

# Risikobasiertes Brustkrebs- Screening in Österreich

---



Systematische Analyse der Vorhersagemodelle  
zur Erfassung des individuellen Brustkrebsrisikos,  
deren Nutzen und Anwendbarkeit im  
Brustkrebs-Screening-Programm





**HTA Austria**

Austrian Institute for  
Health Technology Assessment  
GmbH

# Risikobasiertes Brustkrebs- Screening in Österreich

---

Systematische Analyse der Vorhersagemodelle  
zur Erfassung des individuellen Brustkrebsrisikos,  
deren Nutzen und Anwendbarkeit im  
Brustkrebs-Screening-Programm

## Projektteam

Projektleitung: DDr. Irmgard Fruehwirth MPH

Projektbearbeitung: DDr. Irmgard Fruehwirth MPH, Sarah Wolf MSc.

## Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA(Hons), MA

Handsuche: DDr. Irmgard Fruehwirth MPH

Externe Begutachtung: Dr. Markus Follmann MPH MSc

Interne Begutachtung: Dr. rer. soc. oec. Ingrid Zechmeister-Koss MA

Einbindung von Stakeholdern: Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG):  
Primaria Priv. Doz. Dr. med. Gunda Pristauz-Telsnigg, Primaria Dr. med. Birgit Volgger,  
Prof. Dr. Christian Marth  
Bundesfachgruppe Radiologie der österreichischen Ärztekammer (BURA):  
Primarius Dr. med. Rudolf Knapp  
Österreichische Gesellschaft für Allgemeinmedizin (ÖGAM): Dr. med. Christoph Fischer

**Korrespondenz:** Ingrid Zechmeister-Koss; email: [ingrid.zechmeister@aihta.at](mailto:ingrid.zechmeister@aihta.at)

**Titelbild:** © forestgraphic – stock.adobe.com

## Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Frühwirth, I.; Wolf S. Risikobasiertes Brustkrebs-Screening in Österreich: Systematische Analyse der Vorhersagemodelle zur Erfassung des individuellen Brustkrebsrisikos, deren Nutzen und Anwendbarkeit im Brustkrebs-Screening Programm. AIHTA Projektbericht Nr.: 135; 2022. Wien: HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH.

## Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) bestehen.

## Disclaimer

The external reviewers did not co-author the scientific report and do not necessarily all agree with its content. Only the AIHTA is responsible for errors or omissions that could persist. The final version and the policy recommendations are under the full responsibility of the AIHTA.

## IMPRESSUM

### Medieninhaber und Herausgeber:

HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH

Garnisongasse 7/Top20 | 1090 Wien – Österreich

<https://www.aihta.at/>

### Für den Inhalt verantwortlich:

Priv.-Doz. Dr. phil. Claudia Wild, Geschäftsführung

Die **AIHTA Projektberichte** erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Austrian Institute for Health Technology Assessment.

Die **AIHTA Projektberichte** erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über den Dokumentenserver „[http://eprints.aihta.at/view/types/hta\\_report.html](http://eprints.aihta.at/view/types/hta_report.html)“, der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

AIHTA Projektbericht Nr.: 145

ISSN 1993-0488

ISSN online 1993-0496

© 2022 AIHTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Zusammenfassung .....	9
Summary.....	16
1 Hintergrund .....	23
1.1 Brustkrebshäufigkeit.....	23
1.2 Brustkrebs-Screening .....	23
1.3 Risikofaktoren für Brustkrebs .....	24
1.4 Vorhersagemodelle .....	27
1.4.1 Arten von Vorhersagemodellen.....	27
1.4.2 Maßzahlen zur Bewertung von Risikovorhersagemodellen.....	28
1.5 Risikokategorien.....	29
1.6 Risikobasiertes Screening.....	30
2 Projektziele und Forschungsfragen .....	33
2.1 Projektziele .....	33
2.2 Forschungsfragen .....	33
3 Methoden.....	35
3.1 PICOs .....	35
3.2 Literatursuche & -auswahl.....	36
3.3 Datenextraktion und -synthese .....	37
3.4 Länderbefragung .....	38
3.5 Qualitätssicherung .....	38
4 Ergebnisse.....	39
4.1 Risikomodelle .....	39
4.1.1 Empirische Risikomodelle .....	39
4.1.2 Genetische Risikomodelle .....	44
4.1.3 Weitere Modelle.....	49
4.1.4 Vergleich der Risikovorhersage durch Risikorechner .....	49
4.1.5 Laufende und abgeschlossene Forschung zu Vorhersagemodellen .....	50
4.2 Prognostische Qualität der Risikomodelle .....	52
4.2.1 Identifizierte Literatur.....	52
4.2.2 Überblick der systematischen Reviews.....	52
4.2.3 Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten.....	55
4.3 Nutzen-Schadens-Verhältnis eines risikobasierten Brustkrebs-Screenings .....	59
4.3.1 Identifizierte Literatur.....	59
4.3.2 Laufende kontrollierte Studien .....	60
4.3.3 Gesundheitsökonomische Evaluationen auf Basis mathematischer Modelle.....	62
4.4 Relevante Implementierungsaspekte.....	63
4.4.1 Identifizierte Literatur.....	63
4.4.2 Implementierungsvoraussetzungen und mögliche Hürden.....	64
4.5 Ländererfahrungen.....	70
5 Diskussion .....	71
6 Fazit.....	77
7 Literatur.....	79

Anhang .....	99
Extraktionstabellen zur prognostischen Qualität der Risikovorhersagemodelle .....	99
Systematische Übersichtsarbeiten zu Vorhersagemodellen .....	99
Qualitätsbewertung der systematischen Reviews .....	103
Validierungsstudien der Vorhersagemodelle .....	105
Extraktionstabellen zum Nutzen-Schaden-Verhältnis eines risikobasierten Brustkrebs-Screenings .....	121
Laufende klinische Studien.....	121
Gesundheitsökonomische Studien .....	124
Suchstrategien.....	127
Systematische Suche zu Forschungsfrage 1 & 3 .....	127
Systematische Suche zu Forschungsfrage 2 .....	130

### Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Risikostratifizierung.....	31
Abbildung 4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) für prognostische Qualität.....	52
Abbildung 4-2: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) für Nutzen-Schaden-Verhältnis.....	59
Abbildung 4-3: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) für Implementierungsaspekte.....	64

### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Definitionen eines hohen Brustkrebsrisikos .....	25
Tabelle 1-2: Prozentuelle Altersverteilung von Brustkrebs in Österreich 2019 .....	25
Tabelle 1-3: Verwandtschaftsgrade .....	26
Tabelle 3-1: PICO 1 zu Forschungsfragen 1 und 3 .....	35
Tabelle 3-2: PICO 2 zu Forschungsfrage 2 .....	35
Tabelle 3-3: Ein- und Ausschlusskriterien für alle drei untersuchten Forschungsfragen.....	37
Tabelle 4-1: Übersicht zu empirischen Vorhersagemodellen.....	42
Tabelle 4-2: Übersicht zu genetischen Vorhersagemodellen.....	47
Tabelle 4-3: Übersicht zur prognostischen Qualität empirischer und genetischer Modelle .....	57
Tabelle 4-4: Übersicht zur prognostischen Qualität der originären Modelle .....	58
Tabelle A-1: Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten .....	99
Tabelle A-2: Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten (Fortsetzung) .....	101
Tabelle A-3: Qualitätsbewertung der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten .....	103
Tabelle A-4: Qualitätsbewertung der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten (Fortsetzung) ...	104
Tabelle A-5: Das originale und aktualisierte Gail Modelle .....	105
Tabelle A-6: Das originale und aktualisierte BCSC-Modell.....	113
Tabelle A-7: Das originale und aktualisierte Rosner und Colditz-Modell .....	114
Tabelle A-8: Das originale und modifizierte IBIS (Tyrer-Cuzick)-Modelle .....	115
Tabelle A-9: Das BOADICEA-Modell.....	117
Tabelle A-10: Das BRCAPRO™-Modell .....	117
Tabelle A-11: Originäre Modelle .....	118
Tabelle A-12: Charakteristika der laufenden WISDOM-Studie.....	121
Tabelle A-13: Charakteristika der laufenden MyPeBS-Studie .....	122
Tabelle A-14: Charakteristika der laufenden BC-Predict-Studie .....	123
Tabelle A-15: Gesundheitsökonomische Studien zu risikobasierten Brustkrebs-Screening Strategien.....	124

## Abkürzungsverzeichnis

AH	atypischen Hyperplasie
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality USA
AIHTA	Austrian Institute for Health Technology Assessment
AQuAS	Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya Spain
AUC	area under the curve
BC	breast cancer
B-Cast	Breast Cancer Stratification
BCRAT	Breast Cancer Risk Assessment Tool
BCSC	Breast Cancer Surveillance Consortium
BKEP	Brustkrebs-Früherkennungsprogramm
BOADICEA	Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm
BRCAT	Breast Cancer Risk Assessment Tool
BRIDGES	Breast Cancer Risk after Diagnostic Gene Sequencing
BURA	Bundesfachgruppe Radiologie der österreichischen Ärztekammer
bzw.	beziehungsweise
CI	confidence intervals
CRD	Centre for Review and Dissemination database
d. h.	das heißt
DCIS	duktales Karzinoms in situ
DM	digital mammography
E/O ratio	expected/observed ratio
ER	estrogen receptor (Östrogenrezeptor)
EU	Europäische Union
EUdraCT	EU Clinical Trials Register
FBM	film-based mammography
FDA	Food and Drug Administration
FORECEE	Female Cancer Prediction Using Cervical Omics to Individualise Screening and Prevention
GWAS	genomweite Assoziationsstudien
HER2	human epidermal growth factor receptor
HL-Test	Hosmer-Lemeshow-Test
HRT	Hormonersatztherapie
IBIS	International Breast Cancer Intervention Study
iCARE	Individualized Coherent Absolute Risk Estimators
ICER	incremental cost-effectiveness threshold
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INESSS	Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KARMA	Karolinska Mammography Project for Risk Prediction of Breast Cancer
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
LCIS	lobuläres in situ Karzinom
LYG	life-years gained

MA.....	Metaanalyse
MaHTAS.....	Malaysian Health Technology Agency
MyPeBS .....	My Personal Breast Screening Studie
n.r. ....	not reported
NCCN .....	National Comprehensive Cancer Network
NCI.....	National Cancer Institute
NHS.....	National Health Service
NHSBSP .....	National Health Service Breast Screening Programme
NICE .....	National Institutes for Health and Care Excellence
NIH-AARP .....	National Institutes of Health Diet and Health Study
ÖGAM.....	Österreichische Gesellschaft für Allgemeinmedizin
ÖGGG .....	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
PD%.....	area percent density
PICO .....	Population-Intervention-Comparison-Outcome
PLCO .....	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
PRISMA.....	Personalised Risk-Based Mammography Screening
PROCAS .....	Predicting the Risk of Cancer at Screening
PRS.....	polygene Risikoscores
QALY .....	quality-adjusted life year
RCT.....	randomised controlled trial
RoB.....	risk of bias
ROC .....	receiver operating characteristic curve
RR .....	relative risk
SEER.....	Surveillance, Epidemiology, and End Results database
SERM.....	selektive Estrogenrezeptormodulatoren
SNP .....	single nucleotide polymorphism (Einzelnukleotid-Polymorphismus)
SR .....	systematic reviews
TSA .....	Trial Sequential Analysis
UK.....	Vereinigtes Königreich
USA .....	Vereinigte Staaten von Amerika
v. a. ....	vor allem
VD%.....	volume percent density
WHO-ICTRP .....	International Clinical Trials Registry Platform
WISDOM.....	Women Informed to Screen Depending On Measures of risk
WTP .....	willingness-to-pay
yrs .....	years
ZonMv.....	Organisation for Health Research and Development the Netherlands



# Zusammenfassung

## Hintergrund

2018 gab es weltweit zirka zwei Millionen neue Brustkrebsfälle. Brustkrebs ist global gesehen die häufigste Krebsart unter Frauen. In Österreich wurden im Jahr 2019 5.682 Neuerkrankungen und 1.643 Todesfälle verzeichnet.

Es gibt verschiedene Arten von Brustkrebs, deren Ursachen, Therapien und Prognosen ebenfalls sehr unterschiedlich sind. Screening-Programme haben das Ziel, Krebsdiagnosen früher stellen zu können und in Folge chirurgische Therapien wie eine Mastektomie (Entfernung der gesamten Brust) bzw. Brustkrebstodesfälle zu reduzieren. Je nach Land können sich das Screening-Einstiegsalter – in welchem Alter die Frauen z. B. zur Mammographie (Röntgenuntersuchung der Brust) eingeladen werden – und das Screening-Intervall unterscheiden. In Österreich werden Frauen zwischen 45 und 69 Jahren im Rahmen eines nationalen Brustkrebs-Früherkennungsprogramms alle zwei Jahre zu einer Mammographie eingeladen. Eine Mammographie kann neben falsch-negativen Ergebnissen auch falsch-positive Brustkrebs-Verdachtsfälle erbringen, die in unnötigen Diagnostikverfahren, etwa Gewebeentnahmen (Biopsien) und Therapien resultieren können und belastend für die Patientinnen sind. Bei einer Anpassung der nationalen Screening-Strategie ist demnach das Nutzen-Schaden-Verhältnis für die Frauen zu berücksichtigen.

In den meisten Ländern werden Frauen basierend auf ihrem Alter zum Brustkrebs-Screening-Programm eingeladen, da das Alter der wichtigste Risikofaktor für Brustkrebs ist. Andere wichtige Faktoren, die das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, erhöhen können, sind z. B. die Brustdichte, Krebserkrankungen in der Familie und hormonelle oder genetische Faktoren. Mutationen der Gene BRCA 1 oder 2 werden besonders in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs gebracht.

Im Gegensatz zum altersbasierten Screening werden beim risikobasierten Screening mehrere Risikofaktoren berücksichtigt. Dabei wird mit Hilfe von sogenannten Risikovorhersagemodellen die Wahrscheinlichkeit geschätzt, welche Frau zukünftig Brustkrebs entwickeln wird. Je nach Risiko wird die darauffolgende Screening-Strategie festgelegt. Das betrifft beispielsweise die Häufigkeit der Mammographie. In das risikobasierte Screening werden große Hoffnungen gesetzt. Die Erwartung ist, dass Brustkrebs zumindest gleich gut oder besser früher entdeckt wird und die Nachteile des herkömmlichen Screenings reduziert werden, etwa durch seltenere Mammographien bei Frauen mit geringem Brustkrebsrisiko oder häufigere Mammographien und andere diagnostische Möglichkeiten bei erhöhtem Risiko.

## Projektziel und Forschungsfragen

Ziel des vorliegenden Berichts war es, die Qualität der Risikoprognoze von identifizierten Risikovorhersagemodellen und deren Wirksamkeit in einem risikobasierten Screening-Programm zu untersuchen. Bezüglich der Wirksamkeit wird beispielsweise untersucht, ob die Brustkrebs-Todesfälle durch das risikobasierte Screening im Vergleich zum altersbasierten Screening reduziert werden können. Darüber hinaus wurden organisatorische Voraussetzungen für die Einführung eines risikobasierten Screening-Programms zusammengefasst. Aus diesen Forschungszielen konnten insgesamt vier Forschungsfragen abgeleitet werden:

**Brustkrebs häufigste  
Krebserkrankung bei  
Frauen**

**Screening-Programme  
unterscheiden sich  
zwischen Ländern**

**In Österreich:  
2-jährliche Mammographie  
für Frauen zwischen  
45-69 Jahren**

**Nutzen-Schaden-Verhältnis  
muss bei einer  
Umstrukturierung der  
Screening-Strategie  
berücksichtigt werden**

**Standard:  
altersbasiertes Screening**

**große Hoffnungen  
in risikobasiertes  
Brustkrebs-Screening**

**bei risikobasierten  
Screening werden mehrere  
Faktoren berücksichtigt**

**Projektziel:  
Untersuchung  
der prognostischen  
Qualität der  
Risikovorhersagemodelle,  
deren Nutzen-Schaden &  
Implementierungsaspekte**

**insgesamt  
4 Forschungsfragen dazu**

1. Welche Vorhersagemodelle eignen sich zur Erfassung des individuellen Brustkrebsrisikos im Rahmen eines Screening-Programms, wie unterscheiden sie sich hinsichtlich der prognostischen Genauigkeit, der Nutzen-Schaden-Bilanz und den Anwendungsmerkmalen?
2. Führt ein Risikoassessment – das Abfragen mehrerer Risikofaktoren – im Rahmen eines Brustkrebs-Screenings zu einem besseren Nutzen-Schaden-Verhältnis als der herkömmliche altersbasierte Screening-Ansatz?
3. Welche offenen Fragen insbesondere die Implementierung betreffend und allfällige Bedarfe für weiterführende Datenanalysen ergeben sich aus der Analyse?
4. Liegen Erfahrungen zum Einsatz von Risikovorhersagemodellen in einem Screening-Setting aus anderen Ländern vor?

**Methode**

**Risikovorhersagemodelle:  
systematische  
Literatursuche**

**nur systematische  
Übersichtsarbeiten  
inkludiert**

**Nutzen-Schaden:  
2. systematische  
Literatursuche,  
nur abgeschlossene  
randomisierte  
Kontrollstudien  
berücksichtigt**

**Implementierungsaspekte:  
1. systematische  
Literatursuche &  
Internetrecherchen**

**Länderbefragung:  
Kontaktaufnahme mit  
INAHTA-Netzwerk**

Unter Berücksichtigung der Patientinnen-Population, der Intervention, der Kontrollintervention und der Studienoutcomes – des sogenannten PICO-Schemas – wurden die Forschungsfragen präzisiert und die Literatur ausgewählt. Für die Beantwortung der ersten Forschungsfrage wurde eine systematische Suche durchgeführt und nur systematische Übersichtsarbeiten eingeschlossen. Die Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten wurde mithilfe eines online verfügbaren Fragebogens, das AMSTAR-Tool, bewertet und die Ergebnisse der Übersichtsarbeiten schriftlich zusammengefasst.

Für die Beantwortung der zweiten Forschungsfrage wurde eine zweite systematische Literatursuche durchgeführt. Zusätzlich wurden die Literaturlisten von identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen durchsucht und eine Suche nach laufenden Studien gemacht. Für die zweite Forschungsfrage wurden nur abgeschlossene randomisierte Kontrollstudien berücksichtigt.

Für die Beantwortung der dritten Forschungsfrage wurden relevante Quellen aus der ersten systematischen Literatursuche, sowie aus Internetrecherchen herangezogen. Bei der Auswahl der Literatur gab es keine Einschränkungen hinsichtlich des Studiendesigns. Zu den aus der ausgewählten Literatur induktiv identifizierten Themen wurden die berichteten Aspekte und empirischen Daten narrativ zusammengefasst.

Zur Beantwortung der vierten Forschungsfrage wurde das „International Network of Agencies for Health Technology Assessment“ (INAHTA) bezüglich länderspezifischen Überlegungen und Forschungsarbeiten zum risikobasierten Brustkrebs-Screening kontaktiert.

**Ergebnisse**

Welche Risikovorhersagemodelle gibt es?

**empirische & genetische  
Risikovorhersagemodelle**

Generell kann zwischen **empirischen** und **genetischen** Risikovorhersagemodellen unterschieden werden. Während empirische Modelle auf den Auswertungen epidemiologischer Studien (Untersuchungen an größeren Bevölkerungsgruppen, die systematisch im Hinblick auf eine Erkrankung beobachtet werden) basieren, werden bei den genetischen Modellen die Auswertungen von Familienstudien und Stammbaumanalysen herangezogen. Beispielsweise wird erhoben, bei welchen Verwandten unterschiedlichen Grades in welchem Alter Brustkrebs aufgetreten ist.

Folgende empirische Modelle wurden identifiziert:

- **Gail** (Breast Cancer Risk Assessment Tool [BCRAT])
- **Breast Cancer Surveillance Consortium** (BCSC)/Tice
- **Rosner-Colditz**

Diese und davon abgeleitete Modellversionen berücksichtigen verschiedenste Risikofaktoren. Lediglich die beiden Risikofaktoren Alter und familiäre Brustkrebsvorgeschichte werden in allen Modellen berücksichtigt. Andere Risikofaktoren, wie die Brustdichte werden nur im BCSC-Modell inkludiert. Sofern das geeignete Alter für die Anwendung des Modells spezifiziert wurde, eignet sich keines davon für Frauen <35 oder >75 Jahre, da sie nur für Frauen von 36-74 Jahren validiert wurden. Für zwei Modelle (Gail/BCRAT und BCSC/Tice) gibt es freizugängliche webbasierte Risikorechner in englischer Sprache, die nach Eingabe der abgefragten Risikofaktoren das Fünfjahres- (beide Modelle), Zehnjahres- (BCSC/Tice) bzw. Lebenszeit-Brustkrebsrisiko (Gail/BCRAT: bis zum 90. Lebensjahr) berechnen.

**3 empirische Modelle & dazugehörige Modellversionen:**

**Alter & familiäre Brustkrebsvorgeschichte in allen Modellen inkludiert**

**webbasierte Risikorechner für 2 Modelle in Englisch verfügbar**

Folgende genetische Modelle wurden identifiziert:

- **Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm** (BOADICEA)
- **International Breast Cancer Intervention Study** (IBIS/Tyrer-Cuzick)
- **BRACAPRO™**
- **Claus**

**4 genetische Modelle & davon abgeleitete Modellversionen**

**Alter & familiäre Brustkrebsvorgeschichte in allen Modellen inkludiert**

**webbasierter Risikorechner für 2 Modelle in Englisch verfügbar**

**Risikorechner des BOADICEA-Modells auch in Deutsch verfügbar, jedoch Lizenz für kommerzielle Nutzung notwendig**

In zwei der vier genetischen Modelle und den abgeleiteten Modellversionen werden neben genetischen auch empirische Faktoren berücksichtigt. Das Alter der Frauen und die Brustkrebsvorgeschichten der Verwandten werden dabei in allen Modell(-versionen) für die Risikovorhersage herangezogen. In zwei Modellen (BOADICEA ab Version 6 und IBIS/Tyrer-Cuzick) werden zusätzlich die Brustdichte, der Body-Mass-Index, hormonelle Faktoren, wie das Alter bei der ersten Menstruation oder die Einnahme einer hormonellen Verhütung, und Reproduktionsfaktoren, z. B. das Alter bei der ersten Lebendgeburt, miteinberechnet. Für zwei Modelle gibt es einen webbasierten Risikorechner in englischer Sprache (Registrierung notwendig), der das Zehnjahres- und Restlebenszeit-Brustkrebsrisiko bis 80 (BOADICEA) und 85 Jahren (IBIS/Tyrer-Cuzick) berechnet. Der Risikorechner des BOADICEA-Modells errechnet zusätzlich das Fünfjahres-Brustkrebsrisiko und ist auch in deutscher Sprache verfügbar, allerdings ist dieser Rechner nicht zur Unterstützung klinischer oder diagnostischer Entscheidungen lizenziert. Eine kommerzielle Verwendung der Risikorechner erfordert eine Lizenz.

Neben den genannten empirischen und genetischen Modellen gibt es sogenannte originäre Modelle, die nicht auf den bekannten Risikovorhersagemodellen basieren, sondern eigene Algorithmen und eine Vielzahl unterschiedlicher Risikofaktoren verwenden. Dazu gehört z. B. das Barlow-Modell (empirisches Modell).

**weitere originäre Modelle, z. B. Barlow-Modell**

### Wie genau sagen die Modelle das Brustkrebsrisiko vorher?

**alle identifizierten Modelle:  
eingeschränkte Fähigkeit  
das individuelle  
Brustkrebsrisiko  
vorherzusagen  
(AUC-Werte <0,70)**

**mit Ausnahme eines  
Modells für ER-positiven,  
HER-2-negativen  
Brustkrebs**

In Bezug auf die Genauigkeit der individuellen Risikoeinschätzung der Vorhersagemodelle ergaben die Studien unabhängig vom Modell eine eingeschränkte Fähigkeit das individuelle Brustkrebsrisiko vorherzusagen. Dabei wurde in den Studien die Qualität der individuellen Risikovorhersage mittels der statistischen Messeinheit „Area under the curve“ (AUC) erhoben. Diese misst die Unterscheidungsgenauigkeit, die angibt, wie treffsicher ein Modell zwischen Frauen unterscheiden kann, die an Brustkrebs erkranken werden, und solchen, bei denen dies nicht der Fall ist. Ein AUC-Wert von 0,50 entspricht dabei einer Unterscheidungsgenauigkeit, die nicht besser ist als ein Münzwurf, während ein AUC-Wert ab 0,70 einer realistischen und guten Unterscheidungsgenauigkeit entspricht. Von den identifizierten Modellen erreichte lediglich ein Modell eine gute Unterscheidungsgenauigkeit (AUC >0,70). Dieses Modell berechnet jedoch nur das Risiko für eine ganz bestimmte Art von Brustkrebs (solchen mit Hormonrezeptorstatus „ER-positiv, HER-2-negativ“), während alle andere Modelle das Brustkrebsrisiko unabhängig vom Hormonrezeptorstatus vorhersagen.

**BCSC-, Rosner-Colditz &  
IBIS-Modell können  
Brustkrebsrisiko auf  
Bevölkerungsebene gut  
vorhersagen  
(E/O Ratio um 1)**

Hinsichtlich der Qualität der Risikovorhersage auf Bevölkerungsebene ergaben die Studien, dass lediglich das BCSC-Modell (empirisch), das Rosner-Colditz Modell (empirisch) und das IBIS-Modell (genetisch) in den untersuchten Populationen eine gute Brustkrebsrisikovorhersage auf Bevölkerungsebene aufweisen. Ermittelt wurde dies mit der „expected/observed (E/O)-Ratio“, welche die Genauigkeit der Brustkrebsrisiko-Vorhersage auf Bevölkerungsebene misst. Eine E/O-Ratio von 1 entspricht dabei einer exakten Vorhersage, bei <1 wird das Risiko unterschätzt und bei >1 überschätzt. Die Studien berichteten insgesamt eine große Bandbreite der E/O Ratios (0,48-3,78).

**Ergebnisse zur  
prognostischen Qualität der  
30 identifizierten Modelle  
aus 107 Studien  
(2011-2020)**

Zu diesen Ergebnissen kamen insgesamt 107 Studien, die zwischen 2011 und 2019 publiziert wurden und in acht systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossen wurden. Die Studien untersuchten die prognostische Qualität von insgesamt 30 Risikovorhersagemodellen zu Brustkrebs. Der Großteil der Studien waren Beobachtungsstudien, die die bestehenden Modelle für unterschiedliche Populationen und unter Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren untersuchten bzw. Studien zu neuen, originären Modellen.

### Welchen Nutzen und Schaden bringt ein risikobasiertes Brustkrebs-Screening für die Frauen mit sich?

**bis dato:  
keine randomisierten  
Kontrollstudien zum  
Nutzen-Schaden-Verhältnis  
abgeschlossen**

**Ergebnisse der  
MyPeBS-Studie sind  
2026 zu erwarten**

Zum Zeitpunkt der Berichtsverfassung gab es keine abgeschlossenen und publizierten randomisierten Kontrollstudien, die das Nutzen-Schaden-Verhältnis eines risikobasierten Brustkrebs-Screenings untersuchten. Aktuell laufen jedoch zwei randomisierte und eine nicht-randomisierte Kontrollstudie, die risikobasiertes Brustkrebs-Screening mit altersbasiertem Screening vergleichen. Insbesondere die Ergebnisse der europäischen MyPeBS-Studie werden für den österreichischen Kontext relevant sein. In der Studie werden die aktuellen Screening-Strategien verschiedener Länder mit einem risikobasierten Screening-Ansatz bei Frauen zwischen 40 und 70 Jahren verglichen. Die Studienergebnisse sind 2026 zu erwarten.

### Welche Vorbereitungen müssen vor der Einführung eines risikobasierten Brustkrebs-Screenings getroffen werden?

Jedes risikobasierte Screening beginnt mit einem Risikoassessment. Um dieses durchführen zu können, muss vorab definiert werden, welche und wie viele Risikofaktoren in welchem Umfang abgefragt werden sollen. Wird beispielsweise die Brustdicke als Risikofaktor berücksichtigt, sollte eine standardisierte Methode zur Messung der Brustdicke definiert werden. Ebenso muss vorab entschieden werden, wer das Assessment durchführt, z. B. der Arzt/die Ärztin, speziell geschultes Pflegepersonal oder die Frau selbst (z. B. Fragebogen) und welches Vorhersagemodell verwendet werden soll. Dabei ist es wichtig, zu berücksichtigen, dass nicht jedes Modell für jede Population geeignet ist. Viele der untersuchten Modelle sind nur für bestimmte Altersgruppen oder Bevölkerungsgruppen validiert.

Anhand des Risikoassessments errechnet das verwendete Modell einen Risikoscore (Wahrscheinlichkeit in einem vorgegebenen Zeitraum Brustkrebs zu bekommen). Der Risikoscore alleine hat jedoch keinen Nutzen für die Frauen. Es müssen Grenzwerte festgelegt werden, ab welchem Fünf-, Zehn- oder Lebenszeitrisko eine Frau in eine Hoch-, Mittel-, oder Niedrigrisikogruppe fällt. Zu klären ist auch, wer das Risikoergebnis und die daraus resultierenden Screening-Empfehlungen in welcher Form an die Frauen kommuniziert. Beispielsweise könnten Frauen mit einem hohen Brustkrebsrisiko ein persönliches Gespräch angeboten werden, während Frauen mit einem niedrigen Risiko das Ergebnis per Brief bekommen.

#### *Notwendige Ressourcen*

Die Einführung eines risikobasierten Screenings benötigt zusätzliche Ressourcen. Für das medizinische Fachpersonal wären z. B. Schulungen zu Risikoberechnungen und Trainings in Risikokommunikation notwendig, da individualisierte risikobasierte Empfehlungen komplex sind.

Um die Akzeptanz einer neuen risikobasierten Screening-Strategie zu fördern, wären z. B. auch Medienkampagnen notwendig. Den Frauen müsste der genaue Ablauf des Screenings, sowie der Nutzen aber auch mögliche Schäden (z. B. unnötige Interventionen aufgrund falscher Zuordnung in eine Risikogruppe) kommuniziert werden.

Zudem gehen Änderungen eines Screening-Programms immer auch mit Umgestaltungen im gesamten Gesundheitssystems einher, bei der alle beteiligten Akteur\*innen (z. B. Frauen, Hausarzt\*innen, Gynäkolog\*innen, Radiolog\*innen, Pflegepersonal, Entscheidungsträger, etc.) miteinbezogen werden sollten.

### Wurde in anderen Ländern eine risikobasierte Screening-Strategie bereits eingesetzt?

Die Anfrage an das INAHTA-Netzwerk ergab, dass in keinem der Länder, die antworteten, darunter Deutschland, Belgien, Niederlande, Spanien, Frankreich, USA, Kanada (Provinz Quebec) und Malaysien, eine risikobasierte Screening-Strategie umgesetzt wurde. In den Niederlanden, Spanien und USA wird aktuell geforscht, ob die nationalen Screening-Strategien an ein risikobasiertes Screening angepasst werden sollen. In Belgien und Malaysien gibt es bereits fertige Forschungsarbeiten dazu, die keine Empfehlungen für ein nationales risikobasiertes Screening-Programm aussprachen, da die Fähigkeit der Modelle das individuelle Brustkrebsrisiko der Frauen vorherzusagen, eingeschränkt ist.

#### **Implementierungsaspekte:**

**Definition der abzufragenden Risikofaktoren**

**Klärung wer Risikoassessment mit welchem Modell durchführt**

**Risikoergebnis alleine hat keinen Nutzen für die Frauen, erst die darauf basierenden Screening-Empfehlungen**

**notwendige Ressourcen für Schulungen & Trainings des Personals**

**für Informationskampagnen**

**für die Umgestaltung des Gesundheitssystems generell**

**risikobasierte Brustkrebs-Screening-Strategie in keinem der antwortenden Ländern implementiert**

**Forschungsprojekte laufen dazu in den Niederlanden, Spanien & USA**

## Diskussion

**identifizierte  
Übersichtsarbeiten können  
keine Aussage treffen,  
inwieweit die  
Risikovorhersagemodelle  
für ein nationales  
Brustkrebs-Screening  
geeignet sind**

Die in den systematischen Übersichtsarbeiten identifizierten Validierungsstudien untersuchen die Güte von Modellen, können aber keine Aussage treffen, inwieweit sich die Risikovorhersagemodelle für ein nationales Brustkrebs-Screening eignen, da viele der Modelle für ein anderes, z. B. für ein klinisches Setting, entwickelt wurden. Bei der Auswahl eines Vorhersagemodells für die Verwendung in einem nationalen Screening-Programm ist es daher wichtig, dass das Setting, für das das Modell validiert wurde, und das Einsatzgebiet für seine Verwendung bekannt sind.

**eine standardisierte  
Messung der Brustdichte  
ist eine Voraussetzung,  
um Brustdichte in einem  
Risikoassessment  
berücksichtigen zu können**

Die Risikovorhersagemodelle wurden zum Teil beständig weiterentwickelt und inkludieren eine zunehmende Anzahl an Risikofaktoren. Ein wichtiger Brustkrebs-Risikofaktor neben dem Alter ist die Brustdichte. Aktuell werden unterschiedliche Verfahren zur Messung der Brustdichte verwendet. Die Berücksichtigung der Brustdichte im Rahmen eines risikobasierten Screening-Programms setzt daher Vorarbeiten zur Standardisierung der Dichtemessung voraus. Eine besondere Rolle spielt auch die Nutzung genetischer Informationen, die mittlerweile beim Großteil der Modelle als Risikoinformation inkludiert ist. In Österreich ist eine genetische Diagnostik jedoch auf überregionale Zentren für medizinische Genetik beschränkt. Damit wäre die Anwendung eines Modells, das genetische Informationen erfordert, mit erheblichen logistischen und organisatorischen Herausforderungen, sowie zusätzlichen Kosten verbunden.

**individuelle  
Brustkrebsvorhersage mit  
identifizierten Modellen  
limitiert**

Insgesamt konnten die Modelle in den Studien das individuelle Brustkrebsrisiko nur unzureichend vorhersagen. Dies änderte sich auch dann nicht, wenn mehr Information über weitere Risikofaktoren (z. B. Brustdichte) hinzugefügt wurde. Hinzu kommt, dass die auf Basis der Modelle entwickelten Risikorechner entweder nicht für klinische Entscheidungen lizenziert sind, nicht in deutscher Sprache verfügbar sind oder Lizenzen erfordern. Sie führen außerdem bei ein und derselben Frau zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen.

**definierte Grenzwerte  
für die Zuteilung in  
Risikogruppen eine  
Voraussetzung für ein  
risikobasiertes Screening**

Bezüglich der Verwendung der Risikoergebnisse der Modelle in einem nationalen Screening-Programm muss festgehalten werden, dass es keine international einheitlichen Grenzwerte für die Zuteilung der Frauen in Risikogruppen gibt. Neben der Identifikation von Frauen mit einem hohen Risiko für eine Brustkrebserkrankung müssten auch diejenigen Frauen identifiziert werden, deren Erkrankungsrisiko sehr gering ist. Ungeklärt ist bisher die Frage, ob Frauen mit einem geringen Brustkrebsrisiko in größeren Abständen zum Screening gehen sollten oder ob ihnen wegen der möglichen Schäden gänzlich von der Teilnahme am Screening abgeraten werden sollte.

**Entwicklung einer Leitlinie  
zur Qualitätssicherung  
eines risikobasierten  
Screenings**

Im Sinne der Qualitätssicherung benötigt ein risikobasiertes Screening jedenfalls eine klare Strategie. Beispielsweise könnte in Form einer Leitlinie das Verfahren eines risikobasierten Screenings, und welche Schritte dafür notwendig sind, beschrieben werden. Bei der Umsetzung risikobasierter Empfehlungen, etwa zum Screening-Intervall oder zu präventiven Maßnahmen, sind ethische, rechtliche und soziale Fragen zu berücksichtigen. Darüber hinaus ist aus ökonomischer Perspektive zu prüfen, ob individualisierte Screening-Strategien kosteneffektiver sind als die herkömmliche altersbasierte Strategie.



## Fazit

Die vorliegende Arbeit zeigt auf, dass keines der identifizierten Risikovorhersagemodelle dafür geeignet ist, das individuelle Brustkrebsrisiko zufriedenstellend vorherzusagen. Darüber hinaus ist die Anwendbarkeit und der Nutzen von Risikovorhersagemodellen in einem bevölkerungsbezogenen Brustkrebs-Screening-Programm bis dato nicht geklärt. Ein Risikoassessment alleine hat keinen direkten Nutzen für die Frauen. Erst die auf den Risikoergebnissen basierenden Empfehlungen zum Screening-Intervall und mögliche präventive Maßnahmen (z. B. von Lebensstilempfehlungen bis zur Empfehlung einer Brustentfernung) können die Gesundheit der Frauen beeinflussen; jedoch nur, wenn das Risikovorhersagemodell, das für die Risikoberechnung herangezogen wurde, eine gute prognostische Genauigkeit aufweist. Der erfolgreiche Einsatz einer risikobasierten Screening-Strategie basiert demnach auf der prognostischen Qualität der Vorhersagemodelle und ob die risikobasierten Screening-Empfehlungen und präventiven Interventionen effektiv, angemessen, zugänglich, praktikabel und akzeptabel sind. Ob dies zuverlässig der Fall ist, werden erst die derzeit laufenden großen Studien zeigen, die eine risikobasierte Screening-Strategie mit dem herkömmlichen altersbasierten Screening vergleichen.

