expanded the focus of our study to include thyroid dysfunction (Bach et al., 2020; Tseng et al., 2015), depression (Kanani et al., 2016; Kostev et al., 2017; Liang et al., 2017), sleep disorders

(Jacob et al., 2018; Vaughn et al., 2018), and renal failure (Chien et al., 2017; Pontes et al., 2014). We also shed light on how these results are affected once metastases have formed or systemic endocrine therapy has started. We considered metastasis under the aspect of advanced tumor stage. Tamoxifen, a selective estrogen receptor modulator, and aromatase inhibitors, which act as estrogen synthesis inhibitors, are considered the endocrine therapy of choice in hormone-receptor-positive breast cancer (Wöckel et al., 2018).

In view of the still high incidence and mortality rate of BC, there is a need for differentiated research of comorbidities influencing BC mortality in order to improve the prognosis of affected women in the future. The aim of this study was to estimate the association between common mental disorders (depression, anxiety, sleep disorder) and mortality in breast cancer patients.

2. Methods

2.1. Database

This study used data from the Disease Analyzer database (IQVIA),

* Corresponding author. Epidemiology, IQVIA, Main Airport Center Main Airport Center, Unterschweinstiege 2-14, 60549, Frankfurt am Main, Germany.
E-mail address: Karel.Kostev@iqvia.com (K. Kostev).

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.11.036>

Received 9 October 2020; Received in revised form 14 November 2020; Accepted 19 November 2020

Available online 23 November 2020

0022-3956/© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

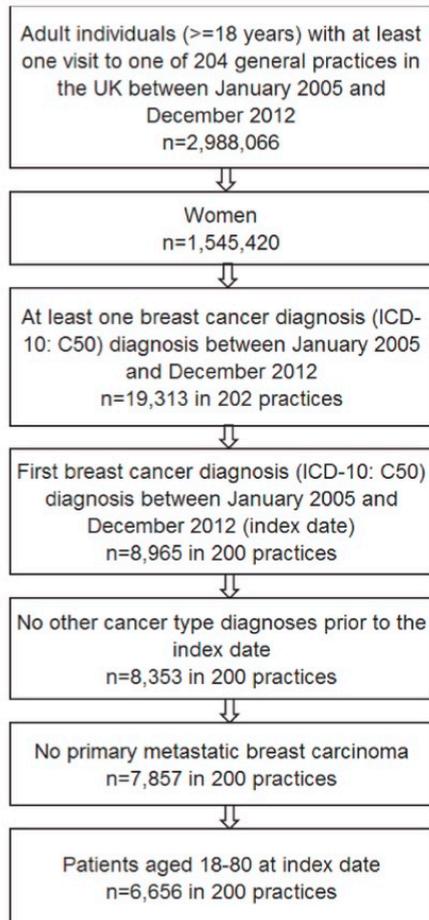


Fig. 1. Selection of study patients.

which contains data on diagnoses, clinical notes, prescriptions, and basic demographic data obtained in anonymous format from computer systems used in the practices of general practitioners in the United Kingdom (UK) (Ogdie et al., 2012). To obtain a representative database, the physician panel is determined using strata such as region, community size category, and age of physician. The database is considered representative and has been widely used in the field of oncology (Bach et al., 2020; Schmidt et al., 2016).

2.2. Study population

This retrospective cohort study included women aged 18–80 years who received a first diagnosis of breast cancer (ICD-10: S50) in one of 200 general practices in the UK between January 2008 and December 2012 (index date). This index period was selected to allow each woman to be followed for 5 years after the first breast cancer diagnosis. The database used included data until December 2017. Women with other cancer diagnoses prior to the index date and women with primary metastatic breast cancer defined as documentation of distant metastases (ICD 10: C76-C79) at the index date or within three months after the index date were excluded (Fig. 1).

Table 1

Baseline characteristics of study patients.