**kein identifiziertes Modell geeignet, um individuelles Brustkrebsrisiko vorherzusagen**

**Risikoassessment alleine keinen Nutzen für die Frauen, erst angepasste Screening-Strategien & mögliche präventive Maßnahmen → nur wenn Modell gute prognostische Genauigkeit vorweist**

## Summary

### Background

**breast cancer:  
most common cancer  
among women**

In 2018, there were approximately two million new breast cancer cases worldwide. Breast cancer is the most common cancer among women globally. In Austria, 5,682 new cases and 1,643 deaths were recorded in 2019.

**screening programs  
differ between countries**

There are different types of breast cancer, and their causes, treatments, and prognoses also vary widely. Screening programs aim to make cancer diagnoses earlier and reduce surgical therapies such as mastectomy (removal of the entire breast) or breast cancer deaths. Depending on the country, the age of the first screening – e.g. mammography (X-ray examination of the breast) – and the screening interval may differ. In Austria, women between the age of 45 and 69 are invited for a mammography every two years as part of a national breast cancer screening program. In addition to false-negative results, mammography can also yield false-positive suspected breast cancer cases, resulting in unnecessary diagnostic procedures, such as tissue sampling (biopsies) and therapies, and are burdensome for patients. Accordingly, the benefit-harm ratio for women must be considered when adapting the national screening strategy.

**Austria:  
bi-annual mammography  
for women aged 45-69**

**benefit-harm ratio  
must be considered when  
modifying screening  
strategies**

**standard breast  
cancer screening:  
age-based screening**

In most countries, women are invited to the breast cancer screening program based on their age, as age is the most critical risk factor for breast cancer. Other important factors that may increase the risk of developing breast cancer include breast density, family history of cancer, and hormonal or genetic factors. Mutations of the BRCA 1 or 2 genes are particularly associated with an increased risk of breast cancer.

**high expectations  
for risk-based breast  
cancer screening**  
  
**risk-based screening takes  
multiple risk factors into  
account**

In contrast to age-based screening, risk-based screening takes several risk factors into account. In this process, so-called risk prediction models are used to estimate the probability of a woman developing breast cancer in the future. Depending on the risk, the subsequent screening strategy is determined. These changes may affect, for example, the frequency of mammography. High expectations are placed on risk-based screening. Risk-based screening is deemed to detect breast cancer earlier, at least as well or better and that the disadvantages of conventional screening will be reduced, for example, through less frequent mammographies in women with a low risk of breast cancer or more frequent mammographies and other diagnostic options in the case of increased risk.

### Project aim and research questions

**project objectives:  
investigation of the  
predictive quality of risk  
prediction models, their  
benefit-harm ratio &  
implementation aspects**

The objective of this report was to investigate the risk prediction quality of identified risk prediction models and their effectiveness in a risk-based screening program. For example, concerning effectiveness, the report examines whether breast cancer deaths can be reduced by risk-based screening compared with age-based screening. In addition, organisational requirements for implementing a risk-based screening program were summarised. From these research objectives, a total of four research questions could be derived:

**4 research questions  
in total**

1. Which predictive models are suitable for assessing individual breast cancer risk in a screening program, and how do they differ in predictive accuracy, benefit-harm balance, and application characteristics?



2. Does risk assessment – querying multiple risk factors – in the context of a breast cancer screening program lead to a better benefit-harm ratio than the conventional age-based screening approach?
3. What open questions, especially regarding implementation and possible needs for further data analysis, arise from the research?
4. Are there experiences with using risk prediction models in a screening setting from other countries?

## Methods

Considering the patient population, intervention, control intervention, and study outcomes- the so-called PICO scheme- the research questions were specified, and the literature was selected. A systematic search was conducted to answer the first research question, and only systematic reviews were included. The quality of the included systematic reviews was assessed using an online questionnaire, the AMSTAR tool. The results of the reviews were summarised narratively.

A separate systematic literature search was conducted to answer the second research question. In addition, the literature lists of identified systematic reviews and meta-analyses were searched, and a search for ongoing studies was performed. For the second research question, only completed randomised controlled trials were considered.

To answer the third research question, relevant sources from the first systematic literature search and internet searches were used. There were no restrictions regarding the selected study design. Reported aspects and empirical data were summarised narratively for topics identified from the selected literature.

The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) was contacted regarding country-specific considerations and research on risk-based breast cancer screening to answer the fourth research question.

## Results

What are the risk prediction models?

In general, there are empirical and genetic risk prediction models. While empirical models are based on the evaluations of epidemiological studies, genetic models are based on the assessment of family studies and pedigree analyses.

The following empirical models were identified:

- **Gail** (Breast Cancer Risk Assessment Tool [BCRAT])
- **Breast Cancer Surveillance Consortium** (BCSC)/Tice
- **Rosner-Colditz**

These and derived model versions take into account various risk factors. Only the two risk factors, age and family history of breast cancer, are included in all models. Other risk factors, such as breast density, are included only in the BCSC model. Where the appropriate age was specified for use in the model, none are suitable for women <35 or >75 years, as they were validated only for women 36-74. For two models (Gail/BCRAT and BCSC/Tice), there are freely available web-based risk calculators in English that calculate the five-

**risk prediction models:  
systematic literature  
search,**

**only systematic reviews  
included**

**benefit-harm:  
2. systematic literature  
search,  
only completed RCTs  
considered**

**implementation aspects:  
1. systematic literature  
search & internet research**

**country survey:  
contacting INAHTA  
network**

**empirical & genetic risk  
prediction models**

**3 empirical models &  
associated model versions:**

**age & family history  
of breast cancer considered  
in all models**

**web-based risk calculators  
available in English for  
2 models**

<p><b>4 genetic models &amp; derived model versions:</b></p>	<p>The following genetic models were identified:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm</b> (BOADICEA).</li> <li>■ <b>International Breast Cancer Intervention Study</b> (IBIS/Tyrer-Cuzick).</li> <li>■ <b>BRACAPRO™</b></li> <li>■ <b>Claus</b></li> </ul>
<p><b>age &amp; family history of breast cancer included in all models</b></p>	<p>In two of the four genetic models and the derived model versions, empirical factors are included in addition to genetic factors. The women's age and their relatives' breast cancer histories are used for risk prediction in all models (versions). In two models (BOADICEA version 6 and later and IBIS/Tyrer-Cuzick), breast density, body mass index, hormonal factors, such as age at first menstruation or hormonal contraception, and reproductive factors, such as age at first live birth, are also included. For two models, there is a web-based risk calculator in English (registration required) that calculates the 10-year and residual lifetime breast cancer risk to age 80 (BOADICEA) and 85 (IBIS/Tyrer-Cuzick). The BOADICEA model risk calculator additionally calculates the five-year breast cancer risk and is also available in German; however, commercial use of the risk calculator requires a license.</p>
<p><b>web-based risk calculator available in English for 2 models</b></p>	<p>In addition to the empirical and genetic models mentioned above, some so-called original models are available. These are not based on the well-known risk prediction models but use their own algorithms and various risk factors. These models include, for example, the Barlow model (empirical model).</p>
<p><b>BOADICEA model risk calculator also available in German, but a license required</b></p>	<p>How accurately do the models predict breast cancer risk?</p> <p>The studies found a limited ability to predict the individual breast cancer risk regardless of the model. The studies assessed the quality of individual risk prediction using the statistical unit of measurement, „area under the curve“ (AUC). The AUC measures the discriminatory accuracy, which indicates how accurately a model can distinguish between women who will develop breast cancer and those who will not. An AUC value of 0.50 corresponds to a discrimination accuracy no better than a coin toss, while an AUC value of 0.70 or higher corresponds to a realistic and good discrimination accuracy. Of the models identified, only one Japanese model achieved good discrimination accuracy (AUC &gt;0.70). However, this model only calculates the risk for „ER-positive, HER-2-negative“ breast cancer. In contrast, all other models predict breast cancer risk regardless of hormone receptor status.</p>
<p><b>other original models, e.g. Barlow model</b></p>	<p>Regarding the quality of population-level risk prediction, the studies found that only the BCSC model (empirical), the Rosner-Colditz model (empirical), and the IBIS model (genetic) had good population-level breast cancer risk prediction in the populations studied. This was determined using the expected/observed (E/O) ratio, which measures the accuracy of breast cancer risk prediction at the population level. An E/O ratio of 1 corresponds to an accurate forecast, with &lt;1 underestimating risk and &gt;1 overestimating risk. The studies reported a wide range of E/O ratios (0.48-3.78).</p>
<p><b>all identified models: limited ability to predict individual breast cancer risk (AUC values &lt;0.70)</b></p>	<p>These results were obtained from 107 studies published between 2011 and 2019 included in eight systematic reviews. The studies examined the predictive quality of a total of 30 breast cancer risk prediction models. Most of the studies were observational studies that examined existing models for different populations and considered various risk factors or studies of new, original models.</p>
<p><b>except for one model predicting ER-positive, HER-2-negative breast cancer</b></p>	
<p><b>BCSC, Rosner-Colditz &amp; IBIS model predict breast cancer risk well at a population level (E/O ratio around 1)</b></p>	
<p><b>results of the predictive quality of the 30 identified models from 107 studies (2011-2020)</b></p>	

### What are the benefits and harms of risk-based breast cancer screening for women?

At the time of report writing, there were no completed and published randomised control trials examining the benefit-harm ratio of risk-based breast cancer screening. Currently, two randomised and one non-randomised control trials comparing risk-based breast cancer screening with age-based screening are ongoing. In particular, the results of the European MyPeBS trial will be relevant to the Austrian context. The study compares current screening strategies of different countries with a risk-based screening approach in women between 40 and 70 years of age. Study results are expected by 2026.

**to date: no RCTs assessing the benefit-harm ratio have been completed**

**results of the MyPeBS trial are expected in 2026**

### What preparations need to be made before implementing risk-based breast cancer screening?

Every risk-based screening starts with a risk assessment. To perform this assessment, it must be defined which and how many risk factors are to be queried and to what extent. For example, a standardised method for measuring breast density should be determined if breast density is considered a risk factor. Likewise, it must be decided in advance who will conduct the assessment, e.g., the physician, specially trained nurses, or the woman herself (e.g., questionnaire), and which predictive model should be used. It is essential to remember that not every model is appropriate for every population. Many models studied are validated only for specific age groups or populations.

**implementation requirements: definition of risk factors to be queried**

**clarification of who carries out the risk assessment and with which model**

Based on the risk assessment, the model calculates a risk score (probability of getting breast cancer in a given time). However, information on risk scores alone is of no use to women. Thresholds need to be established at which five-, ten-, or lifetime risk a woman falls into a high-, medium-, or low-risk group. It also needs to be clarified who communicates the risk result and the resulting screening recommendations to women and in what form. For example, women at high risk for breast cancer could be offered a face-to-face interview, while women at low risk would receive the result by letter.

**risk scores alone are of no use to women; only the screening recommendations based on it do so**

### *Resources needed*

Implementing risk-based screening requires additional resources. For example, health professionals need risk calculation and communication training, as individualised risk-based recommendations are complex.

**resources needed for staff: education & training**

Media campaigns would also be needed to promote acceptance of a new risk-based screening strategy. Women would need to be communicated the exact screening process and the benefits and possible harms (e.g., unnecessary interventions due to incorrect assignment to a risk group).

**for information campaigns**

In addition, changes in a screening program always go hand in hand with changes in the entire healthcare system. Representatives of all stakeholders (e.g. women, general practitioners, gynaecologists, radiologists, nurses, decision-makers, etc.) should be able to participate in the process.

**for restructuring of the healthcare system in general**

### Has a risk-based screening strategy been implemented in other countries?

**risk-based breast cancer screening is not implemented in other countries**

**research projects are ongoing in the Netherlands, Spain & USA**

The request to the INAHTA network revealed that no risk-based screening strategy had been implemented in any of the responding countries, including Germany, Belgium, the Netherlands, Spain, France, the USA, Canada (province of Quebec), and Malaysia. Research is currently underway in the Netherlands, Spain, and the United States to determine whether national screening strategies should be adapted to risk-based screening. In Belgium and Malaysia, completed assessments do not recommend a national risk-based screening program because of the limited ability of the models to predict women's breast cancer risk.

### Discussion

**identified reviews cannot conclude on the extent to which risk prediction models are appropriate for national breast cancer screening**

The validation studies identified in the systematic reviews examine the goodness of fit of the models. Still, they cannot conclude that risk prediction models are appropriate for a national breast cancer screening program because many of the models were developed for a different setting, e.g. a clinical setting. Therefore, to decide which predictive model to select for a national screening program, it is essential to know the setting for which the model has been validated and its use.

**a standardised measurement of breast density is required**

**genetic diagnostics in Austria comes along with additional logistical & organisational challenges**

Risk prediction models have evolved to include an increasing number of risk factors. A critical breast cancer risk factor besides age is breast density. Currently, different methods exist to measure breast density. Therefore, considering breast density in a risk-based screening program requires preliminary work on the standardisation of measurement. Genetic information also plays a special role, which is now included as risk information in most models. In Austria, however, genetic diagnostics are limited to supraregional centers for medical genetic testing. Thus, applying a model that requires genetic information would be associated with considerable logistical and organisational challenges and additional costs.

**identified models unable to predict appropriately individual breast cancer risk**

Overall, the models identified in the studies were poor at predicting individual breast cancer risk. Their predictive quality did not change even when additional risk factors (e.g., breast density) were considered. In addition, the risk calculators developed based on the models are either not licensed for clinical decision-making, are not available in German, or require licenses. They also lead to very different results for the same woman.

**defined thresholds for the assignment to risk groups are required**

Regarding using the models' risk results in a national screening program, it must be noted that there are no internationally standardised cutoffs for assigning women to risk groups. In addition to identifying women at high risk of developing breast cancer, those with a low risk of developing the disease would also need to be detected. Whether women at low risk of breast cancer should be screened at longer intervals or should be discouraged from screening altogether because of the potential harms has not yet been resolved.

**development of a guideline for quality assurance of risk-based screening is recommended**

In terms of quality assurance, risk-based screening needs a clear strategy. For example, a guideline could describe the procedure of risk-based screening and the necessary steps. When implementing risk-based recommendations, for instance, on the screening interval or preventive measures, ethical, legal and social issues must be considered. In addition, from an economic perspective, it should be examined whether individualized screening strategies are more cost-effective than the conventional age-based strategy.

## Conclusion

The present report demonstrates that none of the identified risk prediction models is suitable for predicting individual breast cancer risk. Furthermore, the applicability and utility of risk prediction models in a population-based breast cancer screening program have not been established. Risk assessment alone has no direct benefit to women. Only screening interval recommendations and potential risk-based preventive measures (e.g., lifestyle recommendations or breast removal recommendations) can influence women's health; however, only if the risk prediction model used to calculate risk has good predictive accuracy. Thus, the successful use of a risk-based screening strategy is based on the prognostic quality of the predictive models and whether the risk-based screening recommendations and preventive interventions are effective, appropriate, accessible, feasible, and acceptable. Only the large trials currently comparing a risk-based screening strategy with conventional age-based screening will show whether this is reliably the case.

**no identified model  
suitable to predict  
individual breast cancer  
risk**

**risk assessment alone  
→ no benefit for women;  
only adapted screening  
strategies & possible  
preventive measures**

**model needs good  
prognostic accuracy**



# 1 Hintergrund

## 1.1 Brustkrebshäufigkeit

Brustkrebs ist weltweit das zweithäufigste diagnostizierte Malignom mit einer geschätzten Inzidenz von 2,1 Millionen und annähernd 627.000 Millionen Brustkrebs-spezifischen Todesfällen im Jahr 2018 [1].

In Österreich war Brustkrebs mit 5.682 Neuerkrankungen im Jahr 2019 und einem Anteil von knapp 30 % an allen Tumoren die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. 1.643 Frauen verstarben daran. Brustkrebs war somit die häufigste Krebstodesursache bei Frauen [2].

In Ländern mit hohem Einkommen werden ungefähr 75 % der Brustkrebsfälle bei Frauen in der Postmenopause diagnostiziert. 5–7 % der Brustkrebsfälle betreffen Frauen unter 40 Jahren [3, 4]. In Österreich traten im Jahr 2019 4,9 % aller Brustkrebsfälle bei Frauen unter 40 Jahren auf, 81 % der Brustkrebsfälle traten nach dem 50. Lebensjahr auf [5].

Brustkrebs ist eine biologisch und klinisch heterogene Erkrankung mit mehreren histologischen Typen und molekularen Subtypen unterschiedlicher Ätiologie, mit unterschiedlichem Ansprechen auf die Therapie und unterschiedlicher Prognose [6-10].

**Brustkrebs weltweit  
zweithäufigste Krebsart**

**in Österreich:  
Brustkrebs häufigste  
Krebserkrankung &  
Krebstodesursache (2019)**

**heterogene Ursachen,  
Therapien & Prognosen**

## 1.2 Brustkrebs-Screening

Weltweit wurden auf Basis mehrerer randomisierter kontrollierter Studien aus den Jahren 1963 bis 1991 organisierte Brustkrebs-Früherkennungsprogramme in Form eines Mammographie-Screenings etabliert [11-14]. Ein Mammographie-Screening zielt darauf ab, mittels regelmäßiger Röntgenuntersuchungen der Brust Brustkrebs frühzeitig zu entdecken. Obwohl es keinen einheitlichen Konsens hinsichtlich des Alters und den Screening-Intervallen gibt, empfehlen die meisten europäischen Länder zwei- oder dreijährliche Mammographien bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren [15], während es in den USA Empfehlungen für ein jährliches oder zweijährliches Screening für Frauen im Alter von 40 bis 74 Jahren gibt [16-19].

Seit Jänner 2014 ist in Österreich ein bevölkerungsbezogenes Brustkrebs-Früherkennungsprogramm (BKFP) für 45- bis 69-jährige Frauen implementiert, die in zweijährigen Intervallen zur Teilnahme eingeladen werden. Jüngere Frauen ab 40 Jahren und Frauen ab 70 Jahren können auf eigenen Wunsch das Programm in Anspruch nehmen [20].

Ziel eines Brustkrebs-Früherkennungsprogramms ist die Senkung der Mortalität durch eine frühere Krebsdiagnose [21]. Die Brustkrebs-spezifische Mortalität ist in den meisten europäischen Ländern aufgrund von Fortschritten in der Therapie und der Implementierung von organisierten Screening-Programmen gesunken, wenngleich Brustkrebs weiterhin die häufigste Krebstodesursache ist [22, 23]. Daten zeigen, dass durch das Mammographie-Screening Brustkrebs früher entdeckt werden kann und folglich weniger invasive Therapien erforderlich sind und dass das Risiko, an Brustkrebs zu versterben, sinkt [24].

**weltweit organisierte  
Mammographie-  
Screening-Programme,  
1- bis 3-jährliche  
Screening-Intervalle, bei  
40-70-jährigen Frauen**

**Österreich:  
2-jähriges Intervall  
für Frauen zwischen  
45-69 Jahre**

**potentieller Nutzen:  
frühere Krebsdiagnose,  
weniger Todesfälle &  
weniger invasive  
Therapien**

**potentieller Schaden:  
falsch-positive Befunde,  
Überdiagnosen &  
Überbehandlungen**

**Nutzen-Schaden-  
Abwägung notwendig:  
altersbasiertes vs.  
risikobasiertes  
Brustkrebs-Screening**

Dem Nutzen von Brustkrebs-Screening steht auch potentieller Schaden gegenüber, der in Betracht gezogen werden muss. Dazu zählen falsch-positive Befunde mit ihren psychologischen Folgen, Überdiagnosen und nachfolgende Überbehandlungen [25-30]. Diese Schäden können für bestimmte Gruppen von Frauen größer sein als der Nutzen. Andererseits könnte der Nutzen für Frauen mit einem höheren Brustkrebsrisiko durch Modifikation des Screening-Intervalls, der Screening-Modalität und des Screening-Beginns erhöht werden. Eine Optimierung des Screenings könnte demnach dadurch erreicht werden, dass derzeit bestehende altersbasierte Screening-Programme, zukünftig einen personalisierten Ansatz verfolgen und die Screening-Strategie auf die unterschiedlichen individuellen Brustkrebsrisiken ausgerichtet wird [31-34].

### 1.3 Risikofaktoren für Brustkrebs

**Risikofaktor:  
erhöhte Wahrscheinlichkeit  
zu erkranken**

Ein Risikofaktor gibt Auskunft über eine potenzielle, sich direkt oder indirekt und in der Regel erst mit zeitlicher Verzögerung manifestierende Gefährdung der Gesundheit. Risikofaktoren werden epidemiologisch definiert als erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine bestimmte Krankheit zu erwerben oder einen bestimmten Gesundheitsschaden vorzeitig zu erleiden.

**Alter:  
wichtigster prädiktiver  
Faktor für Brustkrebs**

Die Ursache ist in der Mehrzahl der Brustkrebserkrankungen unbekannt. Viele Faktoren determinieren das Brustkrebsrisiko einer Frau, wobei das Alter der wichtigste prädiktive Faktor ist. Risikofaktoren, die im Zusammenhang mit hormonellen Einflüssen, der Familienanamnese und vorangegangenen benignen und malignen Erkrankungen der Brust stehen, sind lange etabliert [35-41]. Weitere Risikofaktoren haben in den letzten Jahren aufgrund des technologischen Fortschritts mehr Aufmerksamkeit erlangt, wie z. B. die Brustdichte, oder Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) [39-41].

**hormonelle Einflüsse &  
familiäre Häufung lang  
bekannte Risikofaktoren**

**weitere Faktoren:  
Brustdichte &  
Einzelnukleotid-  
Polymorphismen (SNPs)**

SNPs sind Variationen eines einzelnen Basenpaares in einem komplementären DNA-Doppelstrang und sind geerbte und vererbare genetische Varianten. Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) haben hunderte für Brustkrebs SNPs identifiziert, die das Brustkrebsrisiko beeinflussen. SNPs werden normalerweise aus einer Speichelprobe in einem genetischen Labor analysiert. Jede einzelne genetische Variante erhöht das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, nur um einen sehr geringen Betrag. Die relativen Risiken für einzelne SNPs sind somit nicht aussagekräftig. Es wurden deshalb polygene Risikoscores (PRS) mit dem Ziel entwickelt, die isoliert betrachteten vernachlässigbaren statistischen Effekte von SNPs mithilfe einer statistischen Formel in einer einzigen numerischen Größe zusammenzufassen. Diese soll den Einfluss auf das Erkrankungsrisiko einer Person im Vergleich zu anderen mit einer anderen genetischen Ausstattung widerspiegeln [42, 43]. Diese PRS können mit deutlich erhöhten oder erniedrigten Risiken assoziiert sein [44]. Ein PRS-Wert von 1,0 ist der Referenzwert des PRS und bedeutet kein erhöhtes Risiko. Werte über 1 bzw. unter 1 bedeuten ein erhöhtes bzw. ein reduziertes Risiko.

**polygener Risikoscore  
(PRS) basierend auf SNPs:  
ermöglicht Einordnung  
des Erkrankungsrisikos  
(1 = kein erhöhtes Risiko)**

**Identifikation eines  
hohen Brustkrebsrisikos:  
Brustkrebsfälle bei  
Verwandten 1. Grades,  
erhöhte Brustdichte, etc.**

Um Frauen mit hohem Risiko zu identifizieren werden allgemein folgende Kriterien [38, 45-49] angewendet: Verwandte ersten Grades mit einer Brustkrebsdiagnose vor dem 50. Lebensjahr, therapeutische Thoraxbestrahlung im Alter zwischen 10 und 30 Jahren, eine erhöhte Brustdichte in der Mammographie bzw. Anamnese einer atypischen Hyperplasie (AH) oder Anamnese eines lobulären in situ Karzinoms (LCIS).



Frauen mit einer erblichen Veranlagung oder bekannter Veränderung (Mutation) der Gene BRCA1 und BRCA2 (Breast Cancer Gene 1 und 2) haben per Definition ein sehr hohes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Eine Familienanamnese mit mehreren betroffenen Verwandten über mehrere Generationen mit frühem Brust- oder Eierstockkrebs, stellt eine Indikation für eine genetische Beratung dar. Das Lebenszeitrisko, an invasivem Brustkrebs zu erkranken, wird für eine Trägerin der BRCA-Mutation auf 40–85 % geschätzt [50].

**sehr hohes  
Brustkrebsrisiko:  
BRCA1/2 Mutationen**

Brustkrebs-Risikofaktoren und die jeweiligen absoluten oder zurechenbaren Risiken, an Brustkrebs zu erkranken, finden sich in Tabelle 1-1.

Tabelle 1-1: Definitionen eines hohen Brustkrebsrisikos

Risikofaktor	Höhe des Brustkrebsrisikos
Familienmitglied ersten Grades mit Brustkrebsdiagnose < 50 Jahren	Doppeltes Risiko
Atypische Hyperplasie (AH)	Kumulatives absolutes Risiko 30 % bei 25-Jahres-Follow-up
Thoraxbestrahlung im Alter zwischen 10 und 30 Jahren	40 % Lebenszeitrisko
Brustdichte (BI-RADS, D3 oder D4)	Frauen mit extrem dichtem Brustgewebe haben ein zweifach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Frauen mit durchschnittlichem Risiko
Lobuläres in situ Karzinom (LCIS)	25 % Lebenszeitrisko

Tabelle adaptiert nach [51]

Legende:

BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System

D3: Brustgewebe ist heterogen dicht

D4: Brustgewebe ist extrem dicht

Generell können die Risikofaktoren in nicht modifizierbare und modifizierbare Risiken differenziert werden.

#### Nicht-modifizierbare Risiken

**Alter:** Das Brustkrebsrisiko steigt mit zunehmendem Alter. Die altersspezifische Brustkrebsinzidenz in Österreich im Zeitraum 2006 bis 2010 betrug für Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren 18 von 1.000 Frauen, im Alter von 60 bis 69 Jahren 31 von 1.000 Frauen [52]. Im Jahr 2019 zeigt sich folgende prozentuelle Altersverteilung (siehe Tabelle 1-2) mit einem deutlichen Anstieg ab dem 45. Lebensjahr [5].

**nicht-modifizierbare  
Risiken:  
  
zunehmendes Alter**

Tabelle 1-2: Prozentuelle Altersverteilung von Brustkrebs in Österreich 2019

Alter in Jahren	Prozent von allen Brustkrebsfällen
30-34	1,43
35-39	2,76
40-44	4,63
45-49	8,94
50-54	9,82
55-59	11,21
60-64	10,91
65-69	10,51
70-74	11,09
75-79	12,62

**Geschlecht:**  
deutlich höheres Risiko für Frauen als für Männer

**Familienanamnese:**  
erhöhtes Risiko bei Verwandten 1. & 2. Grades mit Brustkrebs, bei Verwandten mit frühem Brust- oder Eierstockkrebs & für Trägerinnen bestimmter Genvarianten

**Geschlecht:** Frauen haben ein deutlich höheres Risiko als Männer. Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate im Jahr 2019 betrug in Österreich 118 von 100.000 Frauen und 1,7 von 100.000 Männern [2].

**Familienanamnese:** Für Frauen mit Verwandten ersten und zweiten Grades mit Brustkrebs ist das Brustkrebsrisiko erhöht [53, 54] (siehe Tabelle 1-3). Ebenso ist das Risiko für Brustkrebs bei Frauen aus Familien mit Brust- oder Eierstockkrebs, der in jüngeren Jahren aufgetreten ist, deutlich erhöht [55], sowie bei Trägerinnen der Genvarianten wie BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM und CHEK2 [56, 57].

Tabelle 1-3: Verwandtschaftsgrade

1. Grades	2. Grades	3. Grades
Mutter	Großeltern	Cousine ersten Grades
Vater	Enkel	Urgroßeltern
Geschwister	Halbgeschwister	Urenkel
Kind	Tante	Großtante/Großonkel
	Onkel, Nichte/Neffe	
Teilen 50 % der Gene	Teilen 25 % der Gene	Teilen 12,5 % der Gene

Tabelle adaptiert nach [58]

**Reproduktion:**  
erhöhtes Risiko durch frühe Menarche & späte Menopause

**Brustdichte:**  
erhöhtes Risiko bei dichtem Brustgewebe

**Reproduktionsfaktoren:** Eine frühe Menarche und späte Menopause erhöhen das Risiko für Brustkrebs [59, 60].

**Brustdichte:** Je höher die mammographische Dichte, desto geringer die Sensitivität und Spezifität der Mammographie und desto höher das Risiko für Karzinome, die im Intervall zwischen zwei Mammographien (Intervallkarzinome) auftreten [61]. Unabhängig davon haben Frauen mit einer hohen mammographischen Brustdichte ein erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken [62-64]. Die höchsten Brustdichte ( $\geq 75\%$  dichtes Brustgewebe) erhöht das Brustkrebsrisiko um das vier- bis sechsfache verglichen mit der geringsten Brustdichte ( $< 5\%$  dichtes Brustgewebe) [62, 65].

erhöhtes Risiko für Frauen mit vorangegangenen (gutartigen) Brusttumor, histologischen Auffälligkeiten & auffälligen Biopsien

**Anamnese** einer neoplastischen Erkrankung der Brust:

- Frauen mit einer Anamnese eines Mammakarzinoms haben ein erhöhtes Risiko für ein weiteres primäres Mammakarzinom [66].
- Frauen mit einem in situ Karzinom haben ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms [67, 68].
- Frauen mit atypischer duktaler Hyperplasie und lobulärer Hyperplasie haben ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms.
- Proliferative gutartige Erkrankungen der Brust mit oder ohne Atypien sind mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms assoziiert [41, 69, 70].

**Biopsien:** Frauen mit einer Biopsie der Brust in der Vergangenheit, insbesondere bei Vorhandensein von Atypien in der Biopsie, haben ein erhöhtes Brustkrebsrisiko [71].

## Modifizierbare Risiken

**Reproduktionsfaktoren:** Stillen senkt das Brustkrebsrisiko [72-74], Nulliparität ist ein Risikofaktor für Brustkrebs [75].

**Hormonelle Einflussfaktoren:** Orale Kontrazeptiva vor der ersten Schwangerschaft oder eine Einnahme länger als fünf Jahre dürften das Brustkrebsrisiko geringfügig erhöhen [76]. Hormonersatztherapie (HRT) mit Progestogen erhöht das Risiko für Brustkrebs, während eine alleinige Östrogentherapie keinen Effekt auf das Brustkrebsrisiko hat [77, 78]. Ältere epidemiologische Studien berichten eine kumulative zusätzliche Brustkrebs-Inzidenz von sechs bei 1000 Frauen mit einer 10-jährigen Hormonersatztherapie beginnend mit dem 50. Lebensjahr [79].

**Strahlenexposition:** Therapeutische Bestrahlung des Thorax wegen eines Hodgkin Lymphoms erhöht das Brustkrebsrisiko signifikant. Junges Alter zum Zeitpunkt der Hodgkin Lymphom Diagnose dürfte der wichtigste Risikofaktor für die spätere Entstehung von Brustkrebs sein [80-82]. Strahlentherapie zur Behandlung von Brustkrebs erhöht das Risiko für kontralateralen Brustkrebs [83, 84].

### Lebensstilfaktoren:

- *Alkoholkonsum* von mehr als zehn Gramm pro Tag bei postmenopausalen Frauen ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines invasiven Mammakarzinoms [85-87].
- *Übergewicht* und *Adipositas* im Erwachsenenalter erhöhen das Risiko für postmenopausalen Brustkrebs [88-90].
- Ein *sitzender Lebensstil* erhöht das Brustkrebsrisiko [91], physische Aktivität korreliert signifikant mit einer Senkung des Brustkrebsrisikos [92].
- Eine Metaanalyse sieht einen möglichen Zusammenhang zwischen einer *westlichen Ernährungsweise* und einem erhöhten Brustkrebsrisiko [93].

### modifizierbare Risiken:

**Reproduktion:**  
kinderlose Frauen

**Hormone:**  
erhöhtes Risiko durch  
z. B. HRT mit Progestogen

**Strahlenexposition:**  
erhöhtes Risiko durch  
Strahlentherapie

**Lebensstilfaktoren:**  
häufiger Alkoholkonsum,  
Übergewicht & Adipositas,  
mangelnde Bewegung &  
ungesunde  
Ernährungsweise

## 1.4 Vorhersagemodelle

### 1.4.1 Arten von Vorhersagemodellen

Es gibt im Wesentlichen zwei Hauptkategorien von prognostischen Modellen, die für Vorhersagen im risikobasierten Screening zur Anwendung kommen können, sowie eine dritte Kategorie, eine Kombination der beiden [94]:

1. Modelle, die das individuelle Brustkrebsrisiko innerhalb eines bestimmten Zeitraums prognostizieren (z. B. 10 Jahre, lebenslang), basierend auf persönlichen und hormonellen Risikofaktoren, und/oder radiologischen Daten und/oder der Familienanamnese (empirische Modelle).
2. Modelle, die die Wahrscheinlichkeit der Detektion einer Keimbahnmutation von Genen wie BRCA1 oder BRCA2 in einer bestimmten Familie oder Individuum abschätzen (genetische Modelle).
3. Modelle, die ursprünglich als genetische Modelle konzipiert waren und um klassische Risikofaktoren aus empirischen Modellen erweitert wurden.

**2 Hauptkategorien & eine  
Kombination der Modelle**

**Modelle zur Vorhersage  
des individuellen  
Brustkrebsrisikos**

**Modelle zur Detektion  
von Genmutationen**

<p><b>Vorhersagemodelle: statistische Schätzung des Brustkrebsrisikos, im klinischem Setting in Gebrauch</b></p>	<p>Vorhersagemodelle zum Brustkrebsrisiko sind Schlüsselemente für eine risikobasierte Screening-Strategie [95]. Es handelt sich dabei um statistische Tools zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit, dass ein Individuum mit spezifischen Risikofaktoren in der Zukunft Brustkrebs entwickeln wird [96-98]. Vorhersagemodelle, die unterschiedliche Risikofaktoren inkludieren, sind im klinischen Kontext in Gebrauch [99-102].</p>
<p><b>empirische Modelle: berücksichtigte Risikofaktoren mittels statistischer Analysen in Kohortenstudien identifiziert</b></p>	<p><b>Empirische Vorhersagemodelle</b> für Brustkrebs inkludieren Risikofaktoren, die vorher durch logistische Regression und Cox proportionale Hazard-Regression in Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien identifiziert wurden [103]. Sie generieren eine numerische Darstellung der Wahrscheinlichkeit, dass ein Individuum in einem bestimmten Zeitraum Brustkrebs entwickeln wird. Dazu wird ein statistischer Algorithmus verwendet, der das individuelle Basisrisiko an Brustkrebs zu erkranken mit dem Risikoscore kombiniert.</p>
<p><b>Prognose des Brustkrebsrisikos anhand individueller Risikowerte</b></p>	<p>Das Basisrisiko wird in der Regel in einer prospektiven populationsbezogenen Kohorte geschätzt und stellt das zugrundeliegende Bevölkerungsrisiko für Einzelpersonen dar, die keinen der im Modell enthaltenen Risikofaktor haben (d. h. Wert 0). Der Risikoscore einer Person wird dann aus den individuellen Risikowerten berechnet und multipliziert mit ihren jeweiligen Beta-Gewichten (z. B. Log Odds Ratios) [96, 97, 104].</p>
<p><b>Validierung der Modelle erforderlich</b></p>	<p>Das Vorhersagemodell muss validiert werden, um die Zuverlässigkeit (Reliabilität) sicherzustellen. Das erfolgt entweder intern anhand einer anderen Stichprobe aus derselben Population, in der es entwickelt wurde, oder vorzugsweise extern anhand einer Stichprobe einer anderen Population [105].</p>
<p><b>genetische Modelle: Stammbaumanalysen zur Abschätzung genetischer Risiken</b></p>	<p><b>Genetische Modelle</b> basieren auf der Auswertung von Familienstudien und Segregationsanalysen. Es werden Informationen des Stammbaums verwendet, um altersabhängige Mutations- und Erkrankungsrisiken für alle Familienangehörige eines Stammbaums zu berechnen [106].</p>
<p><b>Modellgenauigkeit hängt vom Basisrisiko in eingesetzter Bevölkerung ab</b></p>	<p>Die Mehrheit der Modelle zur Vorhersage des Brustkrebsrisikos wurden für den Einsatz in der Allgemeinbevölkerung entwickelt und validiert. Die Güte von Risikovorhersagemodellen kann je nach Bevölkerung variieren, in der sie angewendet werden. Beispielsweise hat ein Modell eine gute Genauigkeit in einer Population mit hohem Risiko, aber nicht in einer Population mit niedrigem Risiko und umgekehrt [94, 96].</p>

## 1.4.2 Maßzahlen zur Bewertung von Risikovorhersagemodellen

<p><b>Risikovorhersage auf Gruppen- oder individueller Ebene</b></p>	<p>Die Bewertung einer Risikovorhersage kann auf Gruppenebene (als Kalibrierungsmaß, oder „goodness of fit“) oder auf individueller Ebene (discriminatory accuracy) durchgeführt werden.</p>
<p><b>Risikovorhersage auf Gruppenebene (Kalibrierung): E/O Ratio</b></p>	<p>Die Kalibrierung beurteilt die Fähigkeit eines Modells, möglichst exakt das absolute Risiko auf einer Bevölkerungsebene vorherzusagen und wird mithilfe der expected/observed ratio (E/O Ratio) und des Hosmer-Lemeshow-Tests<sup>1</sup> bewertet. Die E/O Ratio gibt die Relation der erwarteten (expected)</p>

<sup>1</sup> Der Hosmer-Lemeshow-Test (HL-Test) ist ein Anpassungstest für logistische Regressionsmodelle, insbesondere für Risikovorhersagemodelle. Ein Anpassungstest besagt, wie gut die Daten zum Modell passen. Insbesondere berechnet der HL-Test, ob die beobachteten Ereignisraten mit den erwarteten Ereignisraten in Bevölkerungsuntergruppen übereinstimmen.

und beobachteten (observed) Brustkrebsfälle auf Gruppenebene an. Bei der Bewertung der Güte eines Modells ist es wichtig, dass das Setting und Einsatzgebiet für seine Verwendung bekannt sind [103].

Eine E/O Ratio von 1 bedeutet, dass das absolute Risiko von Brustkrebs exakt vorhersagt wird. Ist die E/O Ratio  $< 1$  wird das absolute Risiko von Brustkrebs unterschätzt. Eine E/O Ratio von  $> 1$  überschätzt hingegen das absolute Risiko von Brustkrebs.

Neben der Kalibrierung auf Bevölkerungsebene sollen Risikovorhersagemodelle eine möglichst genaue individuelle Risikoeinschätzung liefern, dazu muss das Modell ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität erreichen.

Statistisch gesehen, stellt dieses Gleichgewicht die Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) am besten dar, wobei die „Area under the curve“ (AUC) die Diskriminationsgenauigkeit (discriminatory accuracy<sup>2</sup>) eines Modells quantifiziert. Eine AUC von 0,5 bedeutet, dass die Diskriminationsgenauigkeit eines Modells nicht besser ist als ein Münzwurf. Ein Modell mit einer AUC von 1,0 weist eine perfekte Diskriminationsgenauigkeit auf und würde das individuelle Brustkrebsrisiko korrekt voraussagen. Realistischerweise wird Modellen mit einer AUC von größer 0,7 bis 0,8 eine akzeptable Unterscheidungsgenauigkeit attestiert.

**E/O Ratio 1**  
= exakte Vorhersage

**Risikovorhersage**  
auf individueller Ebene:

**diskriminatorische**  
Genauigkeit mittels AUC

**AUC von  $> 0,7-0,8$**   
= gute Unterscheidungs-  
genauigkeit

## 1.5 Risikokategorien

Ein Risikoassessment per se hat keinen inhärenten klinischen Nutzen. Erst eine nachfolgende risikobasierte Intervention beeinflusst die Gesundheit [108]. Dafür muss das individuelle Brustkrebsrisiko vorab definierten Risikogruppen zugeordnet werden, welche unterschiedliche Screening-Strategien zur Folge haben.

Das Brustkrebsrisiko kann in durchschnittliches, hohes und sehr hohes Risiko [109], bzw. in ein durchschnittliches (dem allgemeinen Bevölkerungsrisiko entsprechendes), ein moderates oder hohes Risiko [110] eingeteilt werden. In einer der derzeit laufenden klinischen Studien, der Women Informed to Screen Depending On Measures of risk (WISDOM-)Studie (siehe 4.3.3) werden beispielsweise vier Risikokategorien unterschieden: niedrig, durchschnittlich, erhöht und hoch [111].

Im Allgemeinen hat eine Frau ohne familiäre Vorgeschichte von Brustkrebs oder vorangegangene Biopsie ein durchschnittliches Risiko [51]. Das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung von Brustkrebs für eine Frau mit einem durchschnittlichen Risiko liegt bei 12 % in den USA, bei 11 % im UK und 9 % in Deutschland.

**Risikoassessment ohne**  
nachfolgende  
Interventionen keinen  
klinischen Nutzen

**unterschiedliche**  
Brustkrebs-  
Risikokategorien

**durchschnittliches**  
Lebenszeitrisiko  
für Brustkrebs:  
9 % (DE) -12 % (USA)

<sup>2</sup> Die diskriminatorische Genauigkeit (discriminatory accuracy) bezieht sich darauf, wie gut ein Tool zur Risikovorhersage Personen in zwei Gruppen trennt: in diejenigen, die die Erkrankung entwickeln, und die, die keine Erkrankung entwickeln werden [107]

**NICE-Leitlinie:**  
**niedriges Lebenszeitrisko**  
**für Brustkrebs: < 17 %**  
**moderates Risiko: 17-29 %**  
**hohes Risiko: > 30 %**

Entsprechend den Guidelines des National Institutes for Health and Care Excellence (NICE) [110, 112] besteht ein niedriges Lebenszeitrisko von < 17 % oder einem Zehnjahresrisiko von < 3 %, wenn keine familiäre Brustkrebsbelastung, keine Biopsien mit Atypien und kein Brustkrebs in der Eigenanamnese vorliegt. Ein moderates Lebenszeitrisko von 17 bis 29 % oder ein Zehnjahresrisiko von 3 bis 8 % liegt laut NICE Guideline bei Brustkrebs in der Familie, einer Eigenanamnese bezüglich Brustbiopsien und/oder einer hohen Brustdichte vor. Ein hohes Lebenszeitrisko von > 30 % oder ein Zehnjahresrisiko > 8 % besteht bei Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation oder Genmutation in anderen hoch penetranten Genen, hochpositiver Familienanamnese oder Thoraxwandbestrahlung in der Kindheit/Jugend.

**NCCN-Leitlinie:**  
**hohes Lebenszeitrisko:**  
**> 20 %**

Nach den National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Guidelines [16] besteht ein hohes Brustkrebsrisiko bei einem Fünfjahresrisiko von > 1,7 % bzw. einem Lebenszeitrisko > 20 %, wobei unklar ist, welches Risikomodell dem zugrunde liegt.

**meist wird Lebenszeit- &**  
**Zehnjahresrisiko ermittelt,**  
**nur für letzteres empirische**  
**Datengrundlage**  
**vorhanden**

Im internationalen Vergleich ist es üblich, sich sowohl auf das Lebenszeitrisko als auch auf das Risiko, innerhalb der nächsten zehn Jahre Brustkrebs zu entwickeln (Zehnjahresrisiko), zu beziehen. Insgesamt scheint es sinnvoll zu sein, kürzere Intervalle von zehn Jahren zu verwenden, um die Risiken zu ermitteln, da sich prospektive Validierungsstudien auf das Zehnjahresrisiko beziehen und nie auf das Lebenszeitrisko. Die Beobachtungszeit der Studien reicht nicht aus um das Lebenszeitrisko zu evaluieren.

**keine einheitlichen**  
**Risikokategorien**

Zusammenfassend gibt es keinen international einheitlichen Grenzwert für den Bereich, ab dem Frauen der Hochrisikogruppe zugeteilt werden [106] oder allgemein gültige Cut-off-Werte für niedriges, durchschnittliches und erhöhtes Risiko, da es keine einheitlichen Risikokategorien gibt.

## 1.6 Risikobasiertes Screening

**3 Schritte eines risiko-**  
**basierten Screenings:**

Ein risikobasiertes Screening umfasst drei wesentliche Schritte (exemplarisch in Abbildung 1-1 dargestellt):

**Erhebung von**  
**Informationen zu den**  
**Risikofaktoren**

### 1. *Sammlung von Informationen*

Informationen über Risikofaktoren werden von jeder Frau gesammelt, einschließlich medizinischer und familiärer Vorgeschichte, fakultativ Brustdichte und Ergebnisse des genomischen Profils, abhängig vom gewählten Risikovorhersagemodell.

**Bewertung des Risikos &**  
**Zuteilung in eine**  
**Risikogruppe**

### 2. *Risikobewertung und -stratifizierung in eine Risikostufe*

Das Risikobewertungstool berechnet das Brustkrebsrisiko für fünf oder zehn Jahre in die Zukunft. Entsprechend dem Fünf- oder Zehnjahres-Risikowert erfolgt eine Zuordnung zu den jeweiligen zu definierenden Risikostufen (z. B. niedriges, mittleres oder hohes Risiko).

**Screening-Strategie**  
**entsprechend der**  
**Risikogruppe**

### 3. *Risikoangepasste Empfehlungen*

Screening- und Präventivmaßnahmen werden, entsprechend den jeweiligen Empfehlungen, angepasst an das individuelle Risiko übermittelt.

Der Erfolg eines risikobasierten Screenings hängt also nicht nur von der Qualität und Validität der Risikoerhebung und Risikoschätzung ab, sondern maßgeblich auch davon, ob die nachfolgende Screening- und allenfalls Behandlungsintervention effektiv, angemessen, zugänglich, praktikabel und akzeptabel ist [108].

**effektive risikobasierte  
Screening- &  
Behandlungsinterventionen  
notwendig**

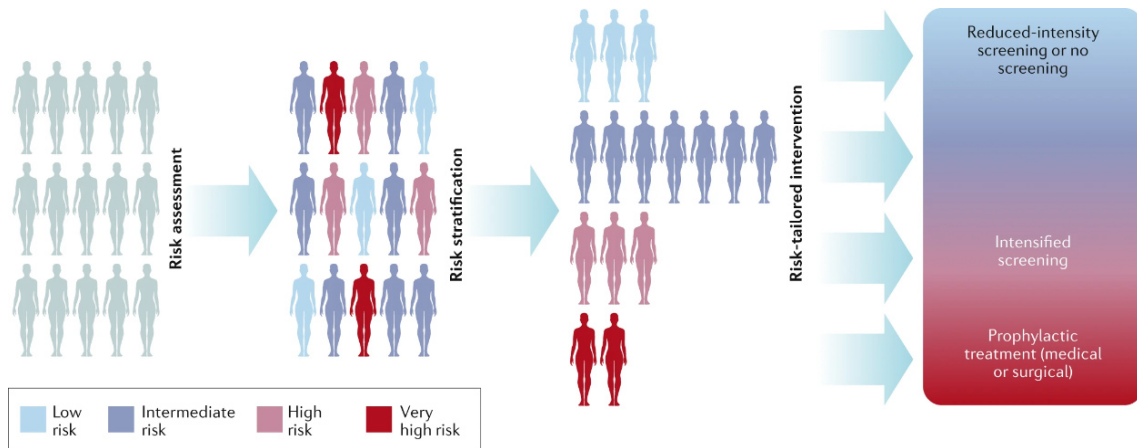


Abbildung 1-1: Risikostratifizierung (Entnommen aus [113])





## 2 Projektziele und Forschungsfragen

### 2.1 Projektziele

In Österreich soll laut Vereinbarung zwischen Ärztekammer und Sozialversicherung ein Brustkrebs-Risikoassessment implementiert werden, welches von Allgemeinmediziner\*innen bzw. Gynäkolog\*innen im Rahmen des Brustkrebs-Screening-Programms durchgeführt werden soll.

Es existieren mehrere Modelle und Instrumente zur Risikobewertung in unterschiedlicher Anwendungsform (z. B. als Online-Selbstassessment oder als Assessment durch das Gesundheitspersonal). Dabei stellt sich die Frage, welche davon die höchste Genauigkeit für die Vorhersage des Brustkrebsrisikos haben und im Rahmen eines Brustkrebs-Screening-Programms einsetzbar sind, da die Anwendung in der Praxis (außerhalb eines klinischen Studiensettings) mit zahlreichen Herausforderungen verbunden ist.

Die Ziele des vorliegenden Projektes sind, anhand internationaler Evidenz den Nutzen eines risikobasierten Screening-Programms im Vergleich zum derzeitigen Standard darzulegen und zu evaluieren, welche Vorhersagemodelle die beste prognostische Performance haben und im Rahmen eines Screening-Programms eingesetzt werden könnten. Darüber hinaus wird untersucht, welche organisatorischen Voraussetzungen dafür erfüllt sein müssen.

**Risikoassessment  
in Österreich geplant**

**mehrere Ansätze existieren**

**Nutzen & Machbarkeit  
im Rahmen eines  
Screenings unklar**

**Berichtsziele:  
Erhebung des Nutzens  
risikobasierter  
Screening-Programme,  
der Performance der  
Vorhersagemodelle &  
der organisatorischen  
Voraussetzungen**

### 2.2 Forschungsfragen

1. Welche Vorhersagemodelle eignen sich zur Erfassung des individuellen Brustkrebsrisikos im Rahmen eines Screening-Programms, wie unterscheiden sie sich hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit, der Nutzen-Schaden-Bilanz und Anwendungsmerkmalen?
2. Führt ein Risikoassessment im Rahmen eines Brustkrebs-Screenings zu einem besseren Nutzen-Schaden-Verhältnis als der herkömmliche Screening-Ansatz?
3. Welche offenen Fragen v. a. betreffend die Implementierung und allfällige Bedarfe für weiterführende Evidenzanalysen ergeben sich aus der Analyse?
4. Liegen Erfahrungen im Vergleich zu einem altersbasierten Screening mit dem Einsatz von Vorhersagemodellen in einem Screening-Setting vor?

**aus den Zielen leiten sich  
4 Forschungsfragen ab**



## 3 Methoden

### 3.1 PICO

Das Population-Intervention-Comparison-Outcome (PICO)-Schema wurde zur Präzisierung der Forschungsfragen und zur Endauswahl der identifizierten Literatur angewendet. Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2 zeigen PICO, die für das Assessment definiert wurden.

**PICO-Schema  
zur Präzisierung der  
Forschungsfragen**

Tabelle 3-1: PICO 1 zu Forschungsfragen 1 und 3

Population	Frauen zwischen 25 und 75 Jahren ohne Verdacht auf Brustkrebs
Intervention	Vorhersagemodelle zur Erfassung des individuellen Brustkrebsrisikos in einer Screening-Population
Control	Vorhersagemodelle im Vergleich untereinander
Outcome 1 Wirksamkeit/Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Prognostische Qualität der identifizierten Tools               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Discriminatory accuracy<sup>1</sup></li> <li>■ Calibration accuracy<sup>2</sup></li> <li>■ Cut-off des Risikoergebnisses (vorhanden? Wenn ja, wo liegt er?)</li> </ul> </li> <li>■ Lebensqualität (z. B. mentale Belastung aufgrund des Ergebnisses)</li> <li>■ Unerwünschte Ereignisse aufgrund falscher Risikoeinstufung</li> </ul>
Outcome 2 Relevante Parameter für Implementierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Zielgruppe</li> <li>■ Alter</li> <li>■ Ethnien</li> <li>■ Allgemeinbevölkerung</li> <li>■ Hochrisiko</li> <li>■ Inkludierte Risikofaktoren</li> <li>■ Erhobene Parameter und Methoden</li> <li>■ Sensitivitätsanalyse der einzelnen Risikoparameter</li> <li>■ Akzeptanz</li> <li>■ Qualifikationsvoraussetzung für Anwendung (Berufsgruppen, Ausbildung)</li> <li>■ Sprache(n), in der die Instrumente vorliegen</li> <li>■ Setting, in der die Instrumente eingesetzt werden/getestet wurden</li> <li>■ Begleitmaßnahmen bei Anwendung (Beratung, Risikokommunikation)</li> <li>■ Internationale Anwendungsbeispiele/Erfahrungen</li> </ul>
Study design	<b>Prognostische Qualität:</b> qualitativ hochwertige systematische Reviews <b>Alle weiteren Outcomes:</b> keine Einschränkung im Studiendesign

<sup>1</sup> The probability that a randomly chosen woman with disease would be correctly categorised as higher risk compared to a randomly chosen woman without disease.

<sup>2</sup> Whether the model is more or less accurate in predicting the risk of specific individuals.

Tabelle 3-2: PICO 2 zu Forschungsfrage 2

Population	Frauen zwischen 25 und 75 Jahren ohne Verdacht auf Brustkrebs
Intervention	Risikoassessment im Rahmen eines Screening-Programms
Control	Screening-Programme mit „Einheitsstrategie“ (alle Frauen werden ab einem gewissen Alter in definierten Intervallen eingeladen)
Outcomes Wirksamkeit/Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Gesundheitlicher Nutzen/Schaden</li> <li>■ Lebensqualität</li> <li>■ Brustkrebsmorbidity</li> <li>■ Brustkrebsmortalität</li> <li>■ Überdiagnosen</li> <li>■ Adhärenz</li> <li>■ Teilnehmeraten</li> </ul>
Study design	Randomisierte kontrollierte Studien

## 3.2 Literatursuche & -auswahl

### Forschungsfrage 1 und 3

<b>Frage 1 &amp; 3: systematische Suche in 4 Datenbanken</b>	Zur Beantwortung der ersten und dritten Forschungsfrage wurde im März 2022 eine beide Fragen umfassende systematische Literatursuche in den Datenbanken Ovid MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library und CRD durchgeführt. Die Suchen erfolgen entsprechend dem PICO-Schema (siehe Tabelle 3-1).
<b>Frage 1: nur SR berücksichtigt</b>	Für die Beantwortung der ersten Forschungsfrage wurden nur systematische Reviews herangezogen. Die Qualität der ausgewählten systematischen Übersichtsarbeiten wurde entsprechend dem AMSTAR 2 Tool [114] beurteilt.
<b>zusätzliche Internetrecherchen</b>	Anhand der in den systematischen Übersichtsarbeiten identifizierten Modellen wurde eine Internetsuche nach frei zugänglichen Risikorechnern basierend auf diesen Modellen durchgeführt.
<b>Frage 3: zusätzliche Handsuchen, keine Einschränkungen im Studiendesign &amp; keine Qualitätsbeurteilung</b>	Für die Beantwortung der dritten Forschungsfrage wurden zusätzlich zur systematischen Literatursuche Handsuchen durchgeführt und die Referenzlisten von relevanten Referenzen aus der systematischen Suche bzw. Handsuche durchsucht. Bei der Auswahl der Literatur gab es keine Einschränkungen hinsichtlich des Studiendesigns. Für diese Forschungsfrage erfolgte keine Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Literatur.

### Forschungsfrage 2

<b>Frage 2: systematische Suche in 5 Datenbanken</b>	Zur Beantwortung der zweiten Forschungsfrage wurde im März 2022 eine separate systematische Literatursuche in den Datenbanken Ovid MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, HTA-INAHTA und CRD durchgeführt. Die Suchen erfolgten entsprechend dem PICO-Schema (siehe Tabelle 3-1).
<b>zusätzlich Referenzlisten von SR &amp; MA gescreent, um abgeschlossene RCTs zu identifizierten</b>	Bei der Literatursuche wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), Metaanalysen (MA) und systematische Übersichtsarbeiten (SR) ohne Einschränkung des Publikationsdatums, in englischer und deutscher Sprache berücksichtigt. MA und SR wurden getrennt von RCTs gelistet und deren Referenzen auf Zitate gescreent, die in der systematischen Suche eventuell nicht gefunden wurden. Die Literatur wurde von zwei Personen (IF, IZ) unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens gelöst.
<b>Suche nach laufenden Studien in 3 Datenbanken</b>	Die Suche nach derzeit laufenden Studien wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt: Clinical-Trials.gov, EU Clinical Trials Register (EUdraCT) und International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP).

### Inklusions- und Exklusionskriterien

<b>Ein- &amp; Ausschlusskriterien</b>	Die Literatursuche und -auswahl für Forschungsfragen 1-3 erfolgte nach vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 3-3).
---------------------------------------	--

Tabelle 3-3: Ein- und Ausschlusskriterien für alle drei untersuchten Forschungsfragen

Kriterien	Inklusion	Exklusion
<b>Sprache</b>	Englisch, Deutsch	Jede andere Sprache
<b>Studienpopulation</b>		Ausschließlich asiatisch
<b>Studienqualität</b>	-	Für RCTs: Unzureichende methodische Qualität (betreffend sowohl die angewendeten Methoden als auch die unzureichende Beschreibung der angewendeten Methoden)
<b>Studiendesign</b>	Für PICO 2: RCTs Für PICO 1, Outcome 1 (prognostische Qualität): SRs, Für PICO 3, Outcome 2: Jeder Studientyp mit relevanten Outcomes	-
<b>Studienpopulation</b>	Frauen der Allgemeinbevölkerung zwischen 25 und 75 Jahren mit einem durchschnittlichen Brustkrebsrisiko ohne Brustkrebs	Frauen mit diagnostiziertem Brustkrebs, Männer
<b>Vorhersagemodelle</b>	Prognose des individuellen Brustkrebsrisikos innerhalb eines bestimmten Zeitraums basierend auf persönlichen und hormonellen Risikofaktoren, und/oder radiologischen Daten, und/oder der Familienanamnese und/oder genetischer Information	Modelle zur Vorhersage klinischer Ergebnisse der Therapie oder deren Ansprechen
<b>Studien Outcomes</b>	Siehe Outcomes in PICO Tabelle	-

Abkürzungen: PICO=Population-Intervention-Comparison-Outcome, RCT=randomisierte kontrollierte Studie, SR=systematischer Review

### 3.3 Datenextraktion und -synthese

Für die erste Forschungsfrage wurde die Qualität der ausgewählten systematischen Übersichtsarbeiten von zwei Reviewern (IF, SW) unabhängig voneinander entsprechend dem AMSTAR 2 Tool [114] beurteilt (siehe Tabelle A-3 und Tabelle A-4 im Anhang). Die Studiencharakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten wurden von einem Reviewer (IF) extrahiert, die von einem anderen Reviewer (SW) überprüft wurden (siehe Tabelle A-1 und Tabelle A-2). Die Daten der in den systematischen Übersichtsarbeiten inkludierten Publikationen wurden von einem Reviewer (IF) extrahiert und von dem zweiten Reviewer (SW) kontrolliert. Differenzen wurden diskutiert und per Konsens gelöst. Die Evidenztabellen werden in Tabelle A-5 bis Tabelle A-11 im Anhang dargestellt. Die Evidenz zu den Modellen wurde narrativ zusammengefasst.

Um die relevanten Fragen für eine Implementierung eines Risikoassessments als Teil eines Brustkrebs-Screening-Programms (Forschungsfrage 3) festzustellen, wurden aus der für diese Frage ausgewählten Literatur induktiv Umsetzungsthemen identifiziert. Zu diesen Themen wurden die in der Literatur berichteten Aspekte und empirische Daten narrativ zusammengefasst.

**4-Augen-Prinzip für die Qualitätsbeurteilung & Datenextraktion**

narrative  
Zusammenfassung  
der Evidenz

narrative  
Zusammenfassung der  
Implementierungsaspekte

### 3.4 Länderbefragung

#### Anfrage an INAHTA-Länder zu risiko-basiertem Brustkrebs-Screening

Zur Beantwortung der vierten Forschungsfrage wurde am 1. März 2022 vom Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA) eine Anfrage an das International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) gerichtet. Folgende Fragen wurden an die Mitglieder von INAHTA gestellt:

1. Gab es Überlegungen oder Umsetzungsaktivitäten zur Einführung einer Risikobewertung für Brustkrebs als Teil des Früherkennungsprogramms für alle Frauen ab dem 25./30. Lebensjahr in Ihrem Land?
2. Gibt es in Ihrem Land geplante/laufende oder abgeschlossene Evidenzanalysen zu einem dieser Themen?

### 3.5 Qualitätssicherung

#### Einbindung der Fachgesellschaften zur fachlichen Qualitätssicherung des vorliegenden Berichts

Zur fachlichen Qualitätssicherung wurde die Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG), die Bundesfachgruppe Radiologie der österreichischen Ärztekammer (BURA) und die Österreichische Gesellschaft für Allgemeinmedizin (ÖGAM) in den gesamten Projektprozess in folgender Form eingebunden:

- Kommentierung des Projektprotokolls
- Übersendung der Liste der ausgewählten Studien für eventuelle Ergänzungen, falls relevante Studien nicht berücksichtigt wurden
- Kommentierung des vorläufigen Berichts

#### Dokumentation sämtlicher Kommentare wird als Addendum zum Bericht veröffentlicht

Eine zusätzlich vorgesehene Kommentierung der vorläufigen Ergebnisse entfiel, da die dafür vorgesehene Sitzung von der Österreichischen Gesundheitskasse abgesagt wurde.

Sämtliche Kommentare und wie sie im Projektverlauf berücksichtigt wurden, wurden dokumentiert. Dieses Dokument wird separat veröffentlicht.

#### zusätzliche Begutachtung durch externen Reviewer

Zusätzlich erfolgte eine externe Begutachtung durch einen internationalen unabhängigen Experten.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Risikomodelle

#### 4.1.1 Empirische Risikomodelle

Wie in Kapitel 1.4 beschrieben, beruhen empirische Risikomodelle auf den Auswertungen epidemiologischer Studien. Basierend auf Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien werden Risikofaktoren für Brustkrebs identifiziert und mittels logistischer Regression modelliert.

Tabelle 4-1 zeigt einen Überblick über empirische Vorhersagemodelle zum Brustkrebsrisiko und deren inkludierte Risikofaktoren. Dargestellt ist außerdem der Prognosehorizont, der Anwendungsbereich und zu welchen Modellen webbasierte Applikationen (Risikorechner) vorliegen, die nach Eingabe vordefinierter Merkmale eine Risikoscore berechnen.

Die Modelle beziehen unterschiedliche Risikofaktoren ein. Das Alter und die Familienanamnese (Angehörige ersten Grades mit Brustkrebs) sind die einzigen Risikofaktoren, die in jedem Modell berücksichtigt werden. Vier von fünf inkludieren außerdem die Brustdichte und vorangegangene Biopsien. Alle anderen Risikofaktoren kommen nur vereinzelt vor. Manche Risikofaktoren werden in keinem Modell berücksichtigt. Darunter fallen die Einnahme oraler Kontrazeptiva, ein vorangegangenes lobuläres in situ Karzinom, sonstige familienanamnestische Faktoren (z. B. das Alter, in welchem Brustkrebs bei Verwandten aufgetreten ist) und Lebensstilfaktoren (z. B. Alkoholkonsum).

Sofern das Alter für die Anwendung spezifiziert wurde, eignet sich kein Modell für Frauen unter 35 oder über 75 Jahre. Für zwei Modelle gibt es webbasierte Applikationen (in englischer Sprache), die nach Eingabe vordefinierter Merkmale eine Risikoscore für fünf Jahre (beide), zehn Jahre bzw. für die Restlebenszeit bis 90 Jahre (jeweils eines) berechnen. Diese sind zwar nur in englischer Sprache verfügbar, könnten sich daher theoretisch für eine benutzerfreundliche Anwendung in einer Screening-Population eignen und werden im Folgenden eingehender beschrieben.

#### Gail-Modell (BRCAT-Tool)

Das originale Gail-Modell inkludierte neben Angaben zur Person die Familiengeschichte und Fortpflanzungsgeschichte einer Frau. Diese Variablen wurden dann entsprechend dem Alter und dem damit verbundenen höheren Risiko für ältere Frauen angepasst. Das Gail-Modell berücksichtigte jedoch keine ethnischen Unterschiede oder weitere Risikofaktoren, wie das Risiko von Frauen mit atypischer Hyperplasie in einer früheren Brustbiopsie. Das Modell wurde in der Folge modifiziert (Gail Modell 2) und validiert, um das Risiko für invasiven Brustkrebs vorherzusagen.

Das Gail-Modell 2 ist am genauesten für Weiße Frauen, die jährliche Mammographien erhalten. Es neigt jedoch dazu, das Risiko bei jüngeren Frauen zu überschätzen, die keine jährlichen Mammographien erhalten. Im Gegensatz dazu unterschätzt es das Brustkrebsrisiko für Frauen mit signifikanter Familienanamnese und ist als Modell nur geeignet, wenn kein Verdacht auf

**empirische Risikovorhersagemodelle basieren auf epidemiologischen Studien**

**Übersicht in Tabelle 4-1**

**Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren, vor allem Alter & Familienanamnese**

**Modelle für Frauen zwischen 35-75 Jahre geeignet**

**Webapplikationen für 2 Modelle verfügbar**

**Gail-Modell: modifiziert und validiert für Risikovorhersage von invasivem Brustkrebs**

**Gail-Modell Version 2: am besten geeignet für die Risikovorhersage bei Weißen Frauen mit jährlicher Mammographie**

<p><b>Gail-Modell 2 = Grundlage für BCRAT-Tool: Schätzung des Fünfjahresrisikos &amp; Risiko bis 90 Jahre</b></p>	<p>ein hohes Brustkrebsrisiko besteht. Das Modell zeigt auch eine geringere Genauigkeit, wenn demografische Merkmale, wie Alter, Ethnie oder Umfang des Screenings in der angewendeten Populationen anders sind als in jener, in der das Modell ursprünglich konzipiert wurde [115, 116].</p>
<p><b>7 Risikofaktoren werden berücksichtigt</b></p>	<p>Das Gail-Modell 2 bildet die Grundlage für das Breast Cancer Risk Assessment Tool des National Cancer Institute (BCRAT). Das webbasierte BCRAT-Tool (<a href="http://www.cancer.gov/bcrisktool/">www.cancer.gov/bcrisktool/</a> in englischer Sprache) berechnet das Risiko einer Frau, in den nächsten fünf Jahren und im Laufe ihres Lebens bis zum 90. Lebensjahr an invasivem Brustkrebs zu erkranken. Es verwendet sieben Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Alter</li> <li>■ Alter bei der ersten Periode</li> <li>■ Alter zum Zeitpunkt der Geburt eines ersten Kindes (oder hat noch kein Kind geboren)</li> <li>■ Brustkrebs in der Familie (Mutter, Schwester oder Tochter)</li> <li>■ Anzahl früherer Brustbiopsien</li> <li>■ Anzahl der Brustbiopsien mit atypischer Hyperplasie</li> <li>■ Ethnie</li> </ul>
<p><b>Gail (BCRAT)-Modell: geeignet, um Hochrisikofrauen für Chemoprävention zu identifizieren</b></p>	<p>Das Gail (BCRAT)-Modell ist das am meisten verwendete Tool um Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko zu identifizieren, die von einer Chemoprävention profitieren. Darunter versteht man die präventive Gabe von selektiven Estrogenrezeptormodulatoren (SERM), wie Tamoxifen oder Raloxifen, die das Brustkrebsrisiko senken [117, 118]. Bei Frauen mit einem Fünfjahresrisiko von <math>\geq 1,67\%</math> oder Frauen mit einem Lebenszeitrisiko von <math>20\%</math> oder mehr kann nach Abwägung der Risiken und des Nutzens, eine Chemoprävention in Betracht gezogen werden [51, 119]. Dies entspricht der Vorgabe der Food and Drug Administration (FDA) für die Einnahme eines risikosenkenden Medikaments zur Verringerung des Brustkrebsrisikos. Die Verwendung von BCRAT oder anderer Brustkrebs-Risikobewertungsinstrumente zur Identifizierung von Frauen, die von einer Chemoprävention profitieren, wird in den USA von Leitlinien, herausgegeben vom National Comprehensive Cancer Network [16], von der American Society of Clinical Oncology [120] und der United States Preventive Services Task Force [121] empfohlen.</p>
<p><b>ungeeignet für Frauen mit genetisch bedingtem Risiko, früherer therapeutischer Thoraxbestrahlung &amp; Brustkrebs-vorgeschichte</b></p>	<p>Das Modell kann das Brustkrebsrisiko jedoch NICHT einschätzen für [122]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Frauen mit einer Genmutation in BRCA1 oder BRCA2</li> <li>■ Frauen mit anderen genetischen Syndromen wie das Li-Fraumeni-, Cowden- oder Bloom-Syndrom</li> <li>■ Frauen mit vorheriger Thoraxbestrahlung zur Behandlung eines Hodgkin-Lymphoms</li> <li>■ Frauen mit einer Vorgeschichte von einem invasiven, duktalem in situ oder lobulären in situ Karzinom</li> </ul>
<p><b>Limitation: nur Verwandte 1. Grades werden berücksichtigt</b></p>	<p>Eine der Einschränkungen des Modells ist, dass nur Verwandte ersten Grades einbezogen werden, was zu einer Unterschätzung des Risikos in 50 % der Fälle bei Frauen mit familiärem Krebsrisiko in der väterlichen Linie führt.</p>



## BCSC-Modell

Der Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC)-Risikorechner wurde an 1,1 Millionen Frauen entwickelt und validiert und in der Mayo Mammography Health Study extern validiert.

Im Jahr 2015 wurde der BCSC-Risikorechner aktualisiert, um gutartige Brustkrankheitsdiagnosen einzubeziehen und sowohl das Fünfjahres- als auch das Zehnjahresbrustkrebsrisiko abzuschätzen. Fünf- und Zehnjahresbrustkrebsrisikoberechnungen basieren auf fünf Faktoren:

- Alter
- Ethnie
- Familiengeschichte von Brustkrebs bei einer Verwandten ersten Grades (Mutter, Schwester oder Tochter)
- Vorgeschichte einer Brustbiopsie (Stanzbiopsie, Exzisionsbiopsie oder Feinnadelaspiration) mit gutartiger Diagnose einer Brusterkrankung
- Brustdichte (BI-RADS®: radiologische Beurteilung der Dichte des Brustgewebes durch einen Radiologen in der Mammographie)

Der Risikorechner berechnet das Risiko nur, wenn alle Informationen außer für ethnische Zugehörigkeit und Familiengeschichte eingegeben werden.

Der Risikorechner gilt NICHT für Frauen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Jünger als 35 Jahre oder älter als 74 Jahre
- Frühere Diagnose von Brustkrebs
- Frühere Diagnose eines duktales Karzinoms in situ (DCIS)
- Vorherige Brustvergrößerung
- Vorherige Mastektomie

Die Genauigkeit des BCSC-Modells wurde in einer ethnisch heterogenen Kohorte von 252.997 Frauen aus dem Großraum Chicago mit einem relativ hohen Anteil Schwarzer Frauen bewertet.

Die diskriminatorische Genauigkeit – wie gut das Modell vorhersagt, welche Frauen die Erkrankung und welche keine Erkrankung entwickeln werden – war zwar besser als das Gail-Modell, jedoch zu wenig treffsicher, um ein individuelles Risiko exakt vorherzusagen [123].

Der BCSC-Risikorechner wurde für die Verwendung durch Angehörige der Gesundheitsberufe entwickelt. Die aktuelle Version 2.0 ist in englischer Sprache abrufbar unter <https://tools.bscscc.org/BC5yearRisk/calculator.htm>

**BCSC-Risikorechner an 1,1 Mio. Frauen entwickelt & validiert**

**Fünf- & Zehnjahresrisiko basierend auf 5 Faktoren (aktualisierte Version von 2015)**

**BCSC-Modell geeignet für Frauen zwischen 35-74 Jahre, ohne Brustkrebs & ohne früherem DCIS**

**Genauigkeit der Risikovorhersage des BCSC-Modells zum Großteil an Schwarzen Frauen bewertet**

**aktuellste Version: 2.0**

Tabelle 4-1: Übersicht zu empirischen Vorhersagemodellen

	Prediction model				
	BRCAT (Gail/NCI) [38]	Barlow/BCSC premenopausal. [124]	Barlow/BCSC postmenopausal [124]	BCSC/Tice [125, 126]	Rosner-Colditz [127-130]
<b>Included risk factors</b>					
<b>Personal information</b>					
Age	√(>35years)	√	√	√(>35years)	√
Body Mass Index/weight			√		√
Alcohol consumption					
<b>Hormonal/reproductive factors</b>					
Age at menarche	√				
Age of 1 <sup>st</sup> life birth	√				
Age of menopause			√		
Parity					
Hormone replacement therapy			√		√
Oral contraceptive use					
<b>Personal breast disease</b>					
Breast density	Included in Chen model [131]	√	√	√	
Atypical ductal hyperplasia	√				
Lobular carcinoma in situ					
Prior breast biopsies	√	√	√	√	
Benign breast disease				√	√
<b>Family history</b>					
Degree relatives assessed	1 <sup>st</sup>	1 <sup>st</sup>	1 <sup>st</sup>	1 <sup>st</sup>	1 <sup>st</sup>
Age at breast cancer diagnosis in a relative					
Bilateral breast cancer					
Male breast cancer					
Ovarian cancer					
<b>Race/ethnicity</b>	√		√	√	
<b>Genetic testing</b>					
BRCA1/2					
SNPs	has been modelled			has been modelled	

	Prediction model				
	BRCAT (Gail/NCI) [38]	Barlow/BCSC premenopausal. [124]	Barlow/BCSC postmenopausal [124]	BCSC/Tice [125, 126]	Rosner-Colditz [127-130]
<i>Further characteristics</i>					
Prediction horizon	5-year lifetime (up to age 90)			5-year 10-year	
Web-based tool/domain	<a href="https://bcrisktool.cancer.gov/calculator.html">https://bcrisktool.cancer.gov/calculator.html</a> freely accessible	not available as a web-based tool		<a href="https://tools.bcscc.org/BC5yearRisk/calculator.htm">https://tools.bcscc.org/BC5yearRisk/calculator.htm</a> freely accessible	not available via a specific software, can be calculated using standard statistical packages
Language	english			english	
Not applicable for	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Younger than age 35 or older than age 74</li> <li>■ Women with mutation in BRCA1 or BRCA2</li> <li>■ Previous history of invasive or in situ (DCIS) breast cancer                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Women with a history of LCIS</li> </ul> </li> </ul>	Previous diagnosis of breast cancer or DCIS or prior breast augmentation or mastectomy		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Younger than age 35 or older than age 74</li> <li>■ Previous diagnosis of breast cancer, of DCIS                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Previous breast augmentation</li> <li>■ Previous mastectomy</li> </ul> </li> </ul>	
Best use	To determine if a patient is a candidate for risk-reducing medications [132]			Breast cancer risk prediction for most patients except for those with significant family history [132]	

Abkürzungen: BCSC=Breast Cancer Surveillance Consortium, BRCAT=Breast Cancer Risk Assessment Tool, DCIS=ductal carcinoma in situ, NCI=National Cancer Institute,, SNPs = single nucleotid polymorphisms

Tabelle adaptiert nach [100, 101, 132, 133]

\* Siehe Tabelle 1-3 Verwandtschaftsgrade

## 4.1.2 Genetische Risikomodelle

**genetische Modelle basieren auf Stammbauminformationen**

Wie in Kapitel 1.4 erläutert, basieren genetische Modelle auf der Auswertung von Familienstudien und Segregationsanalysen. Es werden Informationen des Stammbaums verwendet, um altersabhängige Mutations- und Erkrankungsrisiken für alle Familienangehörige eines Stammbaums zu berechnen [106].