Variable	Proportion in patients with breast cancer (N, %)
N	6656
Age, years (mean, standard deviation)	57.9 (12.0)
Age 18–40 years	522 (7.8)
Age 41–50 years	1375 (20.7)
Age 51–60 years	1854 (27.9)
Age 61–70 years	1846 (27.7)
Age 71–80 years	1058 (15.9)
Diabetes mellitus	443 (6.7)
Obesity	536 (8.1)
Lipid metabolism disorders	429 (6.5)
Atrial hypertension	1632 (24.5)
Ischemic heart diseases	275 (4.1)
Renal insufficiency	280 (4.2)
Thyroid gland disorders	672 (10.1)
Depression	1403 (21.1)
Anxiety disorder	1029 (15.5)
Sleep disorders	596 (9.0)
Metastases in the time 4 months to 5 years after the index date	266 (4.0)
Therapy with tamoxifen	2898 (43.5)
Therapy with aromatase inhibitors	2845 (42.7)

2.3. Study outcome and covariables

The main outcome of this study was the mortality within 5 years of the index date as a function of the defined variables. These variables included age, depression (ICD 10: F32, F33), anxiety disorder (ICD-10: F41), and sleep disorders (ICD-10: G47, F51) documented on the index date or within 12 months prior to the index date.

2.4. Statistical analyses

Three multivariable Cox regression models were used to study the association between the predefined variables and the mortality rate. Age, depression, anxiety, sleep disorder and the physical co-diagnoses (diabetes mellitus (ICD 10: E10-E14), obesity (ICD 10: E66), lipid metabolism disorders (ICD 10: E78), atrial hypertension (ICD 10: I10), and ischemic heart diseases (ICD 10: I20-I25), renal insufficiency (ICD 10: N18, N19), thyroid gland disorders (ICD-10: E00-E07)) were included in the first model. We added metastases documented between day 90 after the index date and the end of the follow-up period to adjust for them in the second model. We added therapy with tamoxifen and aromatase inhibitors to adjust for them in the third model. A p-value of <0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, USA).

3. Results

A total of 6656 women (mean age: 57.9 (standard deviation: 12.0 years)) with an initial breast cancer diagnosis between January 2008 and December 2012 were included in the study. The most frequent diagnosis was atrial hypertension (24.5%), followed by depression (21.1%) and thyroid gland disorders (10.1%). In total, 43.5% of patients received tamoxifen and 42.7% aromatase inhibitor therapy (Table 1).

Within 5 years of the index date, 461 (6.9%) of women were deceased. After adjusting for other co-diagnoses and age, depression (Hazard Ratio (HR): 1.44 (95% confidence intervals (CI): 1.17–1.78)), and sleep disorders (HR: 1.37 (95% CI: 1.02–1.84)) were significantly associated with death within 5 years. For the combination of depression and sleep disorders, HR was 1.75 (95% CI: 1.17–2.60).

After additional adjustment for metastases and tamoxifen and aromatase inhibitor therapy, it was confirmed that there were also similar significant associations for depression, and sleep disorders, as well as their combination. No significant associations were observed between

Table 2
Association between predefined variable (independent variables) and mortality (dependent variable) in women with breast cancer followed for 5 years.

Variable	Model I ^a		Model II ^b		Model III ^c	
	Hazard-ratio (95% confidence interval)	p-value	Hazard-ratio (95% confidence interval)	p-value	Hazard-ratio (95% confidence interval)	p-value
Depression	1.44 (1.17–1.78)	0.002	1.39 (1.13–1.71)	<0.001	1.44 (1.17–1.78)	<0.001
Sleep disorders	1.37 (1.02–1.84)	0.036	1.42 (1.06–1.91)	0.019	1.39 (1.04–1.87)	0.029
Depression and sleep disorders (both diagnosed)	1.75 (1.17–2.60)	0.006	1.72 (1.16–2.55)	0.007	1.78 (1.20–2.65)	0.005
Diabetes mellitus	1.46 (1.07–1.99)	0.016	1.46 (1.08–1.99)	0.015	1.38 (1.02–1.88)	0.039
Age (effect per year)	1.03 (1.02–1.04)	<0.001	1.03 (1.02–1.04)	<0.001	1.03 (1.02–1.04)	<0.001

***adjusted for age, diabetes mellitus, obesity, lipid metabolism disorders, atrial hypertension, ischemic heart diseases, renal insufficiency, thyroid gland disorders, depression, sleep disorders, metastases in the period 4 months–5 years after the index date, and tamoxifen and aromatase inhibitor therapy.

^a Adjusted for age, diabetes mellitus, obesity, lipid metabolism disorders, atrial hypertension, ischemic heart diseases, renal insufficiency, thyroid gland disorders, depression, anxiety disorder, and sleep disorders.

^b Adjusted for age, diabetes mellitus, obesity, lipid metabolism disorders, atrial hypertension, ischemic heart diseases, renal insufficiency, thyroid gland disorders, depression, anxiety disorder, and sleep disorders, and metastases in the period 4 months–5 years after the index date.

anxiety disorder and breast cancer mortality. Furthermore, diabetes mellitus was significantly associated with breast cancer mortality (Table 2).

4. Discussion

With substantial mortality risk increases of 44% and 37%, the mental comorbidities of depression and sleep disorders investigated in this study are unexpectedly significant. Only a small number of studies to date have dealt with the influence of mental comorbidities on the survival of patients with BC. A study performed in 2017 demonstrated the association between depression and BC (Kostev et al., 2017). The authors observed that the suspected diagnosis of a breast tumor alone is sufficient to increase the risk of depression, anxiety, and adjustment disorders. In the study presented here, 21% of patients suffered from clinically manifest depression, which seems to highlight the relevance of this comorbidity. In a large study of 77,173 women with BC, Kanani et al. investigated survival rates under the influence of different mood disorders and reported that the overall survival of patients with depression was significantly worse (Kanani et al., 2016). Shortly thereafter, Liang et al. also showed, in a prospective cohort study with 3095 women, that existing depression leads to an increased rate of overall mortality among breast cancer patients (HR 1.35, 95% CI 1.02–1.78) (Liang et al., 2017). Our result highlights this association even more clearly with an increased mortality rate of 44%.

Furthermore, the association between sleep disorders and breast cancer has hardly been questioned until today. In 2018, however, Jacob et al. indicated that patients with sleep disorders have a significantly higher risk of breast cancer metastases and thus a worse prognosis (Jacob et al., 2018). Trudel-Fitzgerald et al. published a strong study about various sleeping habits and BC mortality (Trudel-Fitzgerald et al., 2017). They found that having ≥ 9 h sleep but experiencing regular sleep difficulties compared to 8 h sleep and no or rare sleep difficulties is associated with an increased all-cause and BC-specific mortality rate. Unfortunately, they did not include patients with stage IV tumors. Vaughn et al. shared a similar finding in their study (Vaughn et al., 2018). Although the options for interpretation are limited due to the small number of subjects included, they demonstrated an association between mild sleep disorders and increased mortality in premenopausal BC patients. In addition, they found more sleep disorders in subjects with estrogen- and progesterone-receptor-negative tumors, especially, than in those with estrogen- and progesterone-receptor-positive tumors. This suggests that sleep disorders are associated with more aggressive tumors and thus a worse prognosis. The biochemical link behind this is as yet unexplained. In particular, the role of melatonin should be evaluated. The disruption of the circadian rhythm as a result of sleep disorders can lead to a dysregulation of melatonin secretion. Melatonin has an anti-proliferative, antioxidant, and antineoplastic effect (Vaughn

et al., 2018). This hypothesis explains how sleep disorders influence tumor development and tumor growth. Further experimental studies are needed in this area. In general, more attention needs to be paid to the concomitant psychological disorders of breast cancer patients in order to counteract the high mortality rates of the women affected.

4.1. Study limitations

Our study is subject to some limitations. Diagnoses relied on ICD-10 codes only, while more information on the severity and the duration of these disorders may have allowed for more detailed statistical analyses. Various factors besides the aforementioned comorbidities, metastases and systemic therapies influence mortality. In this respect, we lacked data on menopausal status and tumor stage, although we were able to approximate the stage by taking metastases (corresponding to stages III and IV) into account. Furthermore, we did not have any data on the respective receptor status. We addressed this problem by adjusting for endocrine therapy, which allowed us to consider at least the hormone-receptor-positive breast carcinomas. It is also important to point out that we were not able to discuss the combinations of secondary diseases (like diabetes and depression). In addition, it must be considered that our study deals with all-cause mortality, and we had no information on the actual cause of death of the patients. The strengths of our study includes the large number of patients. Compared to other studies, we not only focused on cancer patients over 65 years of age in the study, but also extended the spectrum to include younger BC patients. We were able to create a strong basis for comparable diagnostics, which sets us apart from other studies using self-reporting. One particular strength of this study is the broad spectrum of comorbidities it included, ranging from common physical conditions to mental illnesses.