**Claus-Modell erstes Ein-Gen-Modell**

Als erstes Modell wurde das Claus-Modell [134] als Ein-Gen-Modell entwickelt. Dies erfolgte zu einem Zeitpunkt, als die Gene BRCA1 und BRCA2 noch nicht bekannt waren. Nach der Identifikation von BRCA1 [135] und BRCA2 [136] wurde das BRCAPRO™-Modell entwickelt, das als Zwei-Gen-Modell BRCA1 und BRCA2 berücksichtigt [137]. Da die beiden Gene die familiäre Häufung nicht vollständig erklären konnten, wurden weitere Modelle mit einer polygenen Komponente entwickelt, das Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm (BOADICEA) Modell [138-140] und das International Breast Cancer Intervention Study (IBIS oder Tyrer-Cuzick) Modell [48].

**BRCAPRO™-Modell Zwei-Gen-Modell (BRCA1/2)**

**BOADICEA & IBIS Modelle mit polygener Komponente**

**Tabelle 4-1: Übersicht zu genetischen Modellen**

Tabelle 4-2 zeigt einen Überblick über genetische Vorhersagemodelle zum Brustkrebsrisiko und deren inkludierte Risikofaktoren, sowie deren Prognosehorizont, Anwendungsbereich und vorhandene Risikorechner.

**unterschiedliche epidemiologische & genetische Faktoren berücksichtigt**

Außer dem Alter inkludieren von den vier Modellen zwei Modelle (BOADICEA ab Version 6 und IBIS/Tyrer-Cuzick) neben den Informationen zur familiärem Brustkrebs noch weitere Risikofaktoren, wie zu Beispiel hormonelle und Reproduktionsfaktoren, die Brustdichte und den Body-Mass-Index. Hinsichtlich Familiengeschichte zu Brustkrebs erhebt das BRCAPRO™ die ausführlichsten Informationen.

**Webapplikationen für 2 Modelle, Lizenz notwendig**

Zwei Modelle (BOADICEA und IBIS/Tyrer-Cuzick) ermöglichen auf Basis von Webapplikationen die Berechnung des Zehnjahres- und Lebenszeit-Brustkrebsrisikos, wobei ersteres die Lebenszeit bis 80 Jahre und zweiteres bis 85 Jahre definiert. Der Risikorechner des BOADICEA-Modells errechnet zusätzlich das Fünfjahresrisiko. Für eine kommerzielle Nutzung der Risikorechner (BRCAPRO™ und IBIS/Tyrer-Cuzick) ist eine Lizenz erforderlich. In deutscher Sprache ist nur das Web-Tool des BOADICEA-Modells verfügbar, allerdings ist dieser Rechner nicht zur Unterstützung klinischer oder diagnostischer Entscheidungen lizenziert.

**BOADICEA-Modell auch in Deutsch verfügbar**

**Modelle geeignet für Frauen mit einem familiären Risiko für Brustkrebs und/oder Ovarialkarzinom**

Alle vier Modelle sind in erster Linie für Frauen mit einem familiären Risiko für Brustkrebs und/oder Ovarialkarzinom geeignet [134, 141, 142]. Zwei Modelle (Tyrer-Cuzick Modell, BOADICEA) könnten im Prinzip auch auf Bevölkerungsebene eingesetzt werden, da sie auch klassische Risikofaktoren inkludieren und nicht nur genetische Mutationen detektieren. Der klinische Nutzen dieser Modelle zur routinemäßigen Risikobewertung im klinischen Setting müsste vor ihrer Umsetzung jedoch erst nachgewiesen werden [113].

Nachfolgend werden die Modelle im Detail beschrieben.

### Claus-Modell

**Claus-Modell: Verwandte 1. & 2. Grades werden berücksichtigt**

Das Claus-Modell, abgeleitet aus der Cancer and Steroid Hormone Study, berechnet das Lebenszeitrisiko für Brustkrebs basierend auf dem Alter bei der Diagnose von Verwandten ersten und zweiten Grades mit Brustkrebs und Eierstockkrebs, und ob ein hohes Risiko ( $\geq 20\%$ ) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung vorliegt [134].

## BRACAPRO™-Modell

Das BRACAPRO™-Modell wurde als Vortest für BRCA-Mutationen entwickelt [143, 144]. Probabilistische Vorhersagealgorithmen nutzen das Wissen der Mendelschen Vererbung und anderer biologischer Eigenschaften von suszeptiblen Genen zur Identifizierung von Personen mit hohem Krebsrisiko aufgrund vererbter genetischer Anfälligkeit und Einschätzung des Krebsrisikos. BRACAPRO™ ist ein statistisches Modell mit zugehöriger Software zur Bewertung der Wahrscheinlichkeit, ob eine Frau mit einer Familiengeschichte von Brustkrebs und/oder Eierstockkrebs eine Mutation der BRCA1- und BRCA2-Gene trägt [145]. Diese Wahrscheinlichkeit basiert auf der Familienanamnese von Brustkrebs und/oder Ovarialkarzinom aller Verwandten ersten und zweiten Grades. Das BRACAPRO™-Modell ist bei der Vorhersage von Testergebnissen dann genau, wenn die Wahrscheinlichkeit, dass die Frau Trägerin einer Mutation ist, weniger als 70 % beträgt [146].

Das neueste Update der BRACAPRO™-Software beinhaltet aktualisierte Penetranzwerte für kontralateralen Brustkrebs, die Eingabe der ethnischen Zugehörigkeit für jedes Familienmitglied, um Familien, die mehr als eine ethnische Gruppe enthalten besser zu charakterisieren, und Mastektomie als Intervention.

Die Software zum BRACAPRO™-Modell kann kostenlos für die nicht-klinische Forschung direkt mit der R-Software verwendet werden, ist aber derzeit für klinische Forschungszwecke nur für Organisationen mit der Top-Level-Domain .org, .gov und .edu bestimmt. Für die kommerzielle Nutzung ist eine Lizenz erforderlich, siehe Website <https://projects.iq.harvard.edu/bayesmendel/BRACAPRO™>.

## BOADICEA-Modell

Das BOADICEA-Modell [139] wurde ursprünglich entwickelt, um die Risiken der Entwicklung von Brust- und Eierstockkrebs auf der Grundlage von BRCA1- und BRCA2-Mutationen und der Familienanamnese hinsichtlich Krebserkrankungen vorherzusagen. Es wurde nachträglich erweitert, um die Wirkungen seltener pathogener Varianten, Lebensstilfaktoren, hormoneller und reproduktiver Risikofaktoren, mammographischer Dichte und eines validierten polygenen Risikoscores für Brustkrebs mit einzubeziehen [147-150]. Das Modell wurde sowohl für die Vorhersage von Mutationsträgerwahrscheinlichkeiten als auch für zukünftige Krebsrisiken validiert [151-154]. Die zur Entwicklung von BOADICEA verwendete Methodik ist in mehreren Publikationen beschrieben [139, 140, 155]. Die Entwicklung und Validierung von BOADICEA, einschließlich des berücksichtigten polygenen Risikoscores, basiert auf Daten von Frauen europäischer Abstammung [42, 148]. Allerdings kann die Verteilung der Risikofaktoren je nach Population und Abstammung variieren [156].

Seit der BOADICEA Version 5 wird die Brustdichte als Risikofaktor berücksichtigt. Seit Mai 2022 steht Version 6 des BOADICEA-Modells [157] zur Verfügung, um die Mutationswahrscheinlichkeit in den Risikogenen BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, CHEK2 und BARD1, RAD51C und RAD51D und das zukünftige Risiko für Brustkrebs und Eierstockkrebs zu berechnen.

Das BOADICEA-Modell ist in das CanRisk Tool (<https://www.canrisk.org/de/>) implementiert und in deutscher Sprache verfügbar. Die BOADICEA-Webapplikation des Centre for Cancer Genetic Epidemiology der Universität Cambridge <https://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/> ist ein Forschungstool mit der sich Risikoberechnungen im Web durchführen lassen. Allerdings ist es nicht zur Unterstützung klinischer oder diagnostischer Entscheidungen lizenziert.

**BRACAPRO™-Modell:**  
Berücksichtigung von  
BRCA 1/2-Mutationen  
& Familienanamnese  
Verwandter 1. & 2. Grades

**Update mit zusätzlichen  
Risikofaktoren**

**Lizenz zur kommerziellen  
Nutzung des Modells  
notwendig**

**BOADICEA-Modell:**  
Vorhersage von  
Mutationsträger-  
wahrscheinlichkeiten  
& Krebsrisiken

**Validierung des Modells  
basiert auf Daten  
europäischer Frauen**

**Mai 2022:**  
Version 6 zur Berechnung  
zahlreicher Mutations-  
wahrscheinlichkeiten

**Webapplikation  
nicht für klinische  
oder diagnostische  
Entscheidungen lizenziert**

### IBIS-Modell (Tyrer-Cuzick Modell)

**IBIS/Tyrer-Cuzick Modell:**  
berücksichtigt  
epidemiologische &  
genetische Risikofaktoren

geeignet für die  
Vorhersage der  
Wahrscheinlichkeit einer  
BRCA1/2-Mutation &  
des Zehnjahres- bzw.  
Lebenszeitrisko für  
Brustkrebs

Das Tyrer-Cuzick Modell oder IBIS-Modell ist neben dem BOADICEA-Modell ein genetisches Modell, das auch nicht-genetische Risikofaktoren berücksichtigt. Das Modell geht davon aus, dass es neben den BRCA1/2-Genen ein für Brustkrebs prädisponierendes Gen gibt. Die Risiken für die Entwicklung von Brustkrebs für die Allgemeinbevölkerung wurden aus Daten des Thames Cancer Registry (UK) zwischen 2005 und 2009 ermittelt. Das Risiko aus der Familienanamnese, verursacht durch die veränderten Gene, wurde entsprechend den Ergebnissen der schwedischen populationsbasierten Registerstudie [158] modelliert. Die Familienanamnese der Frau wird verwendet, um die Wahrscheinlichkeit zu berechnen, ob sie Trägerin eines veränderten Gens ist, was sich wiederum auf ihre Wahrscheinlichkeit auswirkt, an Brustkrebs zu erkranken. Das Risiko anderer klassischer Faktoren, einschließlich des Alters beim ersten Kind und gutartiger Erkrankungen wird mit dem familiären Risiko kombiniert.

Das Modell wird verwendet, um die Wahrscheinlichkeit einer Person zu berechnen, Träger der BRCA1- oder BRCA2-Mutationen zu sein und es schätzt die Wahrscheinlichkeit einer Frau in zehn Jahren und im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken. Wenn das Modell eine Wahrscheinlichkeit von 10 % oder mehr vorhersagt, dass eine Mutation in BRCA1, BRCA2 oder beiden vorliegt, wird eine genetische Beratung empfohlen [48].

**Brustkrebsrisikovorhersage**  
basierend auf  
9 Risikofaktoren

Das Modell schätzt das Brustkrebsrisiko auf der Grundlage der folgenden Risikofaktoren:

- Alter
- Body-Mass-Index
- Alter bei Menarche
- Alter beim ersten Kind
- Alter zum Zeitpunkt der Wechseljahre (falls zutreffend)
- Vorgeschichte einer gutartigen Brusterkrankung, die das Brustkrebsrisiko erhöht wie Hyperplasie, atypische Hyperplasie, lobuläres in situ Karzinom (LCIS)
- Eierstockkrebs in der Anamnese
- Einsatz einer Hormonersatztherapie
- Familienanamnese (einschließlich Brust- und Eierstockkrebs, Gentests, falls durchgeführt)

Die aktuelle Version des Modells (Version 8) enthält zusätzlich die mammo-graphische Brustdichte als Risikofaktor.

**Software des IBIS Breast  
Cancer Risk Evaluation Tool  
für Frauen mit LCIS-  
Vorgeschichte geeignet**

Download verfügbar,  
jedoch Lizenz für  
kommerzielle Nutzung  
notwendig

Für Frauen mit LCIS in der Vorgeschichte kann das „IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool“ verwendet werden, um das Risiko für invasiven Brustkrebs oder DCIS einzuschätzen. Die Software kann unter <https://ems-trials.org/riskevaluator/> heruntergeladen werden. Eine kommerzielle Nutzung erfordert eine Lizenz. Zusätzlich gibt es zwei webbasierte Tyrer-Cuzick Risikoassessment Rechner für klinische Zwecke. Sie sind unter **Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.** und <https://ibis.ikonopedia.com/> in englischer Sprache online abrufbar.

Im Tyrer-Cuzick Score gelten weniger als 15 % Brustkrebsrisiko als durchschnittliches Lebenszeitrisko, 15-19 % gelten als mittleres Risiko und mehr als 20 % als hohes Risiko.

Tabelle 4-2: Übersicht zu genetischen Vorhersagemodellen

	Prediction model			
	BOADICEA [138, 155]	BRCAPRO™ [137]	IBIS/Tyrer-Cuzick [48, 141]	Claus [134]
<b>Included risk factors</b>				
<b>Personal information</b>				
Age	√	√	√	√
Body Mass Index/weight	included v6		√	
Alcohol consumption	included v6			
<b>Hormonal/reproductive factors</b>				
Age at menarche	included v6		√	
Age of 1 <sup>st</sup> life birth	included v6		√	
Age of menopause	included v6		√	
Parity	included v6		√	
Hormone replacement therapy	included v6		√	
Oral contraceptive use	included v6			
<b>Personal breast disease</b>				
Breast density	included v6		√	
Atypical ductal hyperplasia			√	
Lobular carcinoma in situ			√	
Prior breast biopsies			√	
Benign breast disease				
<b>Family history</b>				
Degree relatives assessed*	any	any	1 <sup>st</sup> , 2 <sup>nd</sup>	1 <sup>st</sup> , 2 <sup>nd</sup>
Age at breast cancer diagnosis in a relative	√	√	√	√
Bilateral breast cancer		√	√	
Male breast cancer	√	√		
Ovarian cancer	√	√	√	
<b>Race/ethnicity</b>		√		
<b>Genetic testing</b>				
BRCA1/2	√	√	√	
SNPs	has been modelled	has been modelled	has been modelled	

	Prediction model			
	BOADICEA [138, 155]	BRCAPRO™ [137]	IBIS/Tyrer-Cuzick [48, 141]	Claus [134]
<b>Further characteristics</b>				
<b>Prediction horizon</b>	5-year 10-year Lifetime (up to age 80)		10-year Lifetime (up to age 85)	
<b>Web-based tool/domain</b>	BOADICEA Web Application is a research tool and it is not licensed to support clinical or diagnostic decisions: <a href="https://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/">https://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/</a> Open access, registration required: <a href="https://www.canrisk.org/de/">https://www.canrisk.org/de/</a>	software is free for non-clinical research using the R package, for commercial use license required	for research purposes: <a href="http://www.ems-trials.org/riskevaluator/">http://www.ems-trials.org/riskevaluator/</a> for clinical use: <a href="https://ibis-risk-calculator.magview.com/">https://ibis-risk-calculator.magview.com/</a> <a href="https://ibis.ikonopedia.com">https://ibis.ikonopedia.com</a>	not available
<b>Language</b>	English, German	English	English	
<b>Not applicable for</b>		Women with average breast cancer risk without family history	Women who have already been diagnosed with breast cancer or DCIS	
<b>Best use</b>	Comprehensive model for calculating future risk of breast or ovarian cancer and mutations in moderate- or high-risk genes	Assessing the probability of a germline deleterious mutation of the BRCA1/2 genes, decision aid whether to undergo genetic testing	Decision-making about genetic counselling, breast cancer risk prediction for patients with family history of young age (<50) at diagnosis of cancer, Second-degree relatives with breast or ovarian cancers, male breast cancers, ovarian cancer [132]	

Abkürzungen: BOADICEA=Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm, DCIS=ductal carcinoma in situ,

IBIS=International Breast Cancer Intervention Study, SNPS=single nucleotid polymorphisms, v6=version 6

Tabelle adaptiert nach [100, 101, 132, 133, 150, 159]

\* Siehe Tabelle 1-3 Verwandtschaftsgrade im Anhang



### 4.1.3 Weitere Modelle

Diese Modelle verwenden eigene Algorithmen oder ermöglichen individuelle Risikoberechnungen bzw. wurden für die Vorhersage von mehreren Krebsarten entwickelt.

**weitere Modelle mit eigenen Algorithmen & nicht nur auf Brustkrebs begrenzt**

#### Hippisley-Cox and Coupland Modell

Das Hippisley-Cox and Coupland Modell [160] beinhaltet eine Reihe von Risikovorhersagealgorithmen, die zusammen als QCancer-Algorithmen bekannt sind [161] und auf die 11 häufigsten Krebsarten bei Männern und Frauen, darunter auch Brustkrebs, fokussieren. Die QCancer®-Tools wurden für die britische Bevölkerung entwickelt und sind für die Verwendung in Großbritannien bestimmt.

**Hippisley-Cox and Coupland Modell: Risikovorhersage der 11 häufigsten Krebsarten, für Verwendung in UK entwickelt**

#### Individualized Coherent Absolute Risk Estimators (iCARE) Modell

Das Individualized Coherent Absolute Risk Estimators (iCARE) Modell [162, 163] ist ein extern validiertes Tool, das Forscher\*innen ermöglicht, schnell Berechnungen für das absolute Brustkrebsrisiko zu erstellen und folglich das Risiko für Einzelpersonen basierend auf einer Reihe von benutzerdefinierten Eingabeparametern abschätzen zu können. Es ist möglich neue Risikofaktoren zu ändern oder zu aktualisieren oder das Modell basierend auf der Spezifikation von Inputparametern auf verschiedene Bevölkerungsgruppen zuzuschneiden.

**iCARE-Modell: Berechnung des absoluten Brustkrebsrisikos**

**adaptierbar für verschiedene Bevölkerungsgruppen**

#### Breast Cancer Risk Model to Identify Higher Risk Women at-Mammographic Screening

Das Breast Cancer Risk Model to Identify Higher Risk Women at Mammographic Screening [164] ist ein nicht validiertes Brustkrebs-Risikomodell, das im Screening in einer allgemeinen Population verwendet werden kann. Inkludierte Risikofaktoren sind die prozentuelle mammographische Dichte, das Brustvolumen, Alter, vorangegangene Biopsien, Brustkrebs in der Familie ersten Grades, Anzahl der Geburten, Menopausen Status und Hormonersatztherapie-Nutzung.

**Model to Identify Higher Risk Women: Berücksichtigung von 8 Risikofaktoren**

**nicht validiert**

### 4.1.4 Vergleich der Risikovorhersage durch Risikorechner

In der Literatur finden sich wenige Studien, die unterschiedliche Risikorechner vergleichen.

**Vergleich der Modelle:**

Bei den Risikomodellen BOADICEA und IBIS zeigten Auswertungen in einer prospektiven Kohorte, dass die Ergebnisse bezüglich des Lebenszeitriskos stark voneinander abweichen. Bei Verwendung der NCCN-Guidelines stufte das IBIS-Modell etwa 60 % der Frauen in die Hochrisikogruppe ein, bei BOADICEA nur etwa 20 % [165]. Die Abweichungen zwischen den beiden Modellen IBIS und BOADICEA verringerten sich, wenn statt des Lebenszeitriskos das Zehnjahresrisiko herangezogen wird. Dies liegt u. a. daran, dass verschiedene Modelle das Lebensrisiko unterschiedlich definieren, entweder bis zum Alter von 80 Jahren wie das BOADICEA Modell oder bis zu 85 Jahren wie im Tyrer-Cuzick Modell [106].

**BOADICEA vs. IBIS: große Unterschiede in der Vorhersage des Lebenszeitriskos**

<p><b>Gail vs. IBIS (Version 7) vs. BRCAPRO™:</b> nur in 0,2 % der Fälle ergaben alle 3 Modelle <math>\geq 20</math> %-Lebenszeitrisiko für Brustkrebs</p> <p><b>IBIS identifiziert mit höherer Wahrscheinlichkeit „Hochrisiko“ als Gail-Modell</b></p>	<p>Eine andere Studie vergleicht die Übereinstimmung von drei Brustkrebs-Risikovorhersagemodellen bei Frauen, die sich zum Mammographie-Screening vorstellten [166]. Es wurde das geschätzte Lebenszeitrisiko für Brustkrebs mit dem modifizierten Gail-Modell, dem IBIS (Tyrer-Cuzick Modell, Version 7) und dem BRCAPRO™-Modell kalkuliert. Für jede Frau wurde unter Verwendung der Modelle ein Cut-off Risiko von 20 % ermittelt. Insgesamt hatten 13,7 % der Frauen ein Lebenszeitrisiko von 20 % oder mehr, gemäß dem Tyrer-Cuzick Modell 12,1 % der Frauen, 0,6 % gemäß dem BRCAPRO™-Modell und 4,4 % gemäß dem modifizierten Gail-Modell. Nur 0,2 % hatten nach allen drei Modellen ein Risiko von 20 % oder mehr. Frauen wurden nach dem IBIS (Tyrer-Cuzick)-Modell mit einer signifikant höherer Wahrscheinlichkeit als „Hochrisiko“ eingestuft als nach dem modifizierten Gail-Modell.</p>
---	---

#### 4.1.5 Laufende und abgeschlossene Forschung zu Vorhersagemodellen

<p><b>abgeschlossene bzw. laufende große Validierungsstudien zu Risikovorhersagemodellen</b></p>	<p>Die Entwicklung neuer oder Validierung aktualisierter Modelle zur Vorhersage des Brustkrebsrisikos ist das Ziel mehrerer großer Studien, die in Europa durchgeführt wurden bzw. werden. Viele dieser Studien sammeln umfassende Informationen zu Risikofaktoren für Brustkrebs basierend auf Daten von Blut- oder Speichelproben, Fragebögen und Mammographien [131, 167-173].</p>
<p><b>PROCAS 1 (UK):</b> n=9.363 Frauen Entwicklung eines Risikoscores basierend auf der 1. Mammographie</p>	<p>Im Jahr 2009 startete die größte Forschungsstudie im UK <b>Predicting the Risk of Cancer at Screening (PROCAS 1)</b>. In dieser Studie wurden Daten von Frauen im Rahmen ihrer ersten Mammographie zur Entwicklung eines Risikoscores erhoben. In einer Subkohorte von 9.363 Frauen im Alter von 46 bis 73 Jahren ohne vorherige Brustkrebsdiagnose fügte die Genotypisierung von 18 SNPs und die mammographischen Dichte basierend auf dem Tyrer-Cuzick-Modell wesentliche Informationen zur Risikobewertung hinzu [174].</p>
<p><b>PROCAS 2 (UK):</b> n=18.600 Untersuchung eines personalisierten Risikoscores</p>	<p>2015 startete die <b>zweite Phase der Studie (PROCAS 2)</b>. Dabei wurde bei rund 18.600 Frauen die Machbarkeit eines personalisierten Risikoscores beim ersten Screening-Termin untersucht, und welche Auswirkungen diese Änderung im Brustkrebs-Screening auf die National Health Service (NHS)-Mitarbeiter, Patientinnen und andere Organisationen haben [175].</p>
<p><b>KARMA-Studie (Schweden):</b> laufende Studie zu einem Brustkrebs-Risikovorhersagemodell &amp; Aufbau einer Datenbank</p>	<p>Die vorrangigen Ziele der schwedischen <b>Karolinska Mammography Project for Risk Prediction of Breast Cancer (KARMA-)Studie</b> sind die Rolle und Interaktion zwischen der mammographischen Dichte, genetischer Determinanten und Lebensstil betreffend das Brustkrebsrisiko in einer großen populationsbezogenen Kohortenstudie zu untersuchen. Dadurch soll ein umfassendes Risikovorhersagemodell einschließlich aller bekannten und etablierter Risikofaktoren für Brustkrebs entwickelt, neue Biomarker zur Früherkennung und Prävention von Brustkrebs unter Verwendung genomischer und proteomischer Ansätze entdeckt und der Aufbau einer umfassenden Datenbank für weiterführende wissenschaftliche Studien gefördert werden [176].</p>

Die **Personalised Risk-Based Mammography Screening (PRISMA-)**Studie ist eine prospektive Kohortenstudie aus den Niederlanden, die seit 2014 im Rahmen des zweijährlichen Brustkrebs-Früherkennungsprogramms durchgeführt wird. Informationen zu wichtigen Risikofaktoren für Brustkrebs, wie Familienanamnese, genetische Informationen, Lebensstilfaktoren und mammographische Brustdichte werden von Frauen im Alter von 50-75 Jahren gesammelt und etablierte Brustkrebsrisikomodelle um neue mögliche Prädiktoren erweitert und weiterentwickelt. Basierend auf dem endgültigen Risikovorhersagemodell soll das Nutzen-Schaden-Verhältnis verschiedener risikobasierter Screening-Strategien, mit unterschiedlichem Altersbeginn des Screenings, Frequenz- und Screening-Modalität bewertet werden und ob ein maßgeschneidertes Brustkrebs-Screening implementiert werden sollte [177, 178].

**PRISMA (Niederlande):**  
Weiterentwicklung  
etablierter  
Brustkrebsrisikovorher-  
sagemodelle  
→ Bewertung des  
Nutzen-Schaden-Verhältnis  
unterschiedlicher  
Strategien (laufend)

Das **Breast Cancer Stratification (B-CAST-)**Projekt wurde vom niederländischen Krebsinstitut „Antoni Van Leeuwenhoek“ koordiniert und über fünf Jahre, bis September 2020, durchgeführt. Das Ziel von B-CAST war es, bei Frauen mit mittlerem bis hohem Brustkrebsrisiko die Prognose des Brustkrebs-Subtyps zu ermitteln, der sich am wahrscheinlichsten entwickeln wird. Dies wird durch groß angelegte pathologisch-molekulare Analysen von über 20.000 Brusttumoren erreicht. Diese Daten werden in die Entwicklung von Risikovorhersage- und Prognosemodellen einfließen, die in Längsschnittkohorten und klinischen Studien validiert und in Online-Tools integriert werden. Der nächste Schritt ist die Evaluierung, wie eine risikostratifizierte öffentliche Gesundheits- und klinische Strategien umgesetzt werden können [179].

**B-CAST Projekt**  
(Niederlande):  
Vorhersage zum  
Brustkrebs-Subtyp  
& Evaluierung einer  
möglichen Umsetzung  
von risikostratifizierten  
Strategien

Das **Breast Cancer Risk after Diagnostic Gene Sequencing (BRIDGES-)**Projekt wird vom Forschungs- und Innovationsprogramm Horizon 2020 der Europäischen Union finanziert. In diesem Projekt soll eine Wissensbasis aufgebaut werden, die die Identifizierung von Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko ermöglicht, insbesondere durch umfassende Bewertungen von DNA-Varianten in bekannten und vermuteten Brustkrebsgenen.

**BRIDGES (EU):**  
Identifizierung von  
Hochrisiko-Frauen unter  
Berücksichtigung von  
Brustkrebsgenen

Ein weiteres von Horizon 2020 finanzierte Forschungsprogramm, das **Female Cancer Prediction Using Cervical Omics to Individualise Screening and Prevention (FORECEE-)**Programm, hat zum Ziel, anhand empirischer Daten den Wert der Integration von Epigenomik und Genomik für die Risikovorhersage und Prävention von frauenspezifischen Krebsarten zu untersuchen. [180].

**FORECEE (EU):**  
Berücksichtigung von  
Epigenomik und Genomik  
für die Risikovorhersage

Die **Andromeda-Studie** ist eine prospektive Kohortenstudie mit 21.000 Frauen im Alter von 46-67 Jahren, die an einem Brustkrebs-Screening-Programm in der norditalienischen Region Piemont teilnehmen. Die Studie hat zum Ziel, eine geeignete risikobasierte Stratifizierung für ein personalisiertes Screening unter Berücksichtigung verschiedener Kriterien zu definieren. Darüber hinaus soll die diagnostische Genauigkeit ausgewählter zirkulierender microRNAs als potenzielle molekulare Biomarker für die nicht-invasive Früherkennung in Kombination mit der Analyse von SNPs in einer Fall-Kontroll-Studie innerhalb der Kohorte bewertet werden [181].

**Andromeda-Studie**  
(Italien):  
n=21.000  
Bewertung eines  
personalisierten  
Screenings & microRNAs  
als potenzielle molekulare  
Biomarker

## 4.2 Prognostische Qualität der Risikomodelle

### 4.2.1 Identifizierte Literatur

**aus insgesamt 862 Quellen: 8 SRs identifiziert** Für die Beantwortung der prognostischen Qualität der identifizierten Vorhersagemodelle standen insgesamt 862 Quellen für die Literatursuche zur Verfügung. Der Auswahlprozess mit Gründen für den Ausschluss ist in Abbildung 4-1 dargestellt.

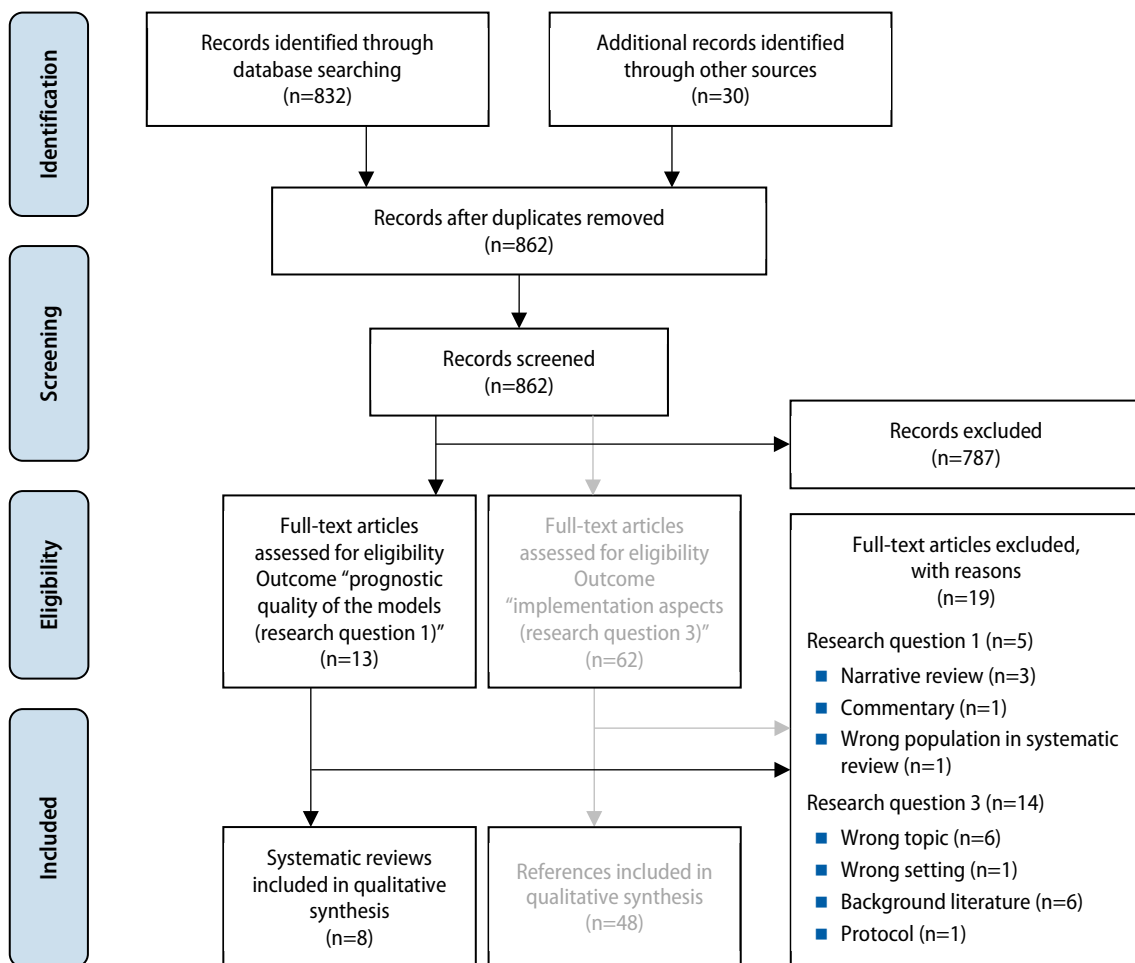


Abbildung 4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) für prognostische Qualität

### 4.2.2 Überblick der systematischen Reviews

**8 SRs erfüllten  
Einschlusskriterien**

Für den Outcome „prognostische Qualität der Vorhersagemodelle“ wurden acht systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Eine systematische Übersichtsarbeit [182], die ausschließlich Studien zum Gail-Modell mit asiatischer Population inkludierte, wurde ausgeschlossen, da sie nicht den Einschlusskriterien entsprach.

## Charakteristika der systematischen Übersichtsarbeiten

### Qualitätsbewertung

Die Qualität der identifizierten Übersichtsarbeiten wurde mittels Qualitätsbewertungstool AMSTAR 2 [114] bewertet. Die systematischen Übersichtsarbeiten weisen geringfügige bis größere methodische Mängel auf. Drei davon [102, 183, 184] haben deutliche methodische Mängel mit einem hohen Bias- Risiko. Der wesentlichste Kritikpunkt bezieht sich darauf, dass die Auswahlkriterien für den Einschluss der Primärstudien und die kritischen Studienbewertungen weitgehend fehlten, und die Datenerfassung unklar war. Während drei Übersichtsarbeiten [102, 184, 185] keine Qualitätsbeurteilung der inkludierten Studien berichteten, wurde in den übrigen Übersichtsarbeiten die Qualität der Primärstudien mit unterschiedlichen Methoden [186-192] beurteilt. Ob sich Konsequenzen aus der Qualitätsbewertung ergeben haben, blieb jedoch unklar. Zwei der systematischen Übersichtsarbeiten [96, 99] weisen ein geringes Bias-Risiko auf. Tabelle A-3 und Tabelle A-4 im Anhang präsentieren die detaillierten Qualitätsbeurteilungen der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten.

**alle SRs geringfügige bis größere methodische Mängel,  
3 SRs mit hohem Verzerrungsrisiko**

### Publikationszeitraum, Sprache und Länder

Die acht eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten wurden in englischer Sprache verfasst und im Zeitraum zwischen 2011 und 2020 publiziert. Hinsichtlich der Affiliationen der Erstautor\*innen ergeben sich aus den systematischen Übersichtsarbeiten folgende Länderzugehörigkeiten: 1 aus den Niederlanden [184], 1 aus Spanien [99], 2 aus UK [96, 183], 1 aus Dänemark [185], 1 aus Thailand [102], 1 aus China [193] und 1 aus Singapur [144].

**Publikationszeitraum zwischen 2011-2020  
5 SRs aus Europa,  
3 aus Asien**

### Thematische Schwerpunkte

Eine systematische Übersichtsarbeit [144] legte den Fokus auf Brustkrebs-Risikovorhersagemodelle, die um häufig vorkommende Suszeptibilitätsvarianten erweitert wurden. Ziel war es, das Ausmaß der Verbesserung der Diskriminierung durch das Hinzufügen genetischer Informationen in den SNPs-erweiterten Risikomodellen darzustellen und zu untersuchen, ob sich die Fähigkeit des Modells, den Risikograd einer Person im Verhältnis zur Gesamtbevölkerung richtig einzustufen, verbessert hat.

**Vergleich von Risikovorhersagemodellen ohne & mit genetischen Informationen**

Eine weitere systematische Übersichtsarbeit [185] untersuchte den Einfluss von Brustdichte auf die Diskriminierung durch den Vergleich von Risikomodellen ohne und mit Hinzufügung der Brustdichte als wichtigen Risikofaktor für das Auftreten von Brustkrebs.

**Vergleich von Risikovorhersagemodellen ohne & mit Messung der Brustdichte**

Eine andere systematische Übersichtsarbeit [193] untersuchte die Performanz von unterschiedlichen Versionen des BRCAT-(Gail-)Modells, wie gut die Modelle kalibriert sind (inwiefern beobachtete und erwartete Fälle voneinander abweichen), wie gut sie Erkrankte von Nichterkrankten unterscheiden können, sowie die Sensitivität, Spezifität und diagnostische Odds Ratio. Es wurden drei Meta-Analysen durchgeführt sowie eine Trial Sequential Analysis (TSA) zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse der Meta-Analyse.

**Performanz der Gail (BRCAT)-Modelle**

Die übrigen fünf systematische Übersichtsarbeiten untersuchten die Güte der Modelle mit unterschiedlichen Fragestellungen, um die Performanz der einzelnen Modelle vergleichen zu können [96] oder um die verfügbare Evidenz zur Entwicklung und Bewertung multivariabler Risikomodelle in risikobasierten Krebsvorsorgeprogrammen darzustellen [184]. Eine Übersichtsarbeit evaluierte sowohl Risikomodelle für Brustkrebs, als auch für Gebär-

**Performanz & Vergleich von Risikovorhersagemodellen mit unterschiedlichen Fragestellungen**

mutterhalskrebs und Darmkrebs, deren Risikofaktoren bei potenziellen Screening-Teilnehmer\*innen leicht erhoben werden können. Modelle mit genetischen Variablen und Brustkrebsrisikomodelle mit Daten zur Brustdichte wurden nicht berücksichtigt. In dieser Arbeit werden nur die Ergebnisse zu den Brustkrebs-Risikomodellen dargestellt. Eine weitere systematische Übersichtsarbeit [183] fokussierte auf Modelle zur Vorhersage des Brustkrebsrisikos zum Selbstassessment, eine andere Übersichtsarbeit [99] legte den Schwerpunkt auf Modelle, die sich an Frauen in der allgemeinen Bevölkerung richten. Eine systematische Übersichtsarbeit [102] inkludierte Studien zu Vorhersagemodellen, die entweder neu entwickelt wurden oder bestehende modifizierten.

Die detaillierten Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sind in Tabelle A-1 und Tabelle A-2 im Anhang zusammengefasst [96, 99, 102, 144, 183-185, 193].

### Eingeschlossene Studien in den systematischen Übersichtsarbeiten

<p><b>in SRs 12-63 Validierungsstudien von 1-17 Modellen analysiert</b></p>	<p>In die acht systematischen Übersichtsarbeiten wurden 12 [184, 185] bis 63 [193] Primärstudien, bzw. ein [193] bis 17 Modelle [96] aus den Jahren 1989 bis 2019 eingeschlossen. Eine systematische Übersichtsarbeit [102] inkludierte 25 Studien, berichtet wurden jedoch nur die Daten von 18 Studien, die übrigen sieben Studien wurden nicht im Detail beschrieben. Sieben der acht eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten berichten das Studiendesign der eingeschlossenen Studien. Überwiegendes Studiendesign waren Fall-Kontroll-Studien (81) und Kohortenstudien (50), wobei oftmals dieselben Studien in mehreren Übersichtsarbeiten eingeschlossen wurden.</p>
<p><b>häufigstes Studiendesign: Fall-Kontroll- und Kohortenstudien</b></p>	<p>Primäre Ergebnisparameter waren in allen Übersichtsarbeiten die diskriminatorische Genauigkeit und die Genauigkeit der Kalibrierung.</p>
<p><b>primäre Outcomes: Kalibrierung &amp; diskriminatorische Genauigkeit</b></p>	<p>Eine Übersichtsarbeit [193] berichtet darüber hinaus die diagnostische Genauigkeit, d. h. Sensitivität, Spezifität und diagnostische Odds Ratio, anhand von 14 Studien des Gail-Modells, davon sechs Validierungsstudien mit Daten von chinesischen Populationen mit kleiner Stichprobengröße von maximal 400 Frauen.</p>
<p><b>Gail-Modell &amp; Variationen am häufigsten in unterschiedlichen Populationen (USA, Europa, Asien, Australien) validiert</b></p>	<p>Frauen kaukasischer oder europäischer Herkunft wurden in der Mehrzahl der Studien bzw. Modelle untersucht und das mit Abstand am häufigsten validierte Modell ist das Gail-Modell, das oftmals modifiziert wurde und in vielen unterschiedlichen Populationen validiert wurde. Insgesamt fanden sich 58 Publikationen zum Gail-Modell, davon 33 aus den USA, zehn aus Europa, 12 aus Asien und drei aus Australien. Sechs Publikationen zum BCSC-Modell stammen aus den USA; von neun Publikationen zum Rosner und Col-ditz Modell kommen acht aus den USA, eine aus Frankreich; von acht Publikationen zum IBIS-Modell kommen zwei aus den USA, fünf aus dem UK und eine aus Australien. Eine Publikation zum BOADICEA-Modell und eine Publikation zum BRCAPRO™-Modell kommen aus Australien. Von 24 originären Modellen kommen vier aus Europa, neun aus den USA, neun aus Asien, eine aus Kanada und eine aus Indien.</p>

## 4.2.3 Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten

### Gail-Modell

Das ursprüngliche Gail Modell aus dem Jahr 1989 inkludiert die Risikofaktoren, Alter, Brustkrebs in der Familienanamnese, Alter bei der ersten Geburt, Menarche, und frühere Biopsien. Das Gail-Modell wurde in verschiedenen Populationen validiert und vielfach modifiziert, die gepoolte AUC<sup>3</sup> für das Gail-Modell beträgt, abhängig welche Studien des Gail-Modells inkludiert wurden, 0,55 (0,52–0,60)<sup>4</sup> bzw. 0,61 (0,59–0,63) mit erheblicher Heterogenität, die sich durch die geografische Region der inkludierten Population zumindest teilweise erklären lässt. Zwei Studien in asiatischen Populationen zeigten extreme Werte mit einer AUC von 0,41 [194] bzw. 0,93 [195].

Das Hinzufügen (z. B. von Brustdichte als zusätzlichen prädiktiven Faktor oder von Zytologie von Brustwarzen-Aspiratflüssigkeit, Body-Mass-Index, Hormonersatztherapie, Alkohol, körperliche Aktivität, Ernährung, Ethnie) oder Entfernen von Risikofaktoren resultierte in einer AUC zwischen 0,56 und 0,68. Eine Studie eines Body-Mass-Index-adjustierten Gail-Modells berichtet eine AUC von 0,85 [185].

Die Bandbreite der Kalibrierung der modifizierten Gail-Modelle liegt zwischen 0,93 und 1,17(E/O)<sup>5</sup>. Die gepoolte E/O Ratio beträgt 1,16 (1,05–1,30) bzw. 0,95 (0,88–1,01) [193], abhängig welche Studien des Gail-Modells inkludiert wurden. Es zeigt sich ein hoher Grad an Heterogenität zwischen den Studien und extremen Werten in zwei Studien in einer Hochrisikopopulation [196, 197]. Das Gail-Modell zeigt eine Tendenz, das Brustkrebsrisiko für asiatische Frauen (gepoolte E/O von 1,98) im Vergleich zu nordamerikanischen (gepoolte E/O von 1,02) und europäischen (gepoolte E/O von 1,05) Frauen zu überschätzen.

Die Gail-Modelle zeigen eine eingeschränkte Fähigkeit zwischen Frauen unterscheiden zu können, die an Brustkrebs erkranken, und solchen, bei denen dies nicht der Fall ist, und sind daher für die Risikovorhersage auf individueller Ebene von eingeschränktem Nutzen [51, 193, 198]. Die Inzidenz von Brustkrebs für amerikanische und europäische Frauen dürfte das Modell zufriedenstellend vorhersagen.

**Gail-Modell vielfach modifiziert:  
gepoolte AUC (Range):  
0,55-0,61**

**Heterogenität vor allem durch geografische Regionen erklärbar**

**Hinzufügen oder Entfernen von Risikofaktoren keinen großen Effekt auf AUC**

**Bandbreite der Kalibrierung:  
E/O-Ratio: 0,93-1,17**

**Tendenz einer Überschätzung des Brustkrebsrisikos für asiatische Frauen**

**eingeschränkte diskriminatorische Genauigkeit, ausreichende Kalibrierung für amerikanische & europäische Frauen**

<sup>3</sup> Eine AUC von 0,5 bedeutet, dass die Diskriminationsgenauigkeit eines Modells nicht besser ist als ein Münzwurf. Ein Modell mit einer AUC von 1,0 weist eine perfekte Diskriminationsgenauigkeit auf und würde das individuelle Brustkrebsrisiko korrekt voraussagen. Realistischerweise wird Modellen mit einer AUC von 0,7 oder 0,8 eine gute Unterscheidungsgenauigkeit attestiert.

<sup>4</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird innerhalb der Klammer das CI für das Konfidenzintervall in diesem Kapitelabschnitt weggelassen.

<sup>5</sup> Ein E/O Ratio von 1 bedeutet, dass das absolute Risiko von Brustkrebs exakt vorhergesagt wird, während bei einem E/O Ratio von > 1 das absolute Risiko etwas überschätzt wird.



### BCSC-Modell

**diskriminatorische  
Genauigkeit des  
BCSC-Modells:  
AUC (Range): 0,58-0,67**

**akzeptable Kalibrierung  
(E/O-Ratio: 0,95-1,05)**

Das BCSC-Modell inkludiert neben den klassischen Risikofaktoren die mammographische Brustdichte. Der AUC-Wert für das BCSC-Modell war gering bis moderat und reichte von 0,58 bis 0,67. Drei Studien fügten dem Modell einen PRS hinzu und erreichten eine AUC von 0,69 [199], 0,65 [200] bzw. 0,72 [201], letzterer Wert für die Vorhersage von Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs. Die Kalibrierungen (E/O Ratio) zum BCSC-Modell zeigten Werte von 0,98 bis 1,03 bei Betrachtung des Fünfjahresrisikos, bzw. 0,95 bis 1,05 für das Zehnjahresrisiko [99].

### Rosner und Colditz Modell

**modifiziertes Rosner &  
Colditz Modell:  
AUC (Range): 0,635-0,68**

**akzeptable Kalibrierung  
(E/O-Ratio: 0,95-1,01)**

Das ursprüngliche Rosner und Colditz Modell mit einer AUC von 0,57 wurde mehrfach modifiziert. Mit der zusätzlichen Berücksichtigung von Serum Östradiol hatte das modifizierte Modell eine signifikant höhere Unterscheidungsgenauigkeit (AUC von 0,645) als das Modell ohne Serum Östradiol (AUC 0,635) [202]. Das Hinzufügen eines PRS, der mammographischen Dichte und mehrerer Hormonspiegelbestimmungen ergab einen AUC-Wert von 0,68 [203]. Die Modelle waren mit einer E/O Ratio von 0,95 bis 1,01 gut kalibriert.

### IBIS (Tyrer-Cuzick)-Modell

**diskriminatorische  
Genauigkeit der  
modifizierten IBIS-Modelle:  
AUC (Range): 0,51-0,76**

Die Originalstudie [48] zur Entwicklung des Tyrer-Cuzick-Modells beinhaltete keine Validierung, wurde aber später extern validiert [171]. Die diskriminatorische Genauigkeit der Modelle liegt in einer Bandbreite von 0,51 bis 0,76, wobei letzterer Wert von einer Studie in einer europäischen Hochrisikopopulation berichtet wurde [204]. Durch das Hinzufügen eines PRS erreichte die AUC einen Wert von 0,67 und durch Einbeziehen der mammographischen Dichte lag die AUC bei 0,64 [174]. Allerdings zeigte sich, dass der Zusatz von Brustdichte zu einer Überschätzung des tatsächlichen Risikos bei Frauen mit einem 10 Jahresrisiko größer als 8 % führte [185, 205].

### BOADICEA- und BRCAPRO™-Modell

**verbesserte  
diskriminatorische  
Genauigkeit der  
BOADICEA- & BRCAPRO™-  
Modell durch Einbeziehen  
von 77 SNPs**

Beide Modelle wurden in Nicht-BRCA Mutationsträgerinnen unter 50 Jahren in einer australischen Population validiert [172]. Die diskriminatorische Genauigkeit der Modelle beträgt 0,66 bzw. 0,65 (AUC) und verbessert sich statistisch signifikant unter Einbeziehung eines PRS mit 77 risikoassoziierten SNPs auf 0,7 bzw. 0,69 (AUC). Die Kalibrierungsgenauigkeit der BOADICEA- und BRCAPRO™-Modelle wurde nicht berichtet.

### Originäre Modelle

**originäre Modelle  
AUC (Range): 0,53-0,64**

Originäre Vorhersagemodelle kombinieren eine Vielzahl unterschiedlicher Risikofaktoren in unterschiedlichen Populationen mit unterschiedlichen Algorithmen oder sind eigenständige Modelle für prä- und postmenopausale Frauen wie das Barlow-Modell.

Die Bandbreite der diskriminatorischen Genauigkeit liegt zwischen einer AUC von 0,53 bis 0,64. Ein schwedisches Modell [169], das Alter, Body-Mass-Index, Hormonersatztherapie, Familienanamnese hinsichtlich Brustkrebs, Menopause, Brustdichte, Mikroverkalkungen und Raumforderungen als Risikofaktoren inkludiert, zeigte eine AUC von 0,71 für die Vorhersage des



Zweijahresrisikos, während alle anderen Modelle das Risiko über einen längeren Zeithorizont einschätzten. Das könnte den höheren AUC-Werten erklären, da es schwieriger wird das Risiko über einen längeren Zeithorizont vorherzusagen.

Die diskriminatorische Genauigkeit unter Hinzufügung der Brustdichte lag bei einer AUC von 0,63 bis 0,72, abhängig davon, ob die absolute Fläche oder Prozent der Fläche oder das fibroglanduläre Volumen der Brustdichtemessung verwendet wurde. Die diskriminatorische Genauigkeit unter Hinzufügung eines PRS lag bei einer AUC von 0,60 bis 0,69. Ein japanisches Modell zur Vorhersage von ER-positiven, HER2-negativen, invasiven und nicht-invasiven Karzinomen berichtet eine AUC für prämenopausale Frauen von 0,708 bzw. für postmenopausale Frauen von 0,693. Unter Einbeziehung eines PRS betrug die AUC 0,785 bzw. 0,764. Nur eine Studie [206] berichtete die Kalibrierungsgenauigkeit mit Werten von 1,00 und 1,01 getrennt für prä- und postmenopausale Frauen.

Ein originäres Modell, ein auf maschinelles Lernen gestütztes Software-Tool, stammt nicht aus der systematischen Literatursuche, da das Modell 2022 nach den systematischen Übersichtsarbeiten publiziert wurde. Das MammoRisk™-Modell (Predilife, Villejuif, Frankreich) [207] wurde in der BCSC-Kohorte [208-210] zur Abschätzung des Fünfjahresrisikos an Brustkrebs zu erkranken und basierend auf vier Merkmalen, dem Alter der Patientin, die Familiengeschichte betreffend Brustkrebs, die Vorgeschichte von Brustbiopsien und die Brustdichte mit oder ohne PRS entwickelt. Das Modell hat eine diskriminatorische Genauigkeit von 0,659 AUC und eine Kalibrierungsgenauigkeit von 1,00 (E/O).

Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 bieten einen Überblick über die Ergebnisse der identifizierten Modelle. Die detaillierten Ergebnisse zur prognostischen Qualität der Vorhersagemodelle sind den einzelnen Extraktionstabellen pro Modell im Anhang zu entnehmen (Tabelle A-5 bis Tabelle A-11).

**Hinzufügen der Brustdichte kleiner Effekt auf die diskriminatorische Genauigkeit (AUC Range: 0,63-0,72)**

**MammoRisk™-Modell: Basiert auf 4 Risikofaktoren, diskriminatorische Genauigkeit: 0,659, Kalibrierungsgenauigkeit von 1,00**

Tabelle 4-3: Übersicht zur prognostischen Qualität empirischer und genetischer Modelle

Risk prediction models and derived/modified models	Number of validation studies	Discriminatory accuracy: AUC (reference), range <sup>1</sup>	Calibration: E/O ratio (reference), range <sup>2</sup>
<b>Empirical prediction models</b>			
BRCAT (Gail) <sup>3</sup>	58	0.41 [194] – 0.93 [195]	0.48 [196] – 3.78 [197]
BCSC	6	0.58 [200] – 0.72 [201]	0.95 [211] – 1.05 [126]
Rosner-Colditz	9	0.57 [212] – 0.68 [203]	0.95 [213] – 1.01 [212]
<b>Genetic prediction models</b>			
IBIS/Tyrer-Cuzick	8	0.51 [173, 214] – 0.76 [204]	1.09 [204]
BOADICEA	1 [172]	0.66 (without SNPs) 0.70 (SNP-enhanced)	NR
BRCAPRO™	1 [172]	0.65 (without SNPs) 0.69 (SNP-enhanced)	NR

Abkürzungen: AUC=area under the curve, BCSC=Breast Cancer Surveillance Consortium, BRCAT=Breast Cancer Risk Assessment Tool, E/O ratio=expected/observed ratio, IBIS=International Breast Cancer Intervention Study, NR=not reported, SNPs=single-nucleotide polymorphisms

<sup>1</sup> Ranges involve AUC values for varying risk factors.

<sup>2</sup> Ranges involve E/O ratios for different time period.

<sup>3</sup> Different studies assessing the prognostic quality of different versions of the model in different populations and considering various risk factors.

Tabelle 4-4: Übersicht zur prognostischen Qualität der originären Modelle

Original models	Number of validation studies <sup>1</sup>	Discriminatory accuracy: AUC (reference), range <sup>2</sup>	Calibration: E/O ratio (reference), range <sup>3</sup>
Barlow model	1[124]	Pre-menopausal: <b>0.63</b> Post-menopausal: <b>0.62</b>	Pre-menopausal: <b>1.00</b> Post-menopausal: <b>1.01</b>
Models assessing the prognostic quality in invasive and/or in situ breast cancer	7 <sup>4</sup>	<b>0.58</b> [215]- <b>0.71</b> [169]	Reported in 1 study: <b>1.00</b> [215]
Models assessing the prognostic quality in invasive and/or in situ breast cancer without and with breast density	5	Without breast density: <b>0.54</b> [216] – <b>0.65</b> [217, 218] With breast density: <b>0.63</b> [216] – <b>0.72</b> [219]	NR
Models assessing the prognostic quality in invasive and/or in situ breast cancer without and with SNPs	10	Without SNPs: <b>0.53</b> [220]- <b>0.79</b> [206] SNPs-enhanced: <b>0.60</b> [220] – <b>0.69</b> [221]	NR
Model assessing the prognostic quality in ER-positive, HER2-negative, invasive and non-invasive cancers without and with SNPs	1[206]	pre-menopausal: <b>0.708</b> (without SNPs) <b>0.785</b> (SNPs-enhanced) Post-menopausal: <b>0.693</b> (without SNPs) <b>0.764</b> (SNPs-enhanced)	NR
MammoRisk™-Modell	1 [207]	<b>0.659</b>	<b>1,00</b>

Abkürzungen: AUC=area under the curve, E/O ratio=expected/observed ratio, ER=estrogen receptor, NR=not reported, SNPs=single-nucleotide polymorphisms

<sup>1</sup> Studies assessing the prognostic quality in different populations considering various risk factors

<sup>2</sup> Ranges involve AUC values for varying risk factors.

<sup>3</sup> Ranges involve E/O ratios for different or not reported period of time.

<sup>4</sup> Two studies reported neither AUC nor E/O

## 4.3 Nutzen-Schadens-Verhältnis eines risikobasierten Brustkrebs-Screenings

### 4.3.1 Identifizierte Literatur

Zur Beantwortung der Frage, ob ein risikobasiertes Brustkrebs-Screening ein besseres Nutzen-Schadens-Verhältnis als der herkömmliche (altersbasierte) Screening-Ansatz aufweist, standen insgesamt 860 Quellen für die Literaturauswahl zur Verfügung. Es konnten keine abgeschlossenen RCTs unter Berücksichtigung der vorab definierten Einschlusskriterien (Tabelle 3-3) identifiziert werden.

**aus insgesamt  
860 Referenzen;  
keine abgeschlossenen  
RCTs identifiziert**

Der Auswahlprozess mit Gründen für den Ausschluss ist in Abbildung 4-2 dargestellt:

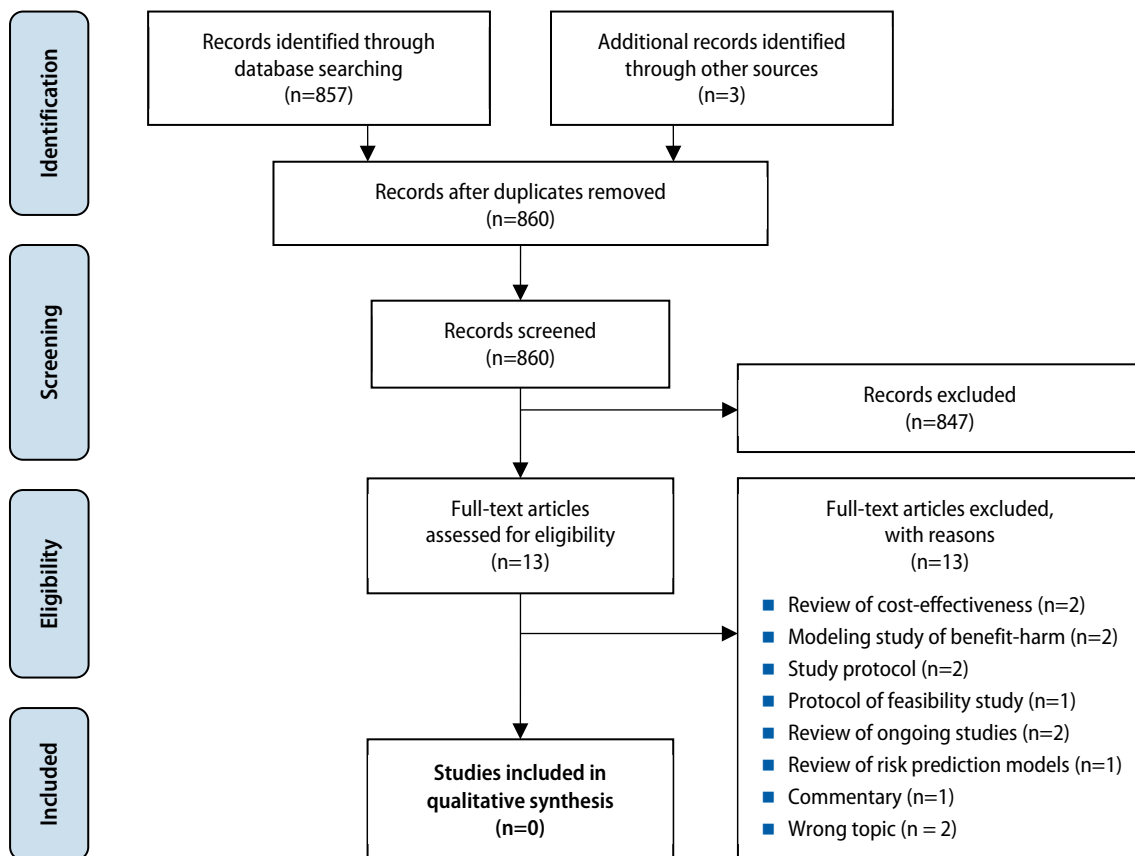


Abbildung 4-2: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) für Nutzen-Schaden-Verhältnis

### 4.3.2 Laufende kontrollierte Studien

#### 3 laufende experimentelle Studien

Die Registersuche nach derzeit laufenden klinischen kontrollierten Studien ergab 134 Treffer. Davon wurden zwei RCTs und eine nicht-randomisierte kontrollierte Studie identifiziert, die untersuchten, ob risikobasiertes Brustkrebs-Screening zumindest gleich oder potentiell effektiver als altersbasiertes Screening ist.

#### WISDOM-Studie (USA)

##### WISDOM-Studie: 4 Risikokategorien mit unterschiedlichen Screening-Strategien

Die US-Studie **Women Informed to Screen Depending On Measures of risk (WISDOM)** ist eine multizentrische Studie, die anhand jährlicher Mammographien (Standard-Screening) bzw. einem risikobasierten Ansatz bei 40 bis 74 jährigen Frauen Brustkrebs im Spätstadium und durchgeführte Biopsien vergleicht [111]. Vier Risikokategorien werden unterschieden (niedrig, durchschnittlich, erhöht, hoch) mit nachfolgend unterschiedlichen Screening-Strategien: kein Screening bis zum 50. Lebensjahr, zweijährliches Screening, jährliches Screening und jährliches Screening mit zusätzlicher Magnetresonanztomographie (MRT) [111, 222].

##### Risikovorhersage basiert auf dem modifizierten BCSC-Modell

Das Vorhersagemodell, das in der Studie verwendet wird, basiert auf dem modifizierten BCSC-Modell. Als Risikofaktoren werden dabei das Alter, die Familienanamnese ersten Grades bzgl. Brustkrebs, die persönliche Vorgeschichte einer Biopsie wegen gutartiger Erkrankung der Brust, die ethnische Zugehörigkeit, die Brustdichte, ein polygener Risikoscore und ein Genmutationspanel mit hoher Penetranz, das neun Gene enthält, inkludiert [199, 223].

##### Studienergebnisse 2025 zu erwarten

Nähere Details zur Studie sind im Anhang (Tabelle A-12) gelistet. Ergebnisse der Studie sind im Jahr 2025 zu erwarten.

#### MyPeBS-Studie (Europa)

##### MyPeBS Studie: Standard-Screening mehrerer Länder mit risikobasierter Strategie verglichen

Die europäische randomisierte multizentrische Studie **Personal Breast Screening (MyPeBS)** startete 2019 mit der Rekrutierung von Frauen aus Belgien, Frankreich, Israel, Italien, UK und Spanien und untersucht, ob ein personalisiertes Brustkrebs-Screening eine bessere Screening-Option für Frauen im Alter von 40 bis 70 Jahren sein könnte. Es wird die aktuelle Screening-Strategie des jeweiligen Landes mit risikobasiertem Screening verglichen [224].

##### Risikovorhersage basiert auf MammoRisk™, Tyrer-Cuzick-Risikoscore & polygenen Risikoscores

Bei Frauen mit höchstens einem Verwandten ersten Grades mit Brust- oder Eierstockkrebs kommt das Vorhersagemodell MammoRisk™ [207], welches in Kapitel 4.2.3 beschrieben wurde, zum Einsatz. Anhand von vier Merkmalen, erfolgt die Abschätzung des Fünfjahresrisikos einer Person, an Brustkrebs zu erkranken. Das MammoRisk™-Modell wird mit dem Tyrer-Cuzick™-Risikoscore (siehe Kapitel 4.1.2) und einem polygenen Risikoscore von 313 brustkrebsassoziierten Varianten als Risikobewertungsplattform in MyPeBS verwendet. Der Tyrer-Cuzick™-Risikoscore wird für Frauen mit mehr als einem Verwandten ersten Grades mit Brust- oder Eierstockkrebs eingesetzt [225].

##### 4 Kategorien des Fünfjahresrisikos: moderates bis sehr hohes Risiko

Entsprechend dem Fünfjahresrisiko wurden auf Basis verfügbarer Leitlinien vier Risikokategorien ermittelt: moderates Risiko < 1 %, mittleres Risiko 1-1,66 %, hohes Risiko 1,67–5,99 % und sehr hohes Risiko ≥ 6 %. Die Screening-Empfehlungen wurden für jede Risikokategorie wie folgt festgelegt:

- *Moderates Risiko:* Mammographie alle zwei Jahre und Ultraschall bei Brustdichte C oder D ab 50 Jahren
- *Mittleres Risiko:* Mammographie alle zwei Jahre und Ultraschall bei Brustdichte C oder D ab 40 Jahren
- *Hohes Risiko:* Jährliche Mammographie und Ultraschall bei Brustdichte C oder D ab 40 Jahren
- *Sehr hohes Risiko:* Mammographie und MRT jedes Jahr ab 40 Jahren

für jede Kategorie eine andere Screening-Strategie

Unabhängig von der Risikoklasse wird eine jährliche klinische Untersuchung empfohlen.

Details zur Studie sind in im Anhang (Tabelle A-13) gelistet. Ergebnisse der Studie sind im Jahr 2026 zu erwarten.

Ergebnisse  
2026 zu erwarten

### NHS-Studie (UK)

Die englische Studie **What Are the Benefits and Harms of Risk Stratified Screening in the NHS Breast Screening Programme** zielt darauf ab, die wichtigsten Vor- und Nachteile der Integration einer Risikostratifizierung (die Breast Cancer (BC)-Predict-Intervention) in das NHS-Brust-Screening-Programm zu identifizieren. Es wird ein nicht-randomisiertes, vollständig ausbalanciertes Studiendesign verwendet. In den ersten acht Monaten wird Frauen an drei Screening-Standorten „BC-Predict“ angeboten, während Frauen an zwei Screening-Standorten das übliche NHS-Brust-Screening-Programm angeboten wird. In den darauffolgenden 8 Monaten wechseln die Studienzentren ihre Angebote. Insgesamt werden 16.000 Frauen zu „BC-Predict“ eingeladen und mit 16.000 Frauen verglichen, die das Standard-Programm in Anspruch genommen haben [226].

NHS-Studie:  
Vor- & Nachteile  
eines risikobasierten  
Brustkrebs-Screenings

BC-Predict (n=16.000)  
vs. Standard-Screening  
(n=16.000)

BC-Predict ist ein automatisiertes System, das Frauen eine Bewertung des Brustkrebsrisikos anbietet, wenn sie ihre Einladung zum NHS-Brustkrebs Screening-Programm erhalten. Frauen, die den Fragebogen ausfüllen und negativ auf Brustkrebs getestet wurden, erhalten das Zehnjahresrisiko, basierend auf dem Tyrer-Cuzick-Modell. Wie in Kapitel 4.1.2 beschrieben, berücksichtigt das Modell selbstberichtete Informationen zur Familienanamnese und hormonbezogene Faktoren, die mammographische Brustdichte und in einer Unterstichprobe SNPs. Darauf basierend erstellt „BC-Predict“ Risiko-Feedback-Briefe und lädt Frauen mit mittlerem (5 % bis < 8 %) oder hohem (> 8 %) Zehnjahresrisiko ein, Präventions- und Früherkennungsoptionen in Risiko- und Präventionskliniken zu besprechen. Frauen mit höherem Risiko werden Medikamente zur Chemoprävention und zusätzliche Mammographien angeboten.

BC-Predict basiert auf dem  
Tyrer-Cuzick-Modell und  
schätzt das  
Zehnjahresrisiko  
Brustkrebs zu entwickeln

angebotene Präventions- &  
Früherkennungsoptionen  
sind abhängig vom  
prognostizierten Risiko

Details zur Studie sind im Anhang (Tabelle A-14) gelistet. Ergebnisse der Studie sind im Laufe des Jahres 2022 zu erwarten.

Studienergebnisse  
2022 zu erwarten

### 4.3.3 Gesundheitsökonomische Evaluationen auf Basis mathematischer Modelle

**Gesundheitsökonomische Modelle zum Kosten-Nutzen-Verhältnis unterschiedlicher risikobasierter Screening-Strategien identifiziert  
→ kein Ersatz für klinische Studien**

Wie oben angeführt, konnten keine abgeschlossenen RCTs zur Wirksamkeit und Sicherheit von Risikoassessments im Rahmen eines Brustkrebs-Screenings identifiziert werden. Es gibt allerdings gesundheitsökonomische Modelle, die das Kosten-Nutzen-Verhältnis unterschiedlicher risikobasierter Screening-Strategien miteinander vergleichen und hier vollständigkeithalber angeführt werden. Im Gegensatz zu klinischen Studien werden bei gesundheitsökonomischen Modellen keine Primärdaten erhoben. Vielmehr handelt es sich dabei um mathematische Modelle, die hypothetischen Szenarien zu unterschiedlichen Screening-Strategien gegenüberstellen. Aus diesem Grund sind solche Modelle kein Ersatz für klinische Studien, sondern können für Schätzungen zum Nutzen-Schadens- oder Kosten-Nutzen-Verhältnis herangezogen werden, zum Beispiel um eine informierte Entscheidung zu treffen, ob eine klinische Studie durchgeführt werden soll.

**eine systematische Übersichtsarbeit zu 10 gesundheitsökonomischen Studien berücksichtigt:**

Insgesamt konnten drei relevante Übersichtsarbeiten zu gesundheitsökonomischen Modellen [18, 227, 228] identifiziert werden. Einer der drei Reviews, Khan et al. 2021 [227], bildete die Ausgangsbasis und inkludierte zehn Studien zu risikobasierten Brustkrebs-Screening-Strategien. Die beiden anderen Reviews, Román et al. 2019 und Mühlberger et al. 2021 [18, 228], lieferten noch zwei weitere Studien, die im ersten Review nicht enthalten waren. Beide enthielten jedoch keine ausreichende Information und wurden daher in der Analyse nicht berücksichtigt. Für die Zusammenfassung der gesundheitsökonomischen Studien wurden demnach die zehn Studien aus Khan et al. 2021 [31-33, 229-235] berücksichtigt.

**aus unterschiedlichen Ländern**

Fünf Studien wurden in Europa (UK (2), Niederlande (1), Deutschland (1) und Spanien (1)), vier in den USA und eine in Asien (China) durchgeführt. Die Anzahl und Art der berücksichtigten Risikofaktoren variierte zwischen zwei Risikofaktoren (z. B. Alter und Brustdichte) und mehreren Risikofaktoren (z. B. Alter, Herkunft, Brustdichte, familiäres Risiko, Vorerkrankungen, Lebensstil-Faktoren). Die Ergebnisse der zehn Studien zeigten, dass die untersuchten risikobasierten Brustkrebs-Screening-Strategien größtenteils als kosteneffektiv eingeschätzt wurden. Allerdings basierte die Kosteneffektivität auf bestimmten Voraussetzungen hinsichtlich der Zahlungsbereitschaft. Die Zahlungsbereitschaften variierten in den Studien zwischen US \$23,050 pro gewonnenem qualitäts-adjustiertes Lebensjahr (engl. quality-adjusted life year, QALY) (China) und \$100,000 pro gewonnenem QALY (USA). Darüber hinaus mussten das Alter und die Screening-Intervalle dem ermittelten Brustkrebsrisiko entsprechend angepasst sein, damit eine Strategie als kosteneffektiv galt. Für Frauen mit einem ermittelten niedrigen Brustkrebsrisiko galt unter 50 Jahre kein Screening und ab 50 Jahre ein drei- bis fünfjähriges Screening-Intervall als kosteneffektiv. Für Frauen mit einem mittleren Brustkrebsrisiko galt ab 45 Jahren ein fünfjähriges Screening-Intervall und ab 50 Jahren ein zwei- bis vierjähriges Screening-Intervall als kosteneffektiv. Für Frauen mit einem hohen ermittelten Brustkrebsrisiko galt ein ein- bis zweijähriges Screening-Intervall ab 40 bzw. 50 Jahren als kosteneffektiv (siehe Anhang Tabelle A-15).

**Berücksichtigung von 2 und mehreren Risikofaktoren in den Modellen**

**risikobasierte Brustkrebs-Screening-Strategien kosteneffektiv unter Berücksichtigung der Zahlungsbereitschaft, Screening-Intervallen & Altersgruppen**

Die präsentierten Kosteneffektivitätsergebnisse sind jedoch nicht direkt übertragbar, da nur wenige Studien die risikobasierten Strategien mit dem herkömmlichen altersbasierten Brustkrebs-Screening verglichen. In den meisten Studien wurde kein Screening zum Vergleich herangezogen, was nicht der Realität entspricht. Die meisten Modelle basieren auf teilweise noch unbestätigten Annahmen (z. B. zur Teilnahme am Screening-Programm), die zu Verzerrungen in den Ergebnissen führen können. Zudem wurden in den meisten Studien Daten zur veralteten filmbasierten Mammographie, anstatt zu neueren Technologien wie der digitalen Mammographie herangezogen.

Darüber hinaus berücksichtigten die Studien unterschiedliche Altersgruppen und Risikofaktoren. Die Verteilung der Risikofaktoren in der untersuchten Modell-Bevölkerungsgruppe kann sich von der Verteilung der Risikofaktoren in einer anderen Bevölkerungsgruppe unterscheiden. Das schränkt die Übertragbarkeit der Modellergebnisse ein. Des Weiteren wurden in keiner Studie die zusätzlichen Kosten für die Umsetzung eines risikobasierten Brustkrebs-Screenings, wie z. B. Ausbildungskosten oder Planungskosten berücksichtigt.

**Limitationen:**  
kein Screening als Komparator,  
  
veraltete Screening-Technologien,

unterschiedliche Altersgruppen & Risikofaktoren,  
  
keine Umsetzungskosten berücksichtigt

## 4.4 Relevante Implementierungsaspekte

### 4.4.1 Identifizierte Literatur

Für die Beantwortung relevanter Implementierungsaspekte wurden entsprechend der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 48 Referenzen herangezogen, davon stammten 21 aus der systematischen Suche und 27 aus zusätzlichen Quellen (siehe Abbildung 4-3).

Die Literatur umfasste sechs (systematische) Übersichtsarbeiten [99, 100, 102, 236-238], 14 Empfehlungspapiere [13, 106, 113, 132, 239-248] und 24 Einzelstudien, davon 14 quantitative klinische Studien [159, 249-261] und zehn qualitative empirische Studien [262-271]. Die Empfehlungspapiere stammten vor allem aus dem UK, den USA, Kanada und Deutschland und die Studien kamen zum überwiegenden Teil aus dem UK, den USA, den Niederlanden, Schweden und Deutschland.

Darüber hinaus wurden eine laufende randomisierte Kontrollstudie [111], ein Projektprotokoll zum kanadischen PERSPECTIVE Projekt [150], ein US-amerikanisches Modell zu risikobasiertem Screening [272] und ein Editorial [273] eingeschlossen.

insgesamt 48 Quellen,  
darunter

Übersichtsarbeiten (n=6),  
Empfehlungspapiere (n=14)  
quantitative Studien (n=14)  
qualitative Studien (n=10)

die meisten Quellen  
aus UK & USA

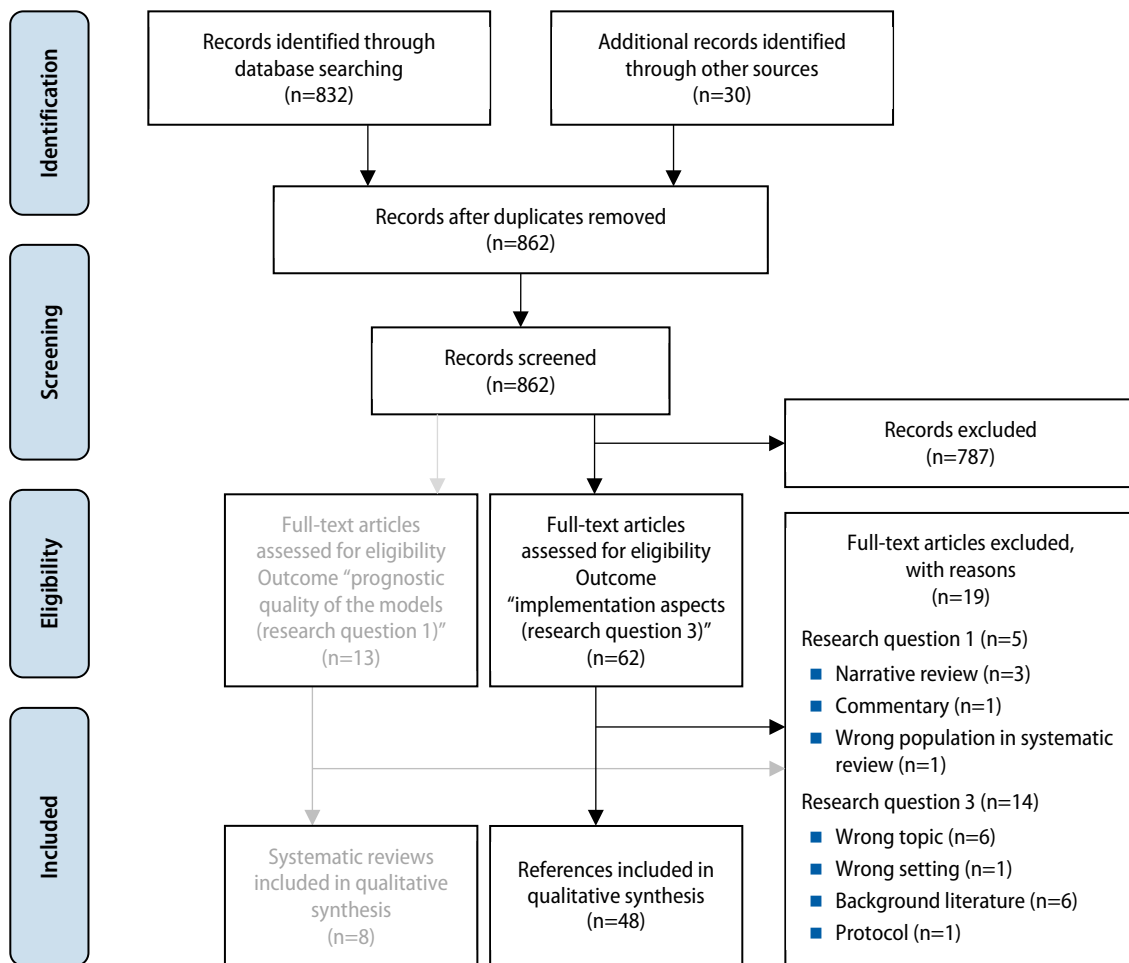


Abbildung 4-3: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) für Implementierungsaspekte

#### 4.4.2 Implementierungsvoraussetzungen und mögliche Hürden

**wichtige Voraussetzungen für eine Implementierung von risikobasiertem Screening:**

**Auswahl der Risikofaktoren, Methode zur Messung der Brustdichte, des Vorhersagemodells, Risikostratifizierung & -gruppen etc.**

Aus den Publikationen wurden folgende Entscheidungen identifiziert, die vor der Implementierung zu treffen sind [113, 132, 150, 236, 240]:

- Auswahl der Risikofaktoren, die in das Assessment einbezogen werden sollen (klassische Risikofaktoren, Brustdichte, SNPs)
- Auswahl einer geeigneten Methode zur Messung der Brustdichte (wenn Brustdichte als Risikofaktor berücksichtigt wird)
- Entscheidung, welches Vorhersagemodell verwendet werden soll.
- Festlegung der Schwellenwerte für die Risikostratifizierung
- Festlegung der Risikogruppen
- Festlegung der Screening-Strategie, wann, wie oft und mit welchen Methoden gescreent werden soll.
- Festlegung welche Frauen, wie und von wem zum Risikoassessment eingeladen werden.



- Festlegung wann und wie oft und durch wen das Risikoassessment erfolgen soll
- Festlegung wer die Risikoinformationen an die Frauen zurückgemeldet und wie dies erfolgt (Risikokommunikation)

Zudem wurden folgende finanziellen und organisatorischen Ressourcen identifiziert, die bei einer Implementierung anfallen und bei der Berechnung der Budgetfolgen zu berücksichtigen sind:

- Für die Schulung des medizinischen Fachpersonals (wie Praxishilfen zu den Risikoberechnungen, Training in Risikokommunikation)
- Für Information von Frauen
- Für die Organisation durch das Gesundheitssystem
- Für die Förderung der Akzeptanz der Öffentlichkeit, der Frauen des medizinischen Fachpersonals und der Kostenträger
- Für die Überprüfung der rechtlichen Grundlage für die Verwendung eines Risikomodells

Schließlich ist darauf zu achten, dass alle Frauen, insbesondere auch die schwer erreichbaren, gleichermaßen Zugang zu einem risikobasierten Screening haben.

Die konkrete Ausgestaltung des gesamten Prozesses unter Berücksichtigung der genannten Aspekte hat erheblichen Einfluss auf den Erfolg eines risikobasierten Screening-Programms. In der Literatur werden hierzu konkrete Erfolgs- oder Hindernisfaktoren berichtet, die nachfolgend beschrieben werden.

### Einbindung von Akteuren

Angesichts unterschiedlicher Meinungen zur Brustkrebsvorsorge unter den wichtigen Interessengruppen und den spezifischen Herausforderungen eines risikobasierten Screenings, ist die Einbindung aller, die an einer Entscheidung beteiligt oder von ihr betroffen sind, für die Umsetzung entscheidend [113, 274]. Wichtige Akteure in der Brustkrebsprävention und im Screening sind Frauen, Angehörige der Gesundheitsberufe, politische Entscheidungsträger, Kostenträger, Interessengruppen und Forschende. Um die Chancen auf Umsetzung zu erhöhen, sollte eine Einigung unter den Akteuren darüber erzielt werden, welcher Nutzenbeleg zum risikobasierten Screening ausreichend wäre, um die derzeitige Screening-Strategie zu ändern [111, 113].

### Einladung und Information

Die Umsetzung eines personalisierten Ansatzes erfordert eine groß angelegte Einladung aller asymptomatischen Frauen innerhalb einer Altersgruppe zu einer anfänglichen Risikobewertung. Es wurden drei Hauptoptionen identifiziert, um Frauen einzuladen und ihnen Informationen zur Risikobewertung anzubieten, nämlich ein Postbrief, eine Medieninformationskampagne oder ein Arztbesuch. Die Verwendung eines Postbriefs wurde allgemein als handhabbare und praktikable Option wahrgenommen. Es wurde jedoch auf die hohen Kosten dieser Option angesichts der Anzahl der zu kontaktierenden Frauen hingewiesen und auf die Tatsache, dass Postbriefe in Bezug auf vulnerable Gruppen von Frauen tendenziell ihr Ziel verfehlen. Eine Medienkampagne könnte in Verbindung mit Postbriefen als Mittel zur Bekanntmachung der Änderungen in den Screening-Praktiken verwendet werden. Das Interesse an der Nutzung von Social Media wurde speziell mit Rücksicht auf

**Planung der Ressourcen (finanziell & organisatorisch), z. B. für: Schulungen & Trainings, Informationskampagnen, Überprüfung rechtlicher Grundlagen**

**gleichberechtigter Zugang für alle Frauen wichtig**

**mögliche Erfolgs- oder Hindernisfaktoren bei der Implementierung:**

**wichtige Akteure wie Frauen, Gesundheitsberufe, Entscheidungs- & Kostenträger, Forscher & andere Interessensgruppen müssen eingebunden werden**

**Möglichkeiten einer Einladung zum Brustkrebs-Screening:**

**Postbrief, Medieninformationskampagne, Social Media insbesondere für jüngere Zielgruppe, Arztbesuch**

die jüngere Zielgruppe (d. h. ab 30 Jahren) genannt. Die dritte Option, ein Arzttermin, wurde als undurchführbar eingeschätzt, da nicht alle Frauen eine/n Hausärzt\*in haben [242].

### Akzeptanz von risikobasiertem Screening

**Akzeptanz eines risikobasierten Screening-Programms wichtig**

Der Erfolg risikobasierter Screening-Programme hängt wesentlich von der Akzeptanz des medizinischen Fachpersonals und der Frauen ab, die an Screening-Untersuchungen teilnehmen.

**Fachleute äußern Bedenken hinsichtlich hoher Kosten, knapper zeitlicher Ressourcen & mangelhafter Qualität der erhobenen Daten**

Unter Fachleuten gibt es eine Reihe von Bedenken, die die Akzeptanz beeinträchtigen können, z. B. hinsichtlich der Kosten und der verfügbaren Evidenz zum Nutzen [237, 267]. Zudem betonten vor allem Ärzt\*innen aus der Primärversorgung, dass genügend zeitliche Ressourcen für die Durchführung des Risikoassessments vorhanden sein müssen. Da die Übermittlung der Ergebnisse des Risikoassessments und die Erklärung des Risikos zeitaufwändig sind, erwogen die in einer kanadischen qualitativen Studie befragten Fachkräfte speziell geschultes Gesundheitspersonal oder ein Online-Tool zur Aufklärung der Frauen einzusetzen [267]. Darüber hinaus äußerte medizinisches Fachpersonal des NHS im UK Bedenken hinsichtlich der Genauigkeit von selbstberichteten Informationen der Frauen, die für die Berechnung des Brustkrebsrisikos herangezogen werden [266]. In der Praxis wissen Frauen beispielsweise häufig nicht genau, wer in ihrer Familie in welchem Alter Brustkrebs hatte. Im UK und in Australien bestehen zudem große Vorbehalte von Angehörigen der Gesundheitsberufe hinsichtlich der Angemessenheit der Reduzierung der Frequenz von Screening-Untersuchungen für Frauen mit geringem Risiko [113, 271].

**bei Frauen besteht generelles Interesse an risikobasiertem Brustkrebs-Screening, jedoch unterschiedliche Akzeptanz von nachfolgenden Interventionen**

Unter den Frauen zeigte ein systematischer Review [238], dass sie Interesse an personalisierter Informationen zu ihrem Brustkrebsrisiko haben. Das allgemeine Interesse von Frauen an Informationen zum Brustkrebsrisiko wurde bereits früher nachgewiesen [159, 251]. Die Akzeptanz von risikobasiertem Screening und Prävention ist jedoch durchaus gemischt. In der Literatur finden sich generell drei Einstellungen [263]:

- „*The Overall Acceptors*“: Frauen, die risikobasiertes Brustkrebs-Screening generell akzeptieren.
- „*The More the Better*“: Frauen, die Hochrisiko-Screening-Strategien eher befürworten und reduzierte Screening-Intervalle z. B. für ein niedriges ermitteltes Brustkrebsrisiko tendenziell ablehnen.
- „*The Screening Sceptics*“: Frauen, die eine eher negative Haltung zum Brustkrebs-Screening einnehmen und intensiviertes Screening bei höherem Risiko nicht akzeptieren.

**Frauen mit höheren prognostiziertem Risiko akzeptierten Empfehlungen eher**

Laut einer englischen klinischen Studie zum Risikoassessment dürfte der Erhalt von Risikoinformationen bei Frauen mit hohem Risiko keine nachteiligen Auswirkungen auf die Screening-Teilnahme haben [275]. Frauen mit hohem Risiko nahmen in einer Studie mit größerer Wahrscheinlichkeit an ihrem nächsten Vorsorgetermin teil (94,4 %) gegenüber 84,2 % Teilnahme von Frauen mit niedrigem Risiko [236]. Eine weitere englische Erhebung ergab, dass Frauen mit einem subjektiv wahrgenommenen erhöhten Risiko für Brustkrebs die Empfehlungen nach einem Risikoassessment, wie häufigeres Screening, Änderungen des Lebensstils, Chemoprävention und chirurgische Eingriffe, akzeptierten [252]. Eine Umfrage unter niederländischen Frauen zeigte hingegen, dass diejenigen mit einem subjektiv wahrgenommenen geringen Risiko nach einem Risikoassessment eine damit verbundene niedrigere

**Frauen mit subjektiv wahrgenommenem niedrigerem Risiko lehnten niedrigere Screening-Frequenz eher ab**

Screening-Frequenz eher ablehnten [269]. Für Frauen aus dem UK und den USA mit einem niedrigen prognostizierten Risiko ist insbesondere das Vertrauen in die Genauigkeit der Risikoeinschätzung von entscheidender Bedeutung, wenn dadurch ihre Screening-Intervalle verlängert werden sollen [262, 266, 268].

Die Akzeptanz und die Erwartungen der Frauen an ein risikobasiertes Brustkrebs-Screening können von externen und persönlichen Faktoren beeinflusst werden [257, 262]:

- *Externe Faktoren:* z. B. Brustkrebs-Awareness-Kampagnen, Medien, Organisation des risikobasierten Screenings und der Kommunikation der Ergebnisse
- *Persönliche Faktoren:* z. B. Ängste und Unsicherheiten, Einstellung von Familie, Freunden, Arbeitskolleg\*innen, Kosten des Screenings (Kostenübernahme durch Versicherung), Organisation (z. B. automatische Einladung), Vertrauen in Ärzt\*innen

Die Akzeptanz hängt maßgeblich davon ab, wie gut den Frauen der Ablauf eines risikobasierten Screenings erklärt wird, wie glaubwürdig die Informationen und Ergebnisse sind und welcher Nutzen und Schaden durch das Screening erwartet wird [262]. Wichtig ist Frauen zudem, dass risikobasierte Strategien nachvollziehbar und evidenzbasiert sind und die Teilnahme freiwillig ist [264].

### Psychologische Auswirkungen von personalisierter Risikoschätzung

Eine englische Studie [250], eingebettet in die PROCAS-Studie, untersuchte die psychologischen Auswirkungen auf Frauen, die basierend auf dem Tyrer-Cuzick Algorithmus personalisierte Zehnjahresrisikoschätzungen erhielten und verglich sie mit jenen Frauen, die auf die Ergebnisse warteten. Der Tyrer-Cuzick Algorithmus inkludierte in einer Gruppe der Frauen die Brustdichte als Risikofaktor und in der anderen Gruppe die Brustdichte und SNPs. Zwischen diesen beiden Gruppen gab es beim Angstniveau keine signifikanten Unterschiede. Im Gegensatz dazu hatten Frauen, die auf das Ergebnis warteten, ein höheres Angstniveau.

Frauen mit einem subjektiv empfundenen höheren Risiko waren ängstlicher als Frauen, die ihr Risiko als durchschnittlich einstufen. Frauen, die auf das Ergebnis warteten hatten allerdings unabhängig von ihrem subjektiv empfundenen Risiko ein höheres Angstniveau [250].

Die Sorgen von Frauen im Zusammenhang mit einem risikobasierten Brustkrebs-Screening betrafen vor allem Maßnahmen, die bei einem hohen ermittelten Risiko empfohlen werden, beispielsweise hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen einer Chemoprävention. Das ergaben Fokusgruppen mit 143 britischen, niederländischen und schwedischen Frauen [264].

Insgesamt deutet die verfügbare Evidenz jedoch darauf hin, dass die Kommunikation personalisierter Risikoschätzungen keinen psychologischen Schaden verursacht [250, 254, 270]. Die Auswirkungen bezüglich Angst vor risikovermindernden Maßnahmen oder einer Brustkrebserkrankung waren zwar vorhanden, sie waren aber gering. Eine gute Risikokommunikation mit besonderem Augenmerk auf die Erklärung von Unsicherheiten der Ergebnisse des Risikoassessments könnte diese Auswirkungen abmildern [255, 257, 267].

**Akzeptanz durch externe (z. B. Werbung) & persönliche Faktoren (z. B. Ängste, Einstellung anderer) beeinflusst**

**Screening-Strategien sollten für Frauen nachvollziehbar sein & Teilnahme freiwillig**

**Frauen, die auf ihr Risikoergebnis warten, haben höheres Angstniveau, als Frauen, die ihr Risikoergebnis erhalten haben**

**die größten Sorgen betrafen die Chemoprävention bei hohem Risiko**

**gute Risikokommunikation kann Unsicherheiten der Frauen reduzieren**

<b>die meisten Frauen überschätzen ihr Brustkrebsrisiko</b>	<p><b>Risikokommunikation</b></p> <p>Gemäß britischen und US-amerikanischen Erhebungen überschätzen viele Frauen ihr Brustkrebsrisiko [253, 258] und empfinden Screening daher als „fast immer eine gute Idee“ [259]. Diese Haltung ist der suboptimalen Risikokompetenz bei Patient*innen und Ärzt*innen sowie der eingeschränkten Transparenz der Berichte über Risiken in den Medien und Patientenbroschüren zuzuschreiben [256].</p>
<b>transparente Informationen zum Risiko bzw. Nutzen-Schaden eines Screenings sehr wichtig</b>	<p>Wichtig ist, dass Frauen transparent, zum Beispiel mit Faktenboxen [243, 261], über ihre Basisrisiken und das Nutzen-Schaden-Verhältnis von risikobasiertem Screening im Vergleich zu der bestehenden Option eines altersbasierten Screenings oder keinem Screening informiert werden [244].</p>
<b>Trainings für gute Risikokommunikation notwendig</b>	<p>Frauen aus dem UK identifizierten Kommunikation als Schlüsselement, sowohl für Gesundheitsdienstleister als auch für die Bereitstellung von Risikoinformationen für Frauen und Familienmitglieder [252]. Angehörige der Gesundheitsberufe im UK und den USA wiesen auf einen Bedarf nach zusätzlichen Trainings in Risikokommunikation hin [245, 263].</p>
<b>individuelle Entscheidung vs. Shared-Decision-Making: z. B. schwedische Frauen bevorzugten individuelle Entscheidungen &amp; britische Frauen gemeinsame Entscheidungen</b>	<p>Ziel einer erfolgreichen Risikokommunikation ist es, Frauen zu ermutigen über Screening- und Präventionspräferenzen aus unterschiedlichen Perspektiven zu reflektieren. Zudem sollten Gesundheitsdienstleister lernen zu akzeptieren, dass die Entscheidung einer Frau möglicherweise nicht die eigenen Präferenzen widerspiegelt [246]. Dabei muss die jeweilige Präferenz der Frauen hinsichtlich einer individuellen Entscheidungsfindung und Shared-Decision-Making unterschieden werden. Fokusgruppen ergaben, dass schwedische Frauen tendenziell eine individuelle Entscheidungsfindung bevorzugen – das heißt sie betrachten den Prozess von risikobasierten Brustkrebs-Screening, präventiven Maßnahmen und deren Auswirkungen als persönliche Verantwortung, während britische Frauen gemeinsame Entscheidungen unter Einbezug von Familie, Freunden und Ärzt*innen (Shared-Decision Making) präferieren [264].</p>
<b>Interesse an Brustkrebsrisiko unter anderem abhängig vom sozioökonomischen Status</b>	<p>Obwohl die meisten Frauen laut einer Studie aus den USA [255] interessiert waren ihr geschätztes Brustkrebsrisiko zu erfahren, war der Anteil der interessierten Frauen in der unteren sozioökonomischen Gruppe niedriger. Darüber hinaus bestehen unterschiedliche Präferenzen zu den Methoden der Risikokommunikation unter Frauen unterschiedlicher Bevölkerungsgruppen, was darauf hindeutet, dass bei Durchführung eines Risikoassessments die Methoden der Risikokommunikation berücksichtigt werden sollten, die für bestimmte Gruppen von Patientinnen am effektivsten sind.</p>
<b>persönliche oder telefonische Gespräche v. a. von Frauen mit hohem &amp; mittlerem Risiko akzeptiert;</b>	<p><b>Formen der Risikokommunikation</b></p> <p>Auch die Form der Risiko-Kommunikation kann die Akzeptanz und nachfolgenden Entscheidungen der Frauen beeinflussen.</p> <p>Die englische PROCAS-Studie ergab, dass die Mehrzahl der Frauen, die zu ein Risikoassessment eingeladen wurden, ein Risiko-Feedback erhalten wollen [275], allerdings entschieden sich nur 38 % tatsächlich für ein Risikoassessment im Rahmen dieser Studie. Allen Frauen mit hohem Risiko und einem Teil der Frauen mit mittlerem und niedrigem Risiko wurden persönliche oder telefonische Risiko-Feedback-Termine angeboten. Frauen mit hohem und mittlerem Risiko akzeptierten eher eine persönliche Beratung (76,8 % bzw. 73,1 %) im Vergleich zu Personen mit geringem Risiko (54,9 %). Die bei den Feedback-Sitzungen besprochenen Informationen umfassten das Zehnjahres-</p>

und Lebenszeitrisiko für Brustkrebs, Faktoren die das individuelle Risiko erhöhen oder verringern, sowie Ernährungs- und Lebensstilberatungen. Für Frauen mit hohem und mittlerem Risiko wurden Informationen zu zusätzlichen Mammographie-Screenings und Medikamenten zur Chemoprävention gegeben [275].

Frauen, die nicht zur Risikoberatung eingeladen wurden, erhielten Risiko-Feedback per Brief. Für die meisten Frauen aus den USA, dem UK, den Niederlanden und Schweden mit einem niedrigen ermittelten Brustkrebsrisiko war es akzeptabel das Ergebnis des Risikoassessments in einem Brief zu erhalten (86,1 %), während bei anderen Risikogruppen eine andere Kommunikationsform, z. B. telefonisch oder persönlich, bevorzugt wurde. Modernere Technologien, wie Videogespräche wurden vor allem von jüngeren Frauen (<39 Jahren) akzeptiert [251, 255, 265].

Frauen bevorzugten die Risikoberatung durch Hausärzt\*innen oder Onkolog\*innen [251]. Eine Risikoberatung durch speziell geschultes Gesundheitspersonal wurde jedoch auch von einigen Frauen akzeptiert [265].

Zudem gaben die Frauen an, dass eine prozentuale und grafische Darstellung des Risikos sehr zur Verständlichkeit beitragen würde. Neben den Risikoberatungsgesprächen wünschte sich die Mehrheit der befragten Frauen zusätzlich einen Zugang zu einer Website mit Informationen zum risikobasierten Brustkrebs-Screening und möglichen Präventionsmaßnahmen. Das ergaben Erhebungen unter britischen, niederländischen und schwedischen Frauen [265].

Eine Studie [236, 275] zeigte, dass die Bereitstellung von Risiko-Feedback für Frauen im National Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP) machbar und akzeptabel ist. Weitere qualitative Erhebungen aus dem UK, den Niederlanden, Schweden und den USA [251, 255, 265] kommen zu ähnlichen Ergebnissen.

### Setting, in dem die Modelle eingesetzt werden

Eine Reihe von Risikovorhersagemodellen mit klassischen Risikofaktoren werden im klinischen Kontext verwendet [102]. Die Benutzerfreundlichkeit webbasierter Programme hilft bei der Verwendung dieser Risikomodelle im klinischen Umfeld [260] bei der Beratung und Informationsweitergabe an Frauen und Unterstützung von Klinikern bei der Anwendung von Leitlinien [13, 247] oder Überweisungen zur genetischen Beratung [100].

Organisierte Screening-Programme wenden diese Modelle, außer in den laufenden Studien [111, 224, 226] nicht routinemäßig an. Ein Grund, diese Modelle nicht in das Screening einzubeziehen, ist die hohe Unsicherheit hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit in diesem Kontext [99].

**für Frauen ohne Einladung zum persönlichen Gespräch (meist Frauen mit niedrigerem Risiko) Risikoergebnis per Brief akzeptabel; Videogespräche vor allem bei jüngeren Frauen akzeptiert**

**Risikokommunikation durch Ärzt\*innen bevorzugt**

**zusätzlich hilfreich für Frauen: grafische Aufbereitung & Website mit Informationen zu möglichen Maßnahmen**

**webbasierte Programme der Risikovorhersagemodelle im klinischen Setting hilfreich**

**Modelle werden aktuell im Screening-Setting noch nicht angewendet**

## 4.5 Ländererfahrungen

<p><b>Rückmeldungen aus 7 Ländern</b></p>	<p>Bis 15.3.2022 gab es aus folgenden HTA-Institutionen (Ländern) Rückmeldungen: IQWIG (Deutschland), KCE (Belgien), AQuAS (Spanien), ZonMv (Niederlande), AHRQ (USA), INESSS (Provinz Quebec, Kanada) und MAHTAS (Malaysien).</p>
<p><b>Niederlande: HTA zu risikobasiertem Screening Mitte 2022 zu erwarten</b></p>	<p>In den Niederlanden werden Ergebnisse eines HTAs zum Risikoassessment im Rahmen des Früherkennungsprogramms Mitte 2022 erwartet, allerdings wird es als schwierig erachtet, ein Screening-Programm nach Risikoprofilen einzuführen. Insbesondere die Idee eines weniger intensiven Screenings für jüngere Frauen mit geringem Risiko scheint schwer umsetzbar.</p>
<p><b>niederländischer Ärzteverband äußert keine generellen Empfehlungen zu risikobasiertem Screening aufgrund der mangelhaften individuellen Risikoschätzung der Modelle</b></p>	<p>In den Leitlinien des Niederländischen Verbands der Fachärzte (Federatie Medisch Specialisten) zum Brustkrebs-Screening, (<a href="https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/screening/screening_buiten_het_bob/screening_buiten_het_bevolkingsonderzoek.html">https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/screening/screening_buiten_het_bob/screening_buiten_het_bevolkingsonderzoek.html</a>) werden keine Empfehlungen zum Risikoassessment abgegeben. Begründet wird das damit, dass eine genaue individuelle Risikoschätzung schwierig ist, da es sich bei den berichteten Risikozahlen in der Literatur um Durchschnittswerte von Populationen handelt, die zudem oft in sehr unterschiedlichen Populationen erhoben wurden. Weiters besteht laut Verband kein Konsens zur optimalen Methode zur Berechnung des Lebenszeitrisikos. Um individuelle Risikoabschätzungen beim familiären Auftreten von Brustkrebs vorzunehmen, werden die Webanwendung des BOADICEA oder des Tyrer-Cuzick Modells empfohlen.</p>
<p><b>weitere Evidenzanalysen: Malaysien (2015): keine Empfehlung zum Risikoassessment</b></p>	<p>Folgende bereits abgeschlossene oder laufende Evidenzanalysen wurden von den Befragten genannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ein Review zum Risiko Assessment aus Malaysien aus dem Jahr 2015, unter abrufbar, und eine Leitlinie aus dem Jahr 2019 [276] zum Management von Brustkrebs: Beide Dokumente sprechen keine Empfehlung für ein Risikoassessment im nationalen Screening-Programm aus.</li> </ul>
<p><b>Belgien (2012): keine Empfehlung der Risikovorhersagemodelle</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ In Belgien gibt es eine systematische Übersicht zum Risikoassessment, allerdings bereits aus dem Jahr 2012. Die diskriminatorische Fähigkeit der Modelle wurde als unzureichend eingeschätzt, keines der Modelle wurde einem anderen als überlegen bewertet. Die Verwendung eines Modells mit SNPs, mit nur einem begrenzten Einfluss auf die Modellleistung, wurde angesichts der erheblichen Kosten, die mit der Testung verbunden sind, als nicht nützlich angesehen.</li> <li>■ In Spanien wurde eine Literaturrecherche zur Modifizierung des Screenings mit Frist 2023 in Auftrag gegeben.</li> </ul>
<p><b>laufende Assessments in Spanien &amp; den USA</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ In den USA wird das Risikoassessment Teil eines größeren Reviews der US Preventive Services Task Force sein, das Datum der Fertigstellung ist unklar. Das Forschungsprotokoll ist unter <a href="https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/document/final-research-plan/breast-cancer-screening1">https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/document/final-research-plan/breast-cancer-screening1</a> abrufbar.</li> </ul>
<p><b>keine risikobasierte Screening-Strategie in den antwortenden Ländern empfohlen &amp; implementiert, Ergebnisse laufender Assessments sind abzuwarten</b></p>	<p>Zusammenfassend ist in keinem der Länder, von denen im Rahmen der Erhebung Informationen verfügbar sind, bisher eine risikobasierte Screening-Strategie umgesetzt worden. In einigen Ländern laufen systematische Übersichtsarbeiten, um Antworten zu erhalten, ob die nationale Screening-Strategie modifiziert werden soll. Zwei Länder (Malaysien, Belgien) haben auf wissenschaftlicher Basis, jedoch bereits vor längerer Zeit, Empfehlung gegen die Aufnahme eines Risikoassessments in das nationale Screening-Programm ausgesprochen.</p>



## 5 Diskussion

Eine individualisierte Brustkrebsfrüherkennung setzt voraus, dass valide Instrumente zur Erfassung des individuellen Brustkrebsrisikos vorhanden sind, dass Frauen entsprechend ihrer Risikokonstellation in Risikogruppen eingeteilt werden und ihnen anschließend ein stratifiziertes Früherkennungsprogramm angeboten wird. Idealerweise werden Frauen mit erhöhtem Risiko häufiger und Frauen mit niedrigem Risiko seltener untersucht.

Die Ergebnisse dieser Evidenzanalyse zeigen, dass eine Reihe an Risikovorhersagemodellen existieren, die eine unterschiedliche Bandbreite an Risikofaktoren in die Risikoberechnung einbeziehen. Von den identifizierten Modellen wurden das Gail-(BRCAT-)Modell, das Tyrer-Cuzick(IBIS-)Modell und das BOADICEA-Modell am umfassendsten validiert [38, 48, 100, 115, 138, 155, 171, 204, 277-291]. Ein neues originäres Modell, das MammoRisk™-Modell mit einer ähnlichen diskriminatorischen Genauigkeit wie das BCSC-Modell, wird in Kombination mit dem Tyrer-Cuzick Modell in der laufenden europäischen MyPeBS-Studie eingesetzt.

Die identifizierten Risikovorhersagemodelle wurden jedoch zumeist nicht für ein populationsbezogenes Screening entwickelt und validiert, sondern für ein anderes Setting, z. B. zur Bestimmung des Brustkrebsrisikos von Frauen mit Familienanamnese in einem klinisch-genetischen Setting oder zur Identifikation bestimmter Gruppen von Frauen, die für eine definierte nachfolgende Intervention in Frage kommen [100]. Das Gail-Modell gilt etwa als geeignet, Frauen zu identifizieren, die von einer Chemoprävention profitieren [51, 198]. Diese Indikation hat jedoch für Österreich eine eingeschränkte Relevanz, da selektive Estrogenrezeptormodulatoren als Chemoprävention hier nicht zugelassen sind und nur „off Label“ gegeben werden könnten.

Bei der Auswahl eines Vorhersagemodells ist es daher wichtig, dass das Setting, für das es validiert wurde und das Einsatzgebiet für seine Verwendung bekannt sind [103]. In Summe wären, bezogen auf die Population, in denen die Modelle validiert wurden, das Tyrer-Cuzick (IBIS)-Modell und das BOADICEA Modell am ehesten für den Einsatz in einer Screening-Population geeignet. Auf Basis der vorhandenen Validierungsstudien kann jedoch keine endgültige Aussage getroffen werden, inwieweit sich diese Modelle für ein bevölkerungsbezogenes Brustkrebsscreening eignen.

Die Modelle wurden zum Teil beständig weiterentwickelt und inkludieren eine zunehmende Anzahl an Risikofaktoren. Welche und wie viele Faktoren berücksichtigt werden, hat einen erheblichen Einfluss auf das Ergebnis der Risikoschätzung. Eine besondere Rolle spielt die Nutzung genetischer Informationen, die mittlerweile beim Großteil der Modelle als Risikoinformation inkludiert ist (u. a. auch beim oben erwähnten Tyrer-Cuzick (IBIS)-Modell). Hier ist im Fall einer praktischen Umsetzung in Österreich zu berücksichtigen, dass eine genetische Diagnostik auf definierte überregionale Zentren für medizinische Genetik beschränkt ist. Damit wäre die Anwendung eines Modells, das genetische Informationen erfordert, mit erheblichen logistischen und organisatorischen Herausforderungen sowie zusätzlichen Kosten verbunden.

**individualisierte  
Brustkrebsfrüherkennung  
setzt viele Schritte voraus,  
z. B. valide Modelle**

**zahlreiche  
unterschiedliche  
Brustkrebs-Risiko-  
vorhersagemodelle  
identifiziert**

**die meisten Modelle  
nicht für  
bevölkerungsbezogenes  
Screening entwickelt  
& validiert**

**auf Basis identifizierter  
Validierungsstudien keine  
klaren Empfehlungen zu  
einem Modell möglich**

**zahlreiche Risikofaktoren,  
vor allem auch genetische  
Informationen im Großteil  
der Modelle inkludiert**

**in Österreich genetische  
Diagnostik logistisch  
schwer umsetzbar**

<p><b>wichtiger Risikofaktor: Brustdichte</b></p> <p><b>derzeit unterschiedliche Methoden zur Dichtemessung</b></p> <p><b>risikobasiertes Screening setzt standardisierte Messmethode voraus</b></p>	<p>Ein wichtiger Brustkrebs-Risikofaktor neben dem Alter ist die Brustdichte. Vier der fünf beschriebenen empirischen Risikomodelle und zwei der genetischen Risikomodelle inkludieren die Brustdichte (z. B. das BCSC-, BOADICEA- und IBIS-Modell). Die Datenbasis, auf der die dichtebezogenen Risikokalkulationen beruhen, beschränkt sich bislang ausschließlich auf visuelle Dichteeinschätzungen anhand der BI-RADS Kategorien [292, 293]. Für die Routinepraxis fehlen allerdings objektive Kriterien für eine standardisierte Dichtemessung nach BI-RADS-Kategorien. Daher ist insgesamt die Reproduzierbarkeit der Dichte-Kategorien mit einer Re-Klassifizierung von 12,6-18,7 % der Mammographien unbefriedigend [294]. Die volumetrische Dichtemessung hat zwar praktische Vorteile, weil sie vollautomatisch und eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit 3D-Magnetresonanztomographie Aufnahmen hat [295-297]. Volumetrische Dichtemessungen waren im Vergleich zur BI-RADS-Dichtemessung jedoch nicht informativer. Die Integration der Brustdichte im Rahmen eines risikobasierten Screenings setzt daher Vorarbeiten zur Standardisierung der Dichtemessung voraus.</p>
<p><b>Webapplikationen für einige Modelle verfügbar</b></p> <p><b>jedoch meist nicht in deutscher Sprache &amp; nicht für die kommerzielle Nutzung vorgesehen</b></p> <p><b>&amp; unterschiedliche Risikoergebnisse für eine Frau</b></p>	<p>Zu mehreren der identifizierten Modelle wurden Risikorechner entwickelt. Das sind webbasierte Applikationen, die nach Eingabe vordefinierter Risikoinformationen das Risiko, in einem bestimmten Zeitraum an Brustkrebs zu erkranken, in Form einer Wahrscheinlichkeit schätzen. Einige dieser Tools sind allerdings nur für Forschungszwecke oder nicht-klinische Zwecke lizenziert. Rechner, die in der Allgemeinbevölkerung eingesetzt werden könnten (z. B. BRCAT, BCSC, IBIS/Tyrer-Cuzick) sind nicht in deutscher Sprache verfügbar. Für eine kommerzielle Nutzung der Risikorechner BRCAPRO™ und IBIS/Tyrer-Cuzick ist eine Lizenz erforderlich. In deutscher Sprache ist nur das Web-Tool des BOADICEA-Modells verfügbar, allerdings ist dieser Rechner nicht zur Unterstützung klinischer oder diagnostischer Entscheidungen lizenziert. Die Rechner führen bei ein und derselben Frau zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen. Daher ist die Entscheidung, welcher Risikorechner verwendet wird, enorm weitreichend [106].</p>
<p><b>meistens gute Risikoeinschätzung auf Bevölkerungsebene (E/O Ratio)</b></p> <p><b>Risikovorhersage für einzelne Frauen jedoch eingeschränkt (AUC &lt; 0,70)</b></p>	<p>Obwohl die meisten identifizierten Modelle bei der Schätzung des Risikos auf Bevölkerungsebene angemessen abschneiden (Indikator: E/O Ratio), können sie das kurz- und noch weniger das langfristige Risiko für einzelne Frauen nicht mit ausreichender Genauigkeit prognostizieren. Die Hinzufügung von genetischen Informationen und der Brustdichte als Risikofaktoren verbesserte die diskriminatorische Genauigkeit, aber nur geringfügig. Es lässt sich kein Trend zwischen Verbesserungen der Diskrimination der um SNPs erweiterten Risikovorhersagemodelle und der in den Modellen verwendeten Anzahl der SNPs erkennen. Alle um SNPs erweiterten Modelle blieben unter dem AUC-Wert von 0,70 für die Diskriminierungsfähigkeit, abgesehen von einer japanischen Studie, die jedoch nur ER-positiven, HER-2-negativen Brustkrebs vorhersagte, während alle andere Modelle invasive oder invasive und in situ Brustkrebsfälle unabhängig vom Hormonrezeptorstatus vorhersagten. Die Übersicht über sämtliche Studien zur Performance der Modelle zeigte, dass die hierfür herangezogene Maßzahl AUC in der Mehrzahl unter dem Mindestwert von 0,7 bis 0,8 blieb. Bei einigen Validierungsstudien zum Gail Modell oder IBIS/Tyrer-Cuzick Modell [173, 194, 214] war die Schätzung nicht besser als der Zufall.</p>
<p><b>in Zukunft: bessere Risikovorhersagen möglicherweise durch Hybridmodelle</b></p>	<p>Um bessere Risikovorhersagen für ein bevölkerungsbezogenes Screening zu erzielen, könnten Hybridmodelle, durch Kombination von Bildanalysen und klinischen Risikofaktoren, sobald sie validiert sind, in Zukunft in die Risikoberechnung einfließen [133].</p>



Die nächste Grundvoraussetzung für die Implementierung eines risikoadaptierten Screenings ist, dass Grenzwerte festgelegt sind, ab welchem Fünf-, Zehn- oder das Lebenszeitrisiko eine Frau in eine Hoch-, Mittel- oder Niedrigrisikogruppe fällt. Nur so können die teilnehmenden Frauen in Risikogruppen eingeteilt werden und folglich eine Konsequenz für die Screening-Strategie abgeleitet werden. Unsere Analyse zeigte, dass es derzeit keine international einheitlichen Grenzwerte für die Zuteilung in Risikogruppen gibt [106]. Neben der Identifikation von Frauen mit einem hohen Risiko für eine Brustkrebskrankung müssen auch diejenigen Frauen identifiziert werden, deren Erkrankungsrisiko sehr gering ist. Ungeklärt ist hier jedoch noch die Frage, ob Frauen mit einem geringen Risiko in größeren Abständen zum Screening gehen sollten oder ihnen wegen des Überwiegens der Nachteile von der Teilnahme am Screening abgeraten werden sollte [113].

Die Anpassung der Screening-Intensität an das Risiko ist aber nur dann eine gute Strategie, wenn das Risikobewertungsinstrument eine gute Unterscheidungsgenauigkeit aufweist [298, 299]. Wenn die Tools eine falsche Klassifizierung liefern, wird jede Zuordnung zu der entsprechenden, vorher festgelegten Risikogruppe, inakzeptable Ergebnisse in einer stratifizierten Screening-Strategie liefern [298].

Um festzustellen, ob all diese Einzelelemente im Rahmen einer risikobasierten Gesamt-Screening-Strategie insgesamt mit einem besseren Nutzen-Schaden-Verhältnis einhergehen, als herkömmliche altersbasierte Screening-Strategien sind randomisiert kontrollierte klinische Studien die einzige verlässliche Evidenzgrundlage. Zum Zeitpunkt der Berichtsverfassung konnten keine abgeschlossene randomisierte Kontrollstudien zum Nutzen-Schaden-Verhältnis eines Risikoassessments im Rahmen eines Brustkrebs-Screenings identifiziert werden. Es fehlt daher belastbare Evidenz, um diese Frage beantworten können. Aktuell laufen zwei große randomisierte Kontrollstudien zur Wirksamkeit eines risikobasierten Screenings, deren Ergebnisse in einigen Jahren (2025/26) zu erwarten sind. Ergebnisse einer großen nicht-randomisierten Studie des NHS sind im Laufe des Jahres 2022 zu erwarten. Sie werden weitere Erkenntnisse liefern

- welche Vorhersagemodelle in einem bevölkerungsbezogenen Screening eingesetzt werden können,
- ob ein risikobasiertes Screening dem altersbasierten Screening überlegen ist,
- ob weniger Brustkrebskrankungen in einem späteren Stadium diagnostiziert werden
- und damit in Folge die brustkrebspezifische Mortalität gesenkt werden kann
- zu Lebensqualität, Akzeptanz und zur mentalen Belastung aufgrund des Assessment-Ergebnisses

Gesundheitsökonomische Modelle zeigten, dass risikobasierte Brustkrebs-Screening-Strategien unter Berücksichtigung bestimmter Zahlungsbereitschaften, Screening-Intervalle und für bestimmte Altersgruppen kosteneffektiv sein können. Die Ergebnisse der Modelle beruhen vielfach jedoch auf noch unbestätigten Annahmen und sollten deshalb als bessere Schätzungen interpretiert werden. Sie ersetzen die laufenden klinischen Studien nicht.

**Grenzwerte für Risikogruppen & angepasste Screening-Strategien eine Voraussetzung für die Implementierung**

**z. B. größere Screening-Intervalle für Frauen mit niedrigem Risiko**

**risikoadaptiertes Screening benötigt jedoch qualitativ hochwertige Risikovorhersage**

**keine abgeschlossene RCTs zum Nutzen-Schaden-Verhältnis von risikobasierten Screening-Strategien identifiziert**

**2 laufende randomisierte Kontrollstudien**

**Ergebnisse zum Nutzen-Schaden-Verhältnis eines risikobasierten vs. altersbasierten Screenings 2025/26 zu erwarten**

**gesundheitsökonomische Modelle schätzen kosteneffektive Szenarien, kein Ersatz für klinische Studien**

<p><b>risikobasiertes Screening erfordert neues Wissen von Ärzt*innen</b></p>	<p>Bei der Einführung oder Umstellung eines risikoadaptierten Screenings müssen die Ausgangssituation und zahlreiche mögliche Hürden bei der Umsetzung beachtet werden. Besonders relevant für die Akzeptanz bei den Frauen und daher letztendlich für den gesundheitlichen Nutzen eines risikobasierten Screenings ist die sachgerechte Kommunikation der Fachkräfte mit den Frauen. Um die Höhe des individuellen Brustkrebsrisikos zu berechnen, wird ein komplexes statistisches Modell verwendet. Das Ergebnis zum Risiko ist ein Schätzwert, kein exaktes Messergebnis, und beinhaltet daher ein unterschiedlich hohes Maß an Unsicherheit. Damit die teilnehmenden Frauen dieses Ergebnis richtig verstehen und einordnen können, sollten die behandelnden Ärzt*innen das Risiko umfassend erklären können. Dies setzt ein ausreichendes Verständnis der statistischen Grundlagen voraus [256]. Aus diesem Grund sind die Entwicklung bedarfsgerechter Informationsangebote und Praxishilfen zu den Risikoberechnungen für die Ärzt*innen notwendig. Weitere Angebote sollten die Grundlagen der Risikokommunikation und des Shared Decision-Making vermitteln. Generell gehen viele Ärzt*innen davon aus, dass sie bereits eine gemeinsame Entscheidungsfindung praktizieren. Untersuchungen zeigen jedoch auf, dass die Einschätzung trügt und ein Perception-Reality Gap vorliegt [300].</p>
<p><b>Schulungen zu statistischen Grundlagen, Risikokommunikation &amp; Shared-Decision-Making werden empfohlen</b></p>	
<p><b>risikobasiertes Screening viel komplexer als altersbasiertes Screening → Herausforderungen für medizinisches Personal</b></p>	<p>Der offensichtliche Nachteil eines risikobasierten Screenings ist die Komplexität im Vergleich zu einem altersbasierten Screening. Der Prozess der Risikoermittlung sowie die Notwendigkeit der periodischen Re-evaluation des Risikos und der daraus folgenden Anpassungen der Screening-Empfehlungen sind eine Herausforderung für das medizinische Personal. Die Empfehlungen sind weniger leicht zu kommunizieren und zu verstehen als die einheitliche Empfehlung in einem altersbasierten Programm. Die Folgen könnten eine geringere Akzeptanz seitens der Frauen und eine geringere Teilnehmerate sein.</p>
<p><b>klare Strategie notwendig, z. B. Leitlinie ethische, rechtliche, soziale &amp; ökonomische Fragen sind zu berücksichtigen</b></p>	<p>Risikobasiertes Screening benötigt eine klare Strategie, beispielsweise könnte in Form einer Leitlinie das Verfahren eines risikobasierten Screenings und welche Schritte dafür notwendig sind, beschrieben werden. Bei der Umsetzung risikobasierter Interventionen sind ethische, rechtliche und soziale Fragen zu berücksichtigen [113]. Darüber hinaus ist aus ökonomischer Sicht zu prüfen, ob die individualisierte Screening-Strategie kosteneffektiver ist als die herkömmliche altersbasierte Strategie.</p>
<p><b>Limitationen des vorliegenden Berichts</b></p>	
<p><b>alle identifizierten SRs unabhängig von ihrer methodischen Qualität eingeschlossen → alle kommen zu selben Ergebnissen</b></p>	<p>Alle systematischen Übersichtsarbeiten zur Beantwortung der zweiten Forschungsfrage (prognostische Qualität der identifizierten Risikovorhersagemodelle) wurden trotz unterschiedlicher Qualität eingeschlossen. Das könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Die Schlussfolgerungen der Übersichtsarbeiten mit geringem Verzerrungsrisiko unterscheiden sich allerdings nicht von denen mit höherem Verzerrungsrisiko, nämlich, dass es zuverlässigere Modelle mit besserer Vorhersagekraft, besserer Diskriminierungsfähigkeit und besserer Verallgemeinerbarkeit über Populationen hinweg braucht.</p>
<p><b>lediglich Studien bis November 2019 berücksichtigt → neuere Studien kommen zu selben Ergebnissen</b></p>	<p>Eine weitere Limitation könnte darin bestehen, dass keine systematische Suche nach Studien, die nach den Übersichtsarbeiten publiziert wurden, erfolgte. Die Übersichtsarbeiten inkludierten Studien bis November 2019. Allerdings kommen auch neuere, jedoch nicht systematische Literaturarbeiten [101, 133] zum aktuellen Stand des risikostratifizierten Brustkrebs-Screenings zu dem Ergebnis, dass die Evidenz zum Nutzen des risikostratifizierten Screenings begrenzt ist.</p>

Zur Beantwortung der dritten Forschungsfrage – relevante Kriterien für die Implementierung eines risikobasierten Brustkrebs-Screenings – wurden neben Empfehlungspapiere vor allem auch quantitative klinische und qualitative empirische Studien eingeschlossen. Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde jedoch in diesem Bericht nicht systematisch erhoben. Die Ergebnisse aus den Studien sollten jedoch unter Berücksichtigung ihrer Limitationen interpretiert werden. So war in einigen der eingeschlossenen klinischen Studien die Rücklaufquote der beantworteten Fragebögen limitiert. Zudem variierte die Anzahl der Probanden in den eingeschlossenen quantitativen Studien, die Fragebogen verwendeten, erheblich (Range: n=122-1.675). Eine niedrigere Fallzahl kann die Aussagekraft der Ergebnisse jedoch deutlich schmälern. In Bezug auf die qualitativen, empirischen Studien muss berücksichtigt werden, dass Befragungen immer mit gewissen Verzerrungen einhergehen können. So handelte es sich bei den Aussagen der befragten Frauen meist um subjektive Einschätzungen und Meinungen zum Thema risikobasiertes Brustkrebs-Screening, die möglicherweise durch externe (z. B. Medienkampagnen) und persönliche Faktoren (z. B. Meinung von Familienmitgliedern) beeinflusst wurden. Dieser „Perception Bias“ sollte bei der Interpretation der Ergebnisse der qualitativen Studien mitberücksichtigt werden [301].

Die Studien zu den Implementierungsaspekten wurden in Ländern durchgeführt, die andere Gesundheitssystemcharakteristika und einen anderen kulturellen Kontext haben (z. B. USA, UK). Die Übertragbarkeit der Ergebnisse zu den Einstellungen der Frauen und der involvierten Fachkräfte ist daher limitiert. Insbesondere zur Akzeptanz, zu den Präferenzen der Risikokommunikation und zu psychologischen Folgen sind daher Studien mit in Österreich lebenden Frauen nötig.

**keine systematische  
Qualitätsbeurteilung  
der Studien zu den  
Implementierungsaspekten**

**Limitationen der  
quantitativen  
(z. B. Rücklaufquoten)  
und qualitativen Studien  
(z. B. Perception Bias)  
müssen mitberücksichtigt  
werden**

**Übertragbarkeit  
der Ergebnisse zu  
Implementierungsaspekten  
limitiert**



## 6 Fazit

Die Teilnahme am Brustkrebs-Screening wird derzeit ausschließlich über das Alter der Frauen definiert, jedoch beeinflussen weitere Risikofaktoren das Brustkrebsrisiko. Die Herausforderung besteht daher darin, die Zielgruppe für die Früherkennung besser zu definieren. Ein risikobasiertes Screening berücksichtigt neben dem Alter auch das individuelle Risikoprofil der Frauen.

Relevant für eine Implementierung einer risikobasierten Screening-Strategie ist das gewählte Vorhersagemodell für das Risikoassessment. Danach muss die Festlegung der Schwellenwerte für die Risikostratifizierung und der Risikogruppen erfolgen. Zudem muss eine Entscheidung über die Screening-Strategie, wann, wie oft und mit welchen Methoden gescreent werden soll getroffen werden.

Die Frage, ob Frauen mit einem geringen Risiko in größeren Abständen zum Screening gehen sollten oder ihnen wegen des Überwiegens der Nachteile von der Teilnahme am Screening abgeraten werden sollte, ist bislang nicht geklärt [113].

Alle bisher publizierten Modelle zur Risikovorhersage zeigen eine eingeschränkte Fähigkeit das individuelle Risiko vorherzusagen. Damit kann nicht treffsicher zwischen Frauen unterschieden werden, die an Brustkrebs erkranken werden, und solchen, bei denen dies nicht der Fall ist. Angesichts einer bereits großen Anzahl von Validierungsstudien von Modellen scheint eine Verbesserung auf Basis konventioneller Risikofaktoren aus heutiger Sicht eher unwahrscheinlich. Auch die Hinzufügung von genetischen Risikoinformationen und der Brustdichte führte bislang in den Modellen nur zu einer minimalen Verbesserung der Diskriminationsgenauigkeit. Es gibt verschiedene Forschungsprojekte, von denen erwartet wird, dass sie das Wissen über Brustkrebsrisiken und die Risikovorhersage im Kontext von Screening in Zukunft verbessern könnten.

Anhand von Validierungsstudien kann die Güte der Modelle bewertet werden, jedoch keine Aussage zur Effektivität dieser Modelle in einem Screening-Programm getroffen werden. Dafür sind randomisierte klinische Studien erforderlich.

Der offensichtliche Nachteil eines risikobasierten Screenings ist die Komplexität im Vergleich zu einem altersbasierten Screening. Der Prozess der Risikoermittlung sowie die Notwendigkeit der periodischen Re-evaluation des individuellen Risikos und der daraus folgenden Anpassungen der Screening-Empfehlungen stellen eine Herausforderung für das medizinische Personal dar. Die Empfehlungen sind weniger leicht zu kommunizieren und zu verstehen als die einheitliche Empfehlung in einem altersbasierten Programm.

Ressourcen für eine Implementierung einer risikobasierten Screening-Strategie sind vor allem für die Schulung des medizinischen Fachpersonals, für qualitätssichernde Maßnahmen, das Training in Risikokommunikation und für die Information von Frauen zum Nutzen-Schaden-Verhältnis von risikobasiertem Screening im Vergleich zu der bestehenden Option erforderlich. Zudem sind Maßnahmen zur Förderung der Akzeptanz der Öffentlichkeit und des medizinischen Fachpersonals notwendig, die für den Erfolg risikobasierter Screening-Programme von maßgeblicher Bedeutung ist.

**bessere Definition der Screening-Zielgruppe durch Berücksichtigung mehrerer Risikofaktoren**

**Auswahl eines geeigneten Modells, der Risikogruppen & der angepassten Screening-Strategien entscheidend**

**eingeschränkte Fähigkeit der identifizierten Modelle individuelles Brustkrebsrisiko vorherzusagen**

**Validierungsstudien können keine Aussage zur Wirksamkeit und zu möglichen Schäden der Modelle geben**

**risikobasiertes Screening komplexer als altersbasiertes Screening → Herausforderungen für medizinisches Personal**

**zusätzliche Ressourcen für Schulungen & für Informationskampagnen notwendig**

**risikobasiertes Screening  
in keinem Land umgesetzt**

**Ergebnisse randomisierter  
Kontrollstudien zur  
Wirksamkeit der Modelle in  
einem Screening-Setting  
sind abzuwarten**

Bislang ist in keinem der Länder, von denen im Rahmen der Erhebung Informationen verfügbar sind, eine risikobasierte Screening-Strategie umgesetzt.

Ob und inwieweit ein risikobasiertes Screening dem altersbasierten Screening überlegen ist, lässt sich anhand der derzeit verfügbaren Evidenz nicht beantworten, da zwar entsprechende randomisierte, kontrollierte Studien laufen, aber Ergebnisse erst in einigen Jahren vorliegen werden. Daher ist eine Neubewertung einer risikobasierten Screening-Strategie nach Vorliegen der Ergebnisse erforderlich.

## 7 Literatur

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
- [2] Statistik Austria. Krebserkrankungen der Brust 2019 [cited 14.3.2022]. Available from: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html).
- [3] Cancer Research UK. Breast cancer incidence by age 2022 [cited 18.07.2022]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer/incidence-invasive>.
- [4] Netherlands Cancer Registry. Incidence of cancer in the Netherlands 2022 [cited 18.02.2022]. Available from: <http://www.dutchcancerfigures.nl/>.
- [5] Statistik Austria. Unveröffentlichte Daten. 2019.
- [6] Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(19):10869-74.
- [7] Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med.* 2010;7(5):e1000279.
- [8] Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(3):250-63.
- [9] Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, Keskin O, Kertmen N, Sarici F, et al. Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *Breast.* 2013;22(3):344-50.
- [10] Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *Jama.* 2019;321(3):288-300.
- [11] Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer.* 2013;108(11):2205-40.
- [12] The European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). Recommendations from European Breast Guidelines 2016 [cited 18.07.2022]. Available from: <https://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/>.
- [13] Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *Jama.* 2015;314(15):1599-614.
- [14] Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatge S, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *Jama.* 2015;314(15):1615-34.
- [15] Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis 2006 [cited 18.07.2022]. Available from: [http://screening.iarc.fr/doc/ND7306954ENC\\_002.pdf](http://screening.iarc.fr/doc/ND7306954ENC_002.pdf).
- [16] Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun KE, Daly MB, Farrar WB, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(11):1362-89.
- [17] Siu AL. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):279-96.
- [18] Román M, Sala M, Domingo L, Posso M, Louro J, Castells X. Personalized breast cancer screening strategies: A systematic review and quality assessment. *PLoS One.* 2019;14(12):e0226352.

- [19] Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. Practice Bulletin Nr 179 2017 [cited 18.07.2022]. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2017/07/breast-cancer-risk-assessment-and-screening-in-average-risk-women>.
- [20] Versorgung CCI. Österreichisches Brustkrebsfrüherkennungsprogramm 2022 [cited 18.07.2022]. Available from: <https://www.cciv.at/cdscontent/?contentid=10007.864466&portal=ccivportal>.
- [21] Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. Dritter Evaluationsbericht zum Österreichischen Brustkrebs- Früherkennungsprogramm 2021 [cited 14.3.2022]. Available from: <https://jasmin.goeg.at/1875/>.
- [22] Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
- [23] Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012;380(9855):1778-86.
- [24] Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol*. 2008;19(4):614-22.
- [25] Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1998-2005.
- [26] Paci E, Broeders M, Hofvind S, Puliti D, Duffy SW. European breast cancer service screening outcomes: a first balance sheet of the benefits and harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(7):1159-63.
- [27] Welch HG, Passow HJ. Quantifying the benefits and harms of screening mammography. *JAMA Intern Med*. 2014;174(3):448-54.
- [28] Canelo-Aybar C, Posso M, Montero N, Solà I, Saz-Parkinson Z, Duffy SW, et al. Benefits and harms of annual, biennial, or triennial breast cancer mammography screening for women at average risk of breast cancer: a systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). *Br J Cancer*. 2022;126(4):673-88.
- [29] Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):Cd001877.
- [30] Bond M, Pavey T, Welch K, Cooper C, Garside R, Dean S, et al. Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms. *Health Technol Assess*. 2013;17(13):1-170, v-vi.
- [31] Vilapriño E, Forné C, Carles M, Sala M, Pla R, Castells X, et al. Cost-effectiveness and harm-benefit analyses of risk-based screening strategies for breast cancer. *PLoS One*. 2014;9(2):e86858.
- [32] Trentham-Dietz A, Kerlikowske K, Stout NK, Miglioretti DL, Schechter CB, Ergun MA, et al. Tailoring Breast Cancer Screening Intervals by Breast Density and Risk for Women Aged 50 Years or Older: Collaborative Modeling of Screening Outcomes. *Ann Intern Med*. 2016;165(10):700-12.
- [33] Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med*. 2011;155(1):10-20.
- [34] Louro J, Román M, Posso M, Vázquez I, Saladié F, Rodriguez-Arana A, et al. Developing and validating an individualized breast cancer risk prediction model for women attending breast cancer screening. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248930.
- [35] Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996;347(9017):1713-27.
- [36] Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1997;350(9084):1047-59.



- [37] Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358(9291):1389-99.
- [38] Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(24):1879-86.
- [39] Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156(9):635-48.
- [40] Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;151:1-32.
- [41] Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(3):229-37.
- [42] Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, Lush M, Fachal L, Lee A, et al. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *Am J Hum Genet*. 2019;104(1):21-34.
- [43] Caliebe A, Heinzel S, Schmidtke J, Krawczak M. Genorakel polygene Risikoscores: Möglichkeiten und Grenzen. *Dtsch Arztebl* 2021;118(8) [cited 02.08.2022]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/218035/Genorakel-polygene-Risikoscores-Moeglichkeiten-und-Grenzen>.
- [44] Howell A, Anderson AS, Clarke RB, Duffy SW, Evans DG, Garcia-Closas M, et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014;16(5):446.
- [45] Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K. Atypical hyperplasia of the breast-risk assessment and management options. *N Engl J Med*. 2015;372(1):78-89.
- [46] Clemons M, Loijens L, Goss P. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev*. 2000;26(4):291-302.
- [47] Page DL, Kidd TE, Jr., Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol*. 1991;22(12):1232-9.
- [48] Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med*. 2004;23(7):1111-30.
- [49] Freer PE. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening. *Radiographics*. 2015;35(2):302-15.
- [50] Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-33.
- [51] Pruthi S, Heisey RE, Bevers TB. Chemoprevention for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3230-5.
- [52] Jeitler K, Semlitsch T, Posch N, Siebenhofer A, Horvath K. [Breast cancer screening in Austria: Key figures, age limits, screening intervals and evidence]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2015;109(4-5):363-70.
- [53] Ahern TP, Sprague BL, Bissell MCS, Miglioretti DL, Buist DSM, Braithwaite D, et al. Family History of Breast Cancer, Breast Density, and Breast Cancer Risk in a U.S. Breast Cancer Screening Population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(6):938-44.
- [54] Easton DF. Familial risks of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2002;4(5):179-81.
- [55] Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997;71(5):800-9.
- [56] Filippini SE, Vega A. Breast cancer genes: beyond BRCA1 and BRCA2. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2013;18(4):1358-72.
- [57] Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahlström C, et al. Breast Cancer Risk Genes – Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med*. 2021;384(5):428-39.
- [58] Vecchio MM. Breast Cancer Screening in the High-risk Population. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2018;5(1):46-50.
- [59] Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993;15(1):36-47.

- [60] Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118,964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1141-51.
- [61] Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(3):227-36.
- [62] McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(6):1159-69.
- [63] Pettersson A, Graff RE, Ursin G, Santos Silva ID, McCormack V, Baglietto L, et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5).
- [64] Kanbayti IH, Rae WID, McEntee MF, Ekpo EU. Are mammographic density phenotypes associated with breast cancer treatment response and clinical outcomes? A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2019;47:62-76.
- [65] Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol.* 2005;6(10):798-808.
- [66] Houssami N, Abraham LA, Kerlikowske K, Buist DS, Irwig L, Lee J, et al. Risk factors for second screen-detected or interval breast cancers in women with a personal history of breast cancer participating in mammography screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(5):946-61.
- [67] Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin.* 2018;11(1):123-45.
- [68] Braasch MC, Amin AL, Balanoff CR, Wagner JL, Larson KE. Prognostic Significance of Lobular Carcinoma In-Situ (LCIS) Diagnosed Alongside Invasive Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl).* 2022;16:11782234211070217.
- [69] Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149(3):569-75.
- [70] Salamat FM, Niakan BM, Keshtkar AP, Rafiei EM, Zendehtdel MM. Subtypes of Benign Breast Disease as a Risk Factor of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta Analyses. *Iran J Med Sci.* 2018;43(4):355-64.
- [71] Menes TS, Kerlikowske K, Lange J, Jaffer S, Rosenberg R, Miglioretti DL. Subsequent Breast Cancer Risk Following Diagnosis of Atypical Ductal Hyperplasia on Needle Biopsy. *JAMA Oncol.* 2017;3(1):36-41.
- [72] Unar-Munguía M, Torres-Mejía G, Colchero MA, González de Cosío T. Breastfeeding Mode and Risk of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. *J Hum Lact.* 2017;33(2):422-34.
- [73] Zhou Y, Chen J, Li Q, Huang W, Lan H, Jiang H. Association between breastfeeding and breast cancer risk: evidence from a meta-analysis. *Breastfeed Med.* 2015;10(3):175-82.
- [74] Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res.* 2006;8(4):R43.
- [75] Li C, Fan Z, Lin X, Cao M, Song F, Song F. Parity and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2021;75:102050.
- [76] Kanadys W, Barańska A, Malm M, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Janiszewska M, et al. Use of Oral Contraceptives as a Potential Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies Up to 2010. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(9).
- [77] Yang Z, Hu Y, Zhang J, Xu L, Zeng R, Kang D. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(2):87-92.
- [78] Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):476-86.
- [79] Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby P. Use of HRT and the subsequent risk of cancer. *J Epidemiol Biostat.* 1999;4(3):191-210; discussion 5.

- [80] Alm El-Din MA, El-Badawy SA, Taghian AG. Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: general review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(5):1291-7.
- [81] Ng AK, Travis LB. Radiation therapy and breast cancer risk. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(10):1121-8.
- [82] Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(19):1428-37.
- [83] Brownlee Z, Garg R, Listo M, Zavitsanos P, Wazer DE, Huber KE. Late complications of radiation therapy for breast cancer: evolution in techniques and risk over time. *Gland Surg.* 2018;7(4):371-8.
- [84] Unnithan J, Macklis RM. Contralateral breast cancer risk. *Radiother Oncol.* 2001;60(3):239-46.
- [85] Papadimitriou N, Markozannes G, Kannelopoulou A, Critselis E, Alhardan S, Karafousia V, et al. An umbrella review of the evidence associating diet and cancer risk at 11 anatomical sites. *Nat Commun.* 2021;12(1):4579.
- [86] Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(6):1166-81.
- [87] Scoccianti C, Lauby-Secretan B, Bello PY, Chajes V, Romieu I. Female breast cancer and alcohol consumption: a review of the literature. *Am J Prev Med.* 2014;46(3 Suppl 1):S16-25.
- [88] De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes.* 2013;2013:291546.
- [89] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018 [cited 18.07.2022]. Available from: <https://www.wcrf.org/diet-and-cancer/>.
- [90] Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2004;111(5):762-71.
- [91] Lee J, Lee J, Lee DW, Kim HR, Kang MY. Sedentary work and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *J Occup Health.* 2021;63(1):e12239.
- [92] Chen X, Wang Q, Zhang Y, Xie Q, Tan X. Physical Activity and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports. *Value Health.* 2019;22(1):104-28.
- [93] Xiao Y, Xia J, Li L, Ke Y, Cheng J, Xie Y, et al. Associations between dietary patterns and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):16.
- [94] McGarrigle SA, Hanhauser YP, Mockler D, Gallagher DJ, Kennedy MJ, Bennett K, et al. Risk prediction models for familial breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;2018(12).
- [95] Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models. A Practical Approach to Development, Validation, and Updating.* New York: Springer Science; 2009.
- [96] Meads C, Ahmed I, Riley RD. A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(2):365-77.
- [97] Pavlou M, Ambler G, Seaman SR, Guttman O, Elliott P, King M, et al. How to develop a more accurate risk prediction model when there are few events. *Bmj.* 2015;351:h3868.
- [98] Ahmed I, Debray TP, Moons KG, Riley RD. Developing and validating risk prediction models in an individual participant data meta-analysis. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:3.
- [99] Louro J, Posso M, Hilton Boon M, Román M, Domingo L, Castells X, et al. A systematic review and quality assessment of individualised breast cancer risk prediction models. *Br J Cancer.* 2019;121(1):76-85.
- [100] Cintolo-Gonzalez JA, Braun D, Blackford AL, Mazzola E, Acar A, Plichta JK, et al. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164(2):263-84.
- [101] Clift AK, Dodwell D, Lord S, Petrou S, Brady SM, Collins GS, et al. The current status of risk-stratified breast screening. *Br J Cancer.* 2022;126(4):533-50.

- [102] Anothaisintawee T, Teerawattananon Y, Wiratkapun C, Kasamesup V, Thakkinstian A. Risk prediction models of breast cancer: a systematic review of model performances. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(1):1-10.
- [103] Amir E, Freedman OC, Seruga B, Evans DG. Assessing women at high risk of breast cancer: a review of risk assessment models. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(10):680-91.
- [104] Royston P, Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *Bmj.* 2009;338:b604.
- [105] Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Bmj.* 2015;350:g7594.
- [106] Quante AS, Strahwald B, Fischer C, Kiechle M. Individualisiertes Brustkrebsrisiko – wie berechnen, wie bewerten und wie besprechen? *Gynäkologe.* 2018;51:397–402.
- [107] Kim DJ, Rockhill B, Colditz GA. Validation of the Harvard Cancer Risk Index: a prediction tool for individual cancer risk. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(4):332-40.
- [108] Smart A. A multi-dimensional model of clinical utility. *Int J Qual Health Care.* 2006;18(5):377-82.
- [109] Pruthi S, Heisey R, Bevers T. Personalized assessment and management of women at risk for breast cancer in North America. *Womens Health (Lond).* 2015;11(2):213-23; quiz 23-4.
- [110] NICE. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Clinical guideline [CG164] Published: 25 June 2013 Last updated: 20 November 2019 [cited 18.07.2022]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/ifp/chapter/how-breast-cancer-risk-is-described>.
- [111] Esserman LJ. The WISDOM Study: breaking the deadlock in the breast cancer screening debate. *NPJ Breast Cancer.* 2017;3:34.
- [112] Evans DG, Graham J, O'Connell S, Arnold S, Fitzsimmons D. Familial breast cancer: summary of updated NICE guidance. *Bmj.* 2013;346:f3829.
- [113] Pashayan N, Antoniou AC, Ivanus U, Esserman LJ, Easton DF, French D, et al. Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(11):687-705.
- [114] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj.* 2017;358:j4008.
- [115] Euhus DM, Leitch AM, Huth JF, Peters GN. Limitations of the Gail model in the specialized breast cancer risk assessment clinic. *Breast J.* 2002;8(1):23-7.
- [116] Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama.* 2019;322(7):652-65.
- [117] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(18):1371-88.
- [118] Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2013;381(9880):1827-34.
- [119] Bojanic K, Vukadin S, Grgic K, Malenica L, Sarcevic F, Smolic R, et al. The accuracy of breast cancer risk self-assessment does not correlate with knowledge about breast cancer and knowledge and attitudes towards primary chemoprevention. *Prev Med Rep.* 2020;20:101229.
- [120] Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, Col NF, Ropka M, Collyar D, et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3235-58.

- [121] Moyer VA. Medications to decrease the risk for breast cancer in women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013;159(10):698-708.
- [122] National Cancer Institute. The Breast Cancer Risk Assessment Tool [cited 18.07.2022]. Available from: <https://bcrisktool.cancer.gov/>.
- [123] Tice JA, Bissell MCS, Miglioretti DL, Gard CC, Rauscher GH, Dabbous FM, et al. Validation of the breast cancer surveillance consortium model of breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175(2):519-23.
- [124] Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R, Vacek PM, Titus-Ernstoff L, Carney PA, et al. Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(17):1204-14.
- [125] Breast Cancer Surveillance Consortium Risk Calculator [cited 18.07.2022]. Available from: <http://tools.bscsc-ccc.org/BC5yearRisk/>.
- [126] Tice JA, Miglioretti DL, Li CS, Vachon CM, Gard CC, Kerlikowske K. Breast Density and Benign Breast Disease: Risk Assessment to Identify Women at High Risk of Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3137-43.
- [127] Rosner B, Colditz GA. Nurses' health study: log-incidence mathematical model of breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(6):359-64.
- [128] Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 2000;152(10):950-64.
- [129] Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE, Sullivan-Halley J, Lacey JV, Jr., Bernstein L. Validation of Rosner-Colditz breast cancer incidence model using an independent data set, the California Teachers Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(1):187-202.
- [130] Glynn RJ, Colditz GA, Tamimi RM, Chen WY, Hankinson SE, Willett WW, et al. Extensions of the Rosner-Colditz breast cancer prediction model to include older women and type-specific predicted risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(1):215-23.
- [131] Chen J, Pee D, Ayyagari R, Graubard B, Schairer C, Byrne C, et al. Projecting absolute invasive breast cancer risk in white women with a model that includes mammographic density. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(17):1215-26.
- [132] McClintock AH, Golob AL, Laya MB. Breast Cancer Risk Assessment: A Step-Wise Approach for Primary Care Providers on the Front Lines of Shared Decision Making. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1268-75.
- [133] Allweis TM, Hermann N, Berenstein-Molho R, Guindy M. Personalized Screening for Breast Cancer: Rationale, Present Practices, and Future Directions. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(8):4306-17.
- [134] Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer.* 1994;73(3):643-51.
- [135] Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266(5182):66-71.
- [136] Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet.* 1996;12(3):333-7.
- [137] Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet.* 1998;62(1):145-58.
- [138] Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, Day NE, Stratton MR, Peto J, et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer.* 2002;86(1):76-83.
- [139] Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, Evans DG, Lalloo F, Narod SA, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer.* 2008;98(8):1457-66.
- [140] Lee AJ, Cunningham AP, Kuchenbaecker KB, Mavaddat N, Easton DF, Antoniou AC. BOADICEA breast cancer risk prediction model: updates to cancer incidences, tumour pathology and web interface. *Br J Cancer.* 2014;110(2):535-45.

- [141] Tyrer-Cuzick/IBIS Risk Assessment Tool v8.0b: Wolfson Institute of Preventive Medicine, Queen Mary University of London; 2022 [cited 18.07.2022]. Available from: <https://ibis.ikonopedia.com/>.
- [142] CanRisk Web Tool/BOADICEA v6: University of Cambridge 2022 [cited 18.07.2022]. Available from: <https://www.canrisk.org/>.
- [143] Huo D, Senie RT, Daly M, Buys SS, Cummings S, Ogutha J, et al. Prediction of BRCA Mutations Using the BRCAPRO Model in Clinic-Based African American, Hispanic, and Other Minority Families in the United States. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1184-90.
- [144] Fung SM, Wong XY, Lee SX, Miao H, Hartman M, Wee HL. Performance of Single-Nucleotide Polymorphisms in Breast Cancer Risk Prediction Models: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(3):506-21.
- [145] Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J, Schildkraut J, Winer E. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(3):227-38.
- [146] Berry DA, Iversen ES, Jr., Gudbjartsson DF, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN, et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol.* 2002;20(11):2701-12.
- [147] Lee AJ, Cunningham AP, Tischkowitz M, Simard J, Pharoah PD, Easton DF, et al. Incorporating truncating variants in PALB2, CHEK2, and ATM into the BOADICEA breast cancer risk model. *Genet Med.* 2016;18(12):1190-8.
- [148] Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S, et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med.* 2019;21(8):1708-18.
- [149] Pharoah PD, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BA. Polygenes, risk prediction, and targeted prevention of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2796-803.
- [150] Brooks JD, Nabi HH, Andrulis IL, Antoniou AC, Chiquette J, Després P, et al. Personalized Risk Assessment for Prevention and Early Detection of Breast Cancer: Integration and Implementation (PERSPECTIVE I&I). *J Pers Med.* 2021;11(6).
- [151] Pal Choudhury P, Brook MN, Hurson AN, Lee A, Mulder CV, Coulson P, et al. Comparative validation of the BOADICEA and Tyrer-Cuzick breast cancer risk models incorporating classical risk factors and polygenic risk in a population-based prospective cohort of women of European ancestry. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):22.
- [152] Lakeman IMM, Rodríguez-Girondo M, Lee A, Ruiter R, Stricker BH, Wijnant SRA, et al. Validation of the BOADICEA model and a 313-variant polygenic risk score for breast cancer risk prediction in a Dutch prospective cohort. *Genet Med.* 2020;22(11):1803-11.
- [153] Terry MB, Liao Y, Whittemore AS, Leoce N, Buchsbaum R, Zeinomar N, et al. 10-year performance of four models of breast cancer risk: a validation study. *Lancet Oncol.* 2019;20(4):504-17.
- [154] MacInnis RJ, Bickerstaffe A, Apicella C, Dite GS, Dowty JG, Aujard K, et al. Prospective validation of the breast cancer risk prediction model BOADICEA and a batch-mode version BOADICEACentre. *Br J Cancer.* 2013;109(5):1296-301.
- [155] Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2004;91(8):1580-90.
- [156] Ho WK, Tan MM, Mavaddat N, Tai MC, Mariapun S, Li J, et al. European polygenic risk score for prediction of breast cancer shows similar performance in Asian women. *Nat Commun.* 2020;11(1):3833.
- [157] Lee A, Mavaddat N, Cunningham A, et al. Enhancing the BOADICEA cancer risk prediction model to incorporate new data on RAD51C, RAD51D, BARD1, updates to tumour pathology and cancer incidences. medRxiv preprint; posted January 28, 2022 [cited 18.07.2022]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2022.01.27.22269825>.
- [158] Anderson H, Bladström A, Olsson H, Möller TR. Familial breast and ovarian cancer: a Swedish population-based register study. *Am J Epidemiol.* 2000;152(12):1154-63.



- [159] Evans DG, Brentnall AR, Harvie M, Dawe S, Sergeant JC, Stavrinou P, et al. Breast cancer risk in young women in the national breast screening programme: implications for applying NICE guidelines for additional screening and chemoprevention. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7(10):993-1001.
- [160] Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithms to estimate future risk of common cancers in men and women: prospective cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(3):e007825.
- [161] Welcome to QCancer® [cited 18.07.2022]. Available from: <https://www.qcancer.org/>.
- [162] Pal Choudhury P, Wilcox AN, Brook MN, Zhang Y, Ahearn T, Orr N, et al. Comparative Validation of Breast Cancer Risk Prediction Models and Projections for Future Risk Stratification. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(3):278-85.
- [163] Pal Choudhury P, Maas P, Wilcox A, Wheeler W, Brook M, Check D, et al. iCARE: An R package to build, validate and apply absolute risk models. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228198.
- [164] Abdollell M, Payne JJ, Caines J, Tsuruda K, Barnes PJ, Talbot PJ, et al. Assessing breast cancer risk within the general screening population: developing a breast cancer risk model to identify higher risk women at mammographic screening. *Eur Radiol*. 2020;30(10):5417-26.
- [165] Quante AS, Whittemore AS, Shriver T, Hopper JL, Strauch K, Terry MB. Practical problems with clinical guidelines for breast cancer prevention based on remaining lifetime risk. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(7).
- [166] Niell BL, Augusto B, McIntyre M, Conley CC, Gerke T, Roetzheim R, et al. Distribution of Estimated Lifetime Breast Cancer Risk Among Women Undergoing Screening Mammography. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;217(1):48-55.
- [167] Cuzick J, Brentnall A, Dowsett M. SNPs for breast cancer risk assessment. *Oncotarget*. 2017;8(59):99211-2.
- [168] Cuzick J, Brentnall AR, Segal C, Byers H, Reuter C, Detre S, et al. Impact of a Panel of 88 Single Nucleotide Polymorphisms on the Risk of Breast Cancer in High-Risk Women: Results From Two Randomized Tamoxifen Prevention Trials. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):743-50.
- [169] Eriksson M, Czene K, Pawitan Y, Leifland K, Darabi H, Hall P. A clinical model for identifying the short-term risk of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2017;19(1):29.
- [170] Evans DG, Brentnall A, Byers H, Harkness E, Stavrinou P, Howell A, et al. The impact of a panel of 18 SNPs on breast cancer risk in women attending a UK familial screening clinic: a case-control study. *J Med Genet*. 2017;54(2):111-3.
- [171] Brentnall AR, Harkness EF, Astley SM, Donnelly LS, Stavrinou P, Sampson S, et al. Mammographic density adds accuracy to both the Tyrer-Cuzick and Gail breast cancer risk models in a prospective UK screening cohort. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):147.
- [172] Dite GS, MacInnis RJ, Bickerstaffe A, Dowty JG, Allman R, Apicella C, et al. Breast Cancer Risk Prediction Using Clinical Models and 77 Independent Risk-Associated SNPs for Women Aged Under 50 Years: Australian Breast Cancer Family Registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(2):359-65.
- [173] Warwick J, Birke H, Stone J, Warren RM, Pinney E, Brentnall AR, et al. Mammographic breast density refines Tyrer-Cuzick estimates of breast cancer risk in high-risk women: findings from the placebo arm of the International Breast Cancer Intervention Study I. *Breast Cancer Res*. 2014;16(5):451.
- [174] van Veen EM, Brentnall AR, Byers H, Harkness EF, Astley SM, Sampson S, et al. Use of Single-Nucleotide Polymorphisms and Mammographic Density Plus Classic Risk Factors for Breast Cancer Risk Prediction. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):476-82.
- [175] Predicting the Risk of Cancer at Screening (PROCAS) 2022 [cited 18.07.2022]. Available from: <https://preventbreastcancer.org.uk/breast-cancer-research/research-projects/early-detection-screening/procas/>.
- [176] Gabrielson M, Eriksson M, Hammarström M, Borgquist S, Leifland K, Czene K, et al. Cohort Profile: The Karolinska Mammography Project for Risk Prediction of Breast Cancer (KARMA). *Int J Epidemiol*. 2017;46(6):1740-1g.
- [177] Personalised RISK-based MAMmascreening (PRISMA) 2022 [cited 18.07.2022]. Available from: <https://www.lrcb.nl/en/onderzoek/prisma-researchproject/>.

- [178] Rainey L. Risk-Based Breast Cancer Screening and Prevention Opportunities and Challenges [Doctoral thesis]: Radboud University Nijmegen; 2020.
- [179] B-CAST project (Breast CAncer STRatification) 2022 [cited 18.07.2022]. Available from: <https://www.cnag.crg.eu/projects/b-cast>.
- [180] Pashayan N, Reisel D, Widschwendter M. Integration of genetic and epigenetic markers for risk stratification: opportunities and challenges. *Per Med.* 2016;13(2):93-5.
- [181] Giordano L, Gallo F, Petracci E, Chiorino G, Segnan N. The ANDROMEDA prospective cohort study: predictive value of combined criteria to tailor breast cancer screening and new opportunities from circulating markers: study protocol. *BMC Cancer.* 2017;17(1):785.
- [182] Solikhah S, Nurdjannah S. Assessment of the risk of developing breast cancer using the Gail model in Asian females: A systematic review. *Heliyon.* 2020;6(4):e03794.
- [183] Al-Ajmi K, Lophatananon A, Yuille M, Ollier W, Muir KR. Review of non-clinical risk models to aid prevention of breast cancer. *Cancer Causes Control.* 2018;29(10):967-86.
- [184] Stegeman I, Bossuyt PM. Cancer risk models and preselection for screening. *Cancer Epidemiol.* 2012;36(5):461-9.
- [185] Vilmun BM, Vejborg I, Lynge E, Lillholm M, Nielsen M, Nielsen MB, et al. Impact of adding breast density to breast cancer risk models: A systematic review. *Eur J Radiol.* 2020;127:109019.
- [186] Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KG. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *Bmj.* 2009;338:b605.
- [187] Colditz GA, Atwood KA, Emmons K, Monson RR, Willett WC, Trichopoulos D, et al. Harvard report on cancer prevention volume 4: Harvard Cancer Risk Index. Risk Index Working Group, Harvard Center for Cancer Prevention. *Cancer Causes Control.* 2000;11(6):477-88.
- [188] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(9):603-5.
- [189] Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:25.
- [190] Jaime Caro J, Eddy DM, Kan H, Kaltz C, Patel B, Eldessouki R, et al. Questionnaire to assess relevance and credibility of modeling studies for informing health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health.* 2014;17(2):174-82.
- [191] Janssens AC, Ioannidis JP, Bedrosian S, Boffetta P, Dolan SM, Dowling N, et al. Strengthening the reporting of genetic risk prediction studies (GRIPS): explanation and elaboration. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(5):18 p preceding 494.
- [192] Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [cited 18.07.2022]. Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- [193] Wang X, Huang Y, Li L, Dai H, Song F, Chen K. Assessment of performance of the Gail model for predicting breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Breast Cancer Res.* 2018;20(1):18.
- [194] Anothaisintawee T, Thakkinstian A, Wiratkapun C. Developing and validating risk prediction model for screening breast cancer in Thai women. *Eur J Epidemiol* 2013;28 (Suppl 1):96–7.
- [195] Wang Y, Xu L, Shen CJ, et al. Clinical application of Gail model in the assessment of breast cancer risk. *Int J Pathol Clin Med.* 2010;6:473–5.
- [196] Bernatsky S, Clarke A, Ramsey-Goldman R, Joseph L, Boivin JF, Rajan R, et al. Hormonal exposures and breast cancer in a sample of women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(9):1178-81.



- [197] McCarthy AM, Keller B, Kontos D, Boghossian L, McGuire E, Bristol M, et al. The use of the Gail model, body mass index and SNPs to predict breast cancer among women with abnormal (BI-RADS 4) mammograms. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):1.
- [198] Gail Breast Cancer Risk Assessment Tool: NIH National Cancer Institute 2022 [cited 18.07.2022]. Available from: <https://bcrisktool.cancer.gov/>.
- [199] Vachon CM, Pankratz VS, Scott CG, Haeberle L, Ziv E, Jensen MR, et al. The contributions of breast density and common genetic variation to breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(5).
- [200] Shieh Y, Hu D, Ma L, Huntsman S, Gard CC, Leung JW, et al. Breast cancer risk prediction using a clinical risk model and polygenic risk score. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;159(3):513-25.
- [201] Shieh Y, Hu D, Ma L, Huntsman S, Gard CC, Leung JWT, et al. Joint relative risks for estrogen receptor-positive breast cancer from a clinical model, polygenic risk score, and sex hormones. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(2):603-12.
- [202] Rosner B, Colditz GA, Iglehart JD, Hankinson SE. Risk prediction models with incomplete data with application to prediction of estrogen receptor-positive breast cancer: prospective data from the Nurses' Health Study. *Breast Cancer Res.* 2008;10(4):R55.
- [203] Zhang X, Rice M, Tworoger SS, Rosner BA, Eliassen AH, Tamimi RM, et al. Addition of a polygenic risk score, mammographic density, and endogenous hormones to existing breast cancer risk prediction models: A nested case-control study. *PLoS Med.* 2018;15(9):e1002644.
- [204] Amir E, Evans DG, Shenton A, Lalloo F, Moran A, Boggis C, et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet.* 2003;40(11):807-14.
- [205] Brentnall AR, Cuzick J, Buist DSM, Bowles EJA. Long-term Accuracy of Breast Cancer Risk Assessment Combining Classic Risk Factors and Breast Density. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):e180174.
- [206] Guo J, Sueta A, Nakamura K, Yoshimoto N, Baba M, Ishida N, et al. Genetic and environmental factors and serum hormones, and risk of estrogen receptor-positive breast cancer in pre- and postmenopausal Japanese women. *Oncotarget.* 2017;8(39):65759-69.
- [207] Saghatchian M, Abehsera M, Yamgnane A, Geyl C, Gauthier E, Hélin V, et al. Feasibility of personalized screening and prevention recommendations in the general population through breast cancer risk assessment: results from a dedicated risk clinic. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;192(2):375-83.
- [208] Dartois L, Gauthier É, Heitzmann J, Baglietto L, Michiels S, Mesrine S, et al. A comparison between different prediction models for invasive breast cancer occurrence in the French E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150(2):415-26.
- [209] Gauthier E, Brisson L, Lenca P, Ragusa S, editors. Breast cancer risk score: a data mining approach to improve readability. In: Proceedings of the 2011 international conference on data mining, July 18–21, 2011, Las Vegas, Nevada, USA. CSREA Press: Athens, pp 15–21.
- [210] Gauthier E, Tice JA, Michiels S, Kaufmanis A, Drubay D, Brixi Z, et al. Breast cancer risk prediction by a machine learning model versus the BCSC score: performances on the US Breast Cancer Screening Consortium and a French screening cohort. *Cancer Res* 77(4 Supplement): P2-06-05 2017.
- [211] Kerlikowske K, Gard CC, Sprague BL, Tice JA, Miglioretti DL. One versus Two Breast Density Measures to Predict 5- and 10-Year Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(6):889-97.
- [212] Rockhill B, Byrne C, Rosner B, Louie MM, Colditz G. Breast cancer risk prediction with a log-incidence model: evaluation of accuracy. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(9):856-61.
- [213] Viallon V, Ragusa S, Clavel-Chapelon F, Bénichou J. How to evaluate the calibration of a disease risk prediction tool. *Stat Med.* 2009;28(6):901-16.
- [214] Allman R, Dite GS, Hopper JL, Gordon O, Starlard-Davenport A, Chlebowski R, et al. SNPs and breast cancer risk prediction for African American and Hispanic women. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154(3):583-9.

- [215] Pfeiffer RM, Park Y, Kreimer AR, Lacey JV, Jr., Pee D, Greenlee RT, et al. Risk prediction for breast, endometrial, and ovarian cancer in white women aged 50 y or older: derivation and validation from population-based cohort studies. *PLoS Med.* 2013;10(7):e1001492.
- [216] Abdolell M, Tsuruda KM, Lightfoot CB, Payne JI, Caines JS, Iles SE. Utility of relative and absolute measures of mammographic density vs clinical risk factors in evaluating breast cancer risk at time of screening mammography. *Br J Radiol.* 2016;89(1059):20150522.
- [217] Häberle L, Wagner F, Fasching PA, Jud SM, Heusinger K, Loehberg CR, et al. Characterizing mammographic images by using generic texture features. *Breast Cancer Res.* 2012;14(2):R59.
- [218] Rauh C, Hack CC, Häberle L, Hein A, Engel A, Schrauder MG, et al. Percent Mammographic Density and Dense Area as Risk Factors for Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2012;72(8):727-33.
- [219] Saikiran P, Ramzan R, S N, Kamineni PD, Priyanka, John AM. Mammographic Breast Density Assessed with Fully Automated Method and its Risk for Breast Cancer. *J Clin Imaging Sci.* 2019;9:43.
- [220] Kaklamani V, Yi N, Sadim M, Siziopikou K, Zhang K, Xu Y, et al. The role of the fat mass and obesity associated gene (FTO) in breast cancer risk. *BMC Med Genet.* 2011;12:52.
- [221] Sueta A, Ito H, Kawase T, Hirose K, Hosono S, Yatabe Y, et al. A genetic risk predictor for breast cancer using a combination of low-penetrance polymorphisms in a Japanese population. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(2):711-21.
- [222] ClinicalTrials.gov. Women Informed to Screen Depending on Measures of Risk (Wisdom Study) [cited 18.07.2022]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02620852>.
- [223] Tice JA, Cummings SR, Smith-Bindman R, Ichikawa L, Barlow WE, Kerlikowske K. Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: development and validation of a new predictive model. *Ann Intern Med.* 2008;148(5):337-47.
- [224] Horizon 2020 MyPeBS. International randomized study comparing personalized, risk-stratified to standard breast cancer screening in women aged 40–70 [cited 18.07.2022]. Available from: <https://cordis.europa.eu/project/rcn/212694/factsheet/en>.
- [225] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03672331. My Personalized Breast Screening MyPeBS [cited 18.07.2022]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03672331?term=mypebs&rank=1>.
- [226] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04359420. What Are the Benefits and Harms of Risk Stratified Screening in the NHS Breast Screening Programme: Study Protocol [cited 18.07.2022]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359420>.
- [227] Khan SA, Hernandez-Villafuerte KV, Muchadeyi MT, Schlander M. Cost-effectiveness of risk-based breast cancer screening: A systematic review. *Int J Cancer.* 2021.
- [228] Mühlberger N, Sroczyński G, Gogollari A, Jahn B, Pashayan N, Steyerberg E, et al. Cost effectiveness of breast cancer screening and prevention: a systematic review with a focus on risk-adapted strategies. *Eur J Health Econ.* 2021;22(8):1311-44.
- [229] Tosteson AN, Stout NK, Fryback DG, Acharyya S, Herman BA, Hannah LG, et al. Cost-effectiveness of digital mammography breast cancer screening. *Ann Intern Med.* 2008;148(1):1-10.
- [230] Stout NK, Lee SJ, Schechter CB, Kerlikowske K, Alagoz O, Berry D, et al. Benefits, harms, and costs for breast cancer screening after US implementation of digital mammography. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju092.
- [231] Gray E, Donten A, Karssemeijer N, van Gils C, Evans DG, Astley S, et al. Evaluation of a Stratified National Breast Screening Program in the United Kingdom: An Early Model-Based Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health.* 2017;20(8):1100-9.
- [232] Sun L, Legood R, Sadique Z, Dos-Santos-Silva I, Yang L. Cost-effectiveness of risk-based breast cancer screening programme, China. *Bull World Health Organ.* 2018;96(8):568-77.
- [233] Pashayan N, Morris S, Gilbert FJ, Pharoah PDP. Cost-effectiveness and Benefit-to-Harm Ratio of Risk-Stratified Screening for Breast Cancer: A Life-Table Model. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1504-10.

- [234] Arnold M, Pfeifer K, Quante AS. Is risk-stratified breast cancer screening economically efficient in Germany? *PLoS One*. 2019;14(5):e0217213.
- [235] Sankatsing VDV, van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EAM, Broeders MJM, de Koning HJ. Risk stratification in breast cancer screening: Cost-effectiveness and harm-benefit ratios for low-risk and high-risk women. *Int J Cancer*. 2020;147(11):3059-67.
- [236] Harkness EF, Astley SM, Evans DG. Risk-based breast cancer screening strategies in women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;65:3-17.
- [237] Rainey L, van der Waal D, Jervaeus A, Wengström Y, Evans DG, Donnelly LS, et al. Are we ready for the challenge of implementing risk-based breast cancer screening and primary prevention? *Breast*. 2018;39:24-32.
- [238] Rainey L, van der Waal D, Wengström Y, Jervaeus A, Broeders MJM. Women's perceptions of the adoption of personalised risk-based breast cancer screening and primary prevention: a systematic review. *Acta Oncol*. 2018;57(10):1275-83.
- [239] Evans DG, Howell A. Can the breast screening appointment be used to provide risk assessment and prevention advice? *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):84.
- [240] Dent T, Chowdhury S, Pashayan N, Hall A, Pharoah PD, Burton H. Stratified Screening for Cancer: Recommendations and Analysis From the COGS Project. Cambridge, England: PHG Foundation; Stratified Screening for Cancer Recommendations and analysis from the COGS project. 2014 [cited 18.07.2022]. Available from: <https://www.phgfoundation.org/media/131/download/Stratified%20screening%20for%20cancer.pdf?v=1&inline=1>.
- [241] Gagnon J, Lévesque E, Borduas F, Chiquette J, Diorio C, Duchesne N, et al. Recommendations on breast cancer screening and prevention in the context of implementing risk stratification: impending changes to current policies. *Curr Oncol*. 2016;23(6):e615-e25.
- [242] Esquivel-Sada D, Lévesque E, Hagan J, Knoppers BM, Simard J. Envisioning Implementation of a Personalized Approach in Breast Cancer Screening Programs: Stakeholder Perspectives. *Healthc Policy*. 2019;15(2):39-54.
- [243] McDowell M, Rebitschek FG, Gigerenzer G, Wegwarth O. A Simple Tool for Communicating the Benefits and Harms of Health Interventions: A Guide for Creating a Fact Box. *MDM Policy Pract*. 2016;1(1):2381468316665365.
- [244] Steckelberg A, Berger B, Köpke S, Heesen C, Mühlhauser I. [Criteria for evidence-based patient information]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*. 2005;99(6):343-51.
- [245] Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Risk communication in clinical practice: putting cancer in context. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1999(25):124-33.
- [246] O'Doherty K, Suthers GK. Risky communication: pitfalls in counseling about risk, and how to avoid them. *J Genet Couns*. 2007;16(4):409-17.
- [247] Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75-89.
- [248] Burton H, Chowdhury S, Dent T, Hall A, Pashayan N, Pharoah P. Public health implications from COGS and potential for risk stratification and screening. *Nat Genet*. 2013;45(4):349-51.
- [249] Evans DG, Astley S, Stavrinou P, Harkness E, Donnelly LS, Dawe S, et al. Improvement in risk prediction, early detection and prevention of breast cancer in the NHS Breast Screening Programme and family history clinics: a dual cohort study. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2016.
- [250] French DP, Southworth J, Howell A, Harvie M, Stavrinou P, Watterson D, et al. Psychological impact of providing women with personalised 10-year breast cancer risk estimates. *Br J Cancer*. 2018;118(12):1648-57.

- [251] Rainey L, van der Waal D, Broeders MJM. Dutch women's intended participation in a risk-based breast cancer screening and prevention programme: a survey study identifying preferences, facilitators and barriers. *BMC Cancer*. 2020;20(1):965.
- [252] Rainey L, van der Waal D, Donnelly LS, Southworth J, French DP, Evans DG, et al. Women's health behaviour change after receiving breast cancer risk estimates with tailored screening and prevention recommendations. *BMC Cancer*. 2022;22(1):69.
- [253] Lee JM, Lowry KP, Cott Chubiz JE, Swan JS, Motazed T, Halpern EF, et al. Breast cancer risk, worry, and anxiety: Effect on patient perceptions of false-positive screening results. *Breast*. 2020;50:104-12.
- [254] Xie Z, Wenger N, Stanton AL, Sepucha K, Kaplan C, Madlensky L, et al. Risk estimation, anxiety, and breast cancer worry in women at risk for breast cancer: A single-arm trial of personalized risk communication. *Psychooncology*. 2019;28(11):2226-32.
- [255] Amornsiripanitch N, Ameri SM, Goldberg RJ. Impact of Age, Race, and Socioeconomic Status on Women's Perceptions and Preferences Regarding Communication of Estimated Breast Cancer Risk. *Acad Radiol*. 2021;28(5):655-63.
- [256] Wegwarth O, Gigerenzer G. The Barrier to Informed Choice in Cancer Screening: Statistical Illiteracy in Physicians and Patients. *Recent Results Cancer Res*. 2018;210:207-21.
- [257] Rainey L, van der Waal D, Donnelly LS, Evans DG, Wengström Y, Broeders M. Women's decision-making regarding risk-stratified breast cancer screening and prevention from the perspective of international healthcare professionals. *PLoS One*. 2018;13(6):e0197772.
- [258] Wegwarth O, Widschwendter M, Cibula D, Sundström K, Portuesi R, Lein I, et al. What do European women know about their female cancer risks and cancer screening? A cross-sectional online intervention survey in five European countries. *BMJ Open*. 2018;8(12):e023789.
- [259] Waller J, Osborne K, Wardle J. Enthusiasm for cancer screening in Great Britain: a general population survey. *Br J Cancer*. 2015;112(3):562-6.
- [260] Biswas S, Atienza P, Chipman J, Hughes K, Barrera AM, Amos CI, et al. Simplifying clinical use of the genetic risk prediction model BRCAPRO. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(2):571-9.
- [261] McDowell M, Gigerenzer G, Wegwarth O, Rebitschek FG. Effect of Tabular and Icon Fact Box Formats on Comprehension of Benefits and Harms of Prostate Cancer Screening: A Randomized Trial. *Med Decis Making*. 2019;39(1):41-56.
- [262] He X, Schifferdecker KE, Ozanne EM, Tosteson ANA, Woloshin S, Schwartz LM. How Do Women View Risk-Based Mammography Screening? A Qualitative Study. *J Gen Intern Med*. 2018;33(11):1905-12.
- [263] Kelley-Jones C, Scott S, Waller J. UK Women's Views of the Concepts of Personalised Breast Cancer Risk Assessment and Risk-Stratified Breast Screening: A Qualitative Interview Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22).
- [264] Rainey L, Jervaeus A, Donnelly LS, Evans DG, Hammarström M, Hall P, et al. Women's perceptions of personalized risk-based breast cancer screening and prevention: An international focus group study. *Psychooncology*. 2019;28(5):1056-62.
- [265] Rainey L, van der Waal D, Jervaeus A, Donnelly LS, Evans DG, Hammarström M, et al. European women's perceptions of the implementation and organisation of risk-based breast cancer screening and prevention: a qualitative study. *BMC Cancer*. 2020;20(1):247.
- [266] Woof VG, McWilliams L, Donnelly LS, Howell A, Evans DG, Maxwell AJ, et al. Introducing a low-risk breast screening pathway into the NHS Breast Screening Programme: Views from healthcare professionals who are delivering risk-stratified screening. *Womens Health (Lond)*. 2021;17:17455065211009746.
- [267] Puzhko S, Gagnon J, Simard J, Knoppers BM, Siedlikowski S, Bartlett G. Health professionals' perspectives on breast cancer risk stratification: understanding evaluation of risk versus screening for disease. *Public Health Rev*. 2019;40:2.
- [268] McWilliams L, Woof VG, Donnelly LS, Howell A, Evans DG, French DP. Extending screening intervals for women at low risk of breast cancer: do they find it acceptable? *BMC Cancer*. 2021;21(1):637.

- [269] Henneman L, Timmermans DR, Bouwman CM, Cornel MC, Meijers-Heijboer H. 'A low risk is still a risk': exploring women's attitudes towards genetic testing for breast cancer susceptibility in order to target disease prevention. *Public Health Genomics*. 2011;14(4-5):238-47.
- [270] Leggatt V, Mackay J, Marteau TM, Yates JR. The psychological impact of a cancer family history questionnaire completed in general practice. *J Med Genet*. 2000;37(6):470-2.
- [271] Keogh LA, Steel E, Weideman P, Butow P, Collins IM, Emery JD, et al. Consumer and clinician perspectives on personalising breast cancer prevention information. *Breast*. 2019;43:39-47.
- [272] Onega T, Beaber EF, Sprague BL, Barlow WE, Haas JS, Tosteson AN, et al. Breast cancer screening in an era of personalized regimens: a conceptual model and National Cancer Institute initiative for risk-based and preference-based approaches at a population level. *Cancer*. 2014;120(19):2955-64.
- [273] Hall P, Easton D. Breast cancer screening: time to target women at risk. *Br J Cancer*. 2013;108(11):2202-4.
- [274] Lemke AA, Harris-Wai JN. Stakeholder engagement in policy development: challenges and opportunities for human genomics. *Genet Med*. 2015;17(12):949-57.
- [275] Evans DG, Donnelly LS, Harkness EF, Astley SM, Stavrinou P, Dawe S, et al. Breast cancer risk feedback to women in the UK NHS breast screening population. *Br J Cancer*. 2016;114(9):1045-52.
- [276] Malaysian Health Technology Assessment Section (MaHTAS). Clinical Practice Guidelines. Management of Breast Cancer. Third Edition 2019 [cited 02.08.2022]. Available from: <http://www.moh.gov.my>.
- [277] Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(18):1541-8.
- [278] Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA. Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(5):358-66.
- [279] Spiegelman D, Colditz GA, Hunter D, Hertzmark E. Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(8):600-7.
- [280] Quante AS, Whittemore AS, Shriver T, Strauch K, Terry MB. Breast cancer risk assessment across the risk continuum: genetic and nongenetic risk factors contributing to differential model performance. *Breast Cancer Res*. 2012;14(6):R144.
- [281] McTiernan A, Kuniyuki A, Yasui Y, Bowen D, Burke W, Culver JB, et al. Comparisons of two breast cancer risk estimates in women with a family history of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(4):333-8.
- [282] Powell M, Jamshidian F, Cheyne K, Nititham J, Prebil LA, Ereman R. Assessing breast cancer risk models in Marin County, a population with high rates of delayed childbirth. *Clin Breast Cancer*. 2014;14(3):212-20.e1.
- [283] Panchal SM, Ennis M, Canon S, Bordeleau LJ. Selecting a BRCA risk assessment model for use in a familial cancer clinic. *BMC Med Genet*. 2008;9:116.
- [284] Antoniou AC, Hardy R, Walker L, Evans DG, Shenton A, Eeles R, et al. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. *J Med Genet*. 2008;45(7):425-31.
- [285] Roudgari H, Miedzybrodzka ZH, Haites NE. Probability estimation models for prediction of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: COS compares favourably with other models. *Fam Cancer*. 2008;7(3):199-212.
- [286] Fischer C, Kuchenbäcker K, Engel C, Zachariae S, Rhiem K, Meindl A, et al. Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium. *J Med Genet*. 2013;50(6):360-7.

- [287] Fasching PA, Bani MR, Nestle-Krämling C, Goecke TO, Niederacher D, Beckmann MW, et al. Evaluation of mathematical models for breast cancer risk assessment in routine clinical use. *Eur J Cancer Prev.* 2007;16(3):216-24.
- [288] Barcenas CH, Hosain GM, Arun B, Zong J, Zhou X, Chen J, et al. Assessing BRCA carrier probabilities in extended families. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):354-60.
- [289] Kwong A, Wong CH, Suen DT, Co M, Kurian AW, West DW, et al. Accuracy of BRCA1/2 mutation prediction models for different ethnicities and genders: experience in a southern Chinese cohort. *World J Surg.* 2012;36(4):702-13.
- [290] Antoniou AC, Durocher F, Smith P, Simard J, Easton DF. BRCA1 and BRCA2 mutation predictions using the BOADICEA and BRCAPRO models and penetrance estimation in high-risk French-Canadian families. *Breast Cancer Res.* 2006;8(1):R3.
- [291] Schneegans SM, Rosenberger A, Engel U, Sander M, Emons G, Shoukier M. Validation of three BRCA1/2 mutation-carrier probability models Myriad, BRCAPRO and BOADICEA in a population-based series of 183 German families. *Fam Cancer.* 2012;11(2):181-8.
- [292] D'Orsi CJ, Bassett LW, Berg WA, al. e. BI-RADS: Mammography, 4<sup>th</sup> edition in: C. J. D'Orsi, E. B. Mendelson, D. M. Ikeda et al.: *Breast Imaging Reporting and Data System: ACR BI-RADS – Breast Imaging Atlas* (American College of Radiology, Reston, VA, 2003). 2003.
- [293] D'Orsi CJ. 2013 ACR BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System: American College of Radiology; 2014.
- [294] Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, et al. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):268-78.
- [295] Wang J, Azziz A, Fan B, Malkov S, Klifa C, Newitt D, et al. Agreement of mammographic measures of volumetric breast density to MRI. *PLoS One.* 2013;8(12):e81653.
- [296] Gubern-Mérida A, Kallenberg M, Platel B, Mann RM, Martí R, Karssemeijer N. Volumetric breast density estimation from full-field digital mammograms: a validation study. *PLoS One.* 2014;9(1):e85952.
- [297] Alonzo-Proulx O, Mawdsley GE, Patrie JT, Yaffe MJ, Harvey JA. Reliability of automated breast density measurements. *Radiology.* 2015;275(2):366-76.
- [298] Brinton JT, Hendrick RE, Ringham BM, Kriege M, Glueck DH. Improving the diagnostic accuracy of a stratified screening strategy by identifying the optimal risk cutoff. *Cancer Causes Control.* 2019;30(10):1145-55.
- [299] Gail MH, Pfeiffer RM. On criteria for evaluating models of absolute risk. *Biostatistics.* 2005;6(2):227-39.
- [300] Stiggelbout AM, Van der Weijden T, De Wit MP, Frosch D, Légaré F, Montori VM, et al. Shared decision making: really putting patients at the centre of healthcare. *Bmj.* 2012;344:e256.
- [301] Spencer EA, Brassey JR. Catalogue of Bias Collaboration, Perception bias. In: *Catalogue Of Bias 2017* [cited 18.07.2022]. Available from: <https://catalogofbias.org/biases/perception-bias/>.
- [302] WANFANG database [cited 18.07.2022]. Available from: <http://www.wanfangdata.com.cn/>.
- [303] VIP database [cited 18.07.2022]. Available from: <http://www.cqvip.com/>.
- [304] China National Knowledge Infrastructure database. [cited 18.07.2022]. Available from: <http://www.cnki.net/>.
- [305] Bondy ML, Lustbader ED, Halabi S, Ross E, Vogel VG. Validation of a breast cancer risk assessment model in women with a positive family history. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(8):620-5.
- [306] Olson JE, Sellers TA, Iturria SJ, Hartmann LC. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk reduction among women with a family history. *Cancer Detect Prev.* 2004;28(5):357-60.
- [307] Boyle P, Mezzetti M, La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Robertson C. Contribution of three components to individual cancer risk predicting breast cancer risk in Italy. *Eur J Cancer Prev.* 2004;13(3):183-91.



- [308] Tice JA, Cummings SR, Ziv E, Kerlikowske K. Mammographic breast density and the Gail model for breast cancer risk prediction in a screening population. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94(2):115-22.
- [309] Tice JA, Miike R, Adduci K, Petrakis NL, King E, Wrensch MR. Nipple aspirate fluid cytology and the Gail model for breast cancer risk assessment in a screening population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):324-8.
- [310] Novotny J, Pecen L, Petruzelka L, Svobodnik A, Dusek L, Danes J, et al. Breast cancer risk assessment in the Czech female population--an adjustment of the original Gail model. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95(1):29-35.
- [311] Decarli A, Calza S, Masala G, Specchia C, Palli D, Gail MH. Gail model for prediction of absolute risk of invasive breast cancer: independent evaluation in the Florence-European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(23):1686-93.
- [312] Gail MH, Costantino JP, Pee D, Bondy M, Newman L, Selvan M, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(23):1782-92.
- [313] Adams-Campbell LL, Makambi KH, Palmer JR, Rosenberg L. Diagnostic accuracy of the Gail model in the Black Women's Health Study. *Breast J.* 2007;13(4):332-6.
- [314] Chlebowski RT, Anderson GL, Lane DS, Aragaki AK, Rohan T, Yasmeeen S, et al. Predicting risk of breast cancer in postmenopausal women by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(22):1695-705.
- [315] Crispo A, D'Aiuto G, De Marco M, Rinaldo M, Grimaldi M, Capasso I, et al. Gail model risk factors: impact of adding an extended family history for breast cancer. *Breast J.* 2008;14(3):221-7.
- [316] Pan XP, Jin X, Ding H. Preliminary study on risk evaluation model of breast cancer in Beijing and Guangdong. *Matern Child Health Care of China.* 2009;11:1469-71.
- [317] Liu LY. A pilot study on risk factors and risk assessment score screening model for high-risk population of breast cancer. Shandong University 2010.
- [318] Schonfeld SJ, Pee D, Greenlee RT, Hartge P, Lacey JV, Jr., Park Y, et al. Effect of changing breast cancer incidence rates on the calibration of the Gail model. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2411-7.
- [319] Mealiffe ME, Stokowski RP, Rhee BK, Prentice RL, Pettinger M, Hinds DA. Assessment of clinical validity of a breast cancer risk model combining genetic and clinical information. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(21):1618-27.
- [320] Wacholder S, Hartge P, Prentice R, Garcia-Closas M, Feigelson HS, Diver WR, et al. Performance of common genetic variants in breast-cancer risk models. *N Engl J Med.* 2010;362(11):986-93.
- [321] Tarabishy