5. Conclusions

In summary, it became clear that many breast cancer patients suffer from depression or sleep disorders, both of which are significantly associated with an increased mortality rate.

5.1. Clinical implications

It is important to treat the patients affected holistically and to take psychological comorbidities seriously as factors influencing the survival of patients in order to counteract the considerable mortality rate of BC patients.

Research involving human participants and/or animals

This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.

Informed consent

N/A.

Author contributions

LB managed the literature searches, wrote the first draft of the manuscript, and corrected the manuscript. MK managed the literature searches and corrected the manuscript. KK contributed to the design of the study, performed the statistical analyses, and corrected the manuscript. All authors have contributed to and approved the final manuscript.

Funding

The authors have received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

References

- Bach, L., Kostev, K., Schiffmann, L., Kalder, M., 2020. Association between thyroid gland diseases and breast cancer: a case-control study. *Breast Canc. Res. Treat.* 182, 207–213. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05675-6>.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A., 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA A Cancer J. Clin.* 68, 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Chien, C.C., Han, M.M., Chiu, Y.H., Wang, J.J., Chu, C.C., Hung, C.Y., Sun, Y.M., Yeh, N. C., Ho, C.H., Lin, C.C., Kao, H.Y., Weng, S.F., 2017. Epidemiology of cancer in end-stage renal disease dialysis patients: a national cohort study in Taiwan. *J. Canc.* 8, 9–18. <https://doi.org/10.7150/jca.16550>.
- Clères, R., Rooney, R.M., Vilardell, M., Espinàs, J.A., Dyba, T., Borrás, J.M., 2018. Assessing predicted age-specific breast cancer mortality rates in 27 European countries by 2020. *Clin. Transl. Oncol.* 20, 313–321. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1718-y>.
- Hershman, D.L., Till, C., Shen, S., Wright, J.D., Ramsey, S.D., Barlow, W.E., Unger, J.M., 2018. Association of cardiovascular risk factors with cardiac events and survival outcomes among patients with breast cancer enrolled in SWOG clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 36, 2710–2717. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.4414>.
- Jacob, L., Scholten, P.C., Kostev, K., Kalder, M., 2018. Association between sleep disorders and the presence of breast cancer metastases in gynecological practices in Germany: a case-control study of 11,412 women. *Breast Canc. Res. Treat.* 171, 443–448. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4831-x>.
- Kanani, R., Davies, E.A., Hanchett, N., Jack, R.H., 2016. The association of mood disorders with breast cancer survival: an investigation of linked cancer registration and hospital admission data for South East England. *Psycho Oncol.* 25, 19–27. <https://doi.org/10.1002/pon.4037>.
- Kang, C., LeRoith, D., Gallagher, E.J., 2018. Diabetes, obesity, and breast cancer. *Endocrinology* 159, 3801–3812. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00574>.
- Kostev, K., Jacob, L., Kalder, M., 2017. Risk of depression, anxiety, and adjustment disorders in women with a suspected but unconfirmed diagnosis of breast or genital

- organ cancer in Germany. *Canc. Causes Contr.* 28, 1021–1026. <https://doi.org/10.1007/s10552-017-0948-1>.
- Liang, X., Margolis, K.L., Hendryx, M., Reeves, K., Wassertheil-Smoller, S., Weidlauf, J., Danhauer, S.C., Chlebowski, R.T., Caan, B., Qi, L., Lane, D., Lavasani, S., Luo, J., 2017. Effect of depression before breast cancer diagnosis on mortality among postmenopausal women. *Cancer* 123, 3107–3115. <https://doi.org/10.1002/cncr.30688>.
- Luo, J., Virnig, B., Hendryx, M., Wen, S., Chlebowski, R., Chen, C., Rohan, T., Tinker, L., Wactawski-Wende, J., Lessin, L., Margolis, K., 2014. Diabetes, diabetes treatment and breast cancer prognosis. *Breast Canc. Res. Treat.* 148, 153–162. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3146-9>.
- Ogdie, A., Langan, S.M., Parkinson, J., Dattani, H., Kostev, K., Gelfand, J.M., 2012. Medical Record Databases, fifth ed. *Pharmacoepidemiology*, pp. 224–243. <https://doi.org/10.1002/9781119959946.ch15>.
- Peairs, K.S., Barone, B.B., Snyder, C.F., Yeh, H.C., Stein, K.B., Derr, R.L., Brancati, F.L., Wolff, A.C., 2011. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 29, 40–46. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.3011>.
- Pontes, L. de B., Antunes, Y.P.P.V., Bugano, D.D.G., Karnakis, T., Giglio, A. del, Kaliks, R. A., 2014. Prevalence of renal insufficiency in elderly cancer patients in a tertiary cancer center. Einstein (São Paulo, Brazil) 12, 300–303. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082014A03003>.
- Protani, M., Coory, M., Martin, J.H., 2010. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Canc. Res. Treat.* 123, 627–635. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-0990-0>.
- Schmidt, N., Jacob, L., Coleman, R., Kostev, K., Hadji, P., 2016. The impact of treatment compliance on fracture risk in women with breast cancer treated with aromatase inhibitors in the United Kingdom. *Breast Canc. Res. Treat.* 155, 151–157. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3661-3>.
- Simon, M.S., Beebe-Dimmer, J.L., Hastert, T.A., Manson, J.A.E., Cespedes Feliciano, E. M., Neuhauser, M.L., Ho, G.Y.F., Freudenheim, J.L., Strickler, H., Ruterbusch, J., Barac, A., Chlebowski, R., Caan, B., 2018. Cardiometabolic risk factors and survival after breast cancer in the Women's Health Initiative. *Cancer* 124, 1798–1807. <https://doi.org/10.1002/cncr.31230>.
- Trudel-Fitzgerald, C., Zhou, E.S., Poole, E.M., Zhang, X., Michels, K.B., Eliassen, A.H., Chen, W.Y., Holmes, M.D., Tworoger, S.S., Schernhammer, E.S., 2017. Sleep and survival among women with breast cancer: 30 years of follow-up within the Nurses' Health Study. *Br. J. Canc.* 116, 1239–1246. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.85>.
- Tseng, F.Y., Lin, W.Y., Li, C.I., Li, T.C., Lin, C.C., Huang, K.C., 2015. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for cancer mortality in adult taiwanese-A 10 years population-based cohort. *PLoS One* 10, 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122955>.
- Vaughn, C.B., Freudenheim, J.L., Nie, J., Sucheston-Campbell, L., Wactawski-Wende, J., Marian, C., Shields, P.G., Kallakury, B.V., Trevisan, M., Ochs-Balcom, H.M., 2018. Sleep and breast cancer in the western New York exposures and breast cancer (WEB) study. *J. Clin. Sleep Med.* 14, 81–86. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6886>.
- Wöckel, A., Albert, U.S., Janni, W., Scharl, A., Kreienberg, R., Stüber, T., 2018. Clinical practice guideline the screening, diagnosis, treatment, and follow-up of breast cancer. *Deutsches Arzteblatt International* 115, 316–323. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0316>.
- Wu, A.H., Kurian, A.W., Kwan, M.L., John, E.M., Lu, Y., Keegan, T.H.M., Gomez, S.L., Cheng, I., Shariff-Marco, S., Caan, B.J., Lee, V.S., Sullivan-Halley, J., Tseng, C.C., Bernstein, L., Spoto, R., Vigen, C., 2015. Diabetes and other comorbidities in breast cancer survival by race/ethnicity: the California breast cancer survivorship consortium (CBCSC). *Canc. Epidemiol. Biomarkers Prev.* 24, 361–368. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1140>.
- Yerushalmi, R., Dong, B., Chapman, J.W., Goss, P.E., Pollak, M.N., Burnell, M.J., Levine, M.N., Bramwell, V.H.C., Pritchard, K.I., Whelan, T.J., Ingle, J.N., Shepherd, L.E., Parulekar, W.R., Han, L., Ding, K., Gelmon, K.A., 2017. Impact of baseline BMI and weight change in CCTG adjuvant breast cancer trials. *Ann. Oncol.* 28, 1560–1568. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx152>.
- Zhao, X.B., Ren, G.S., 2016. Diabetes mellitus and prognosis in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)* 95, e5602. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005602>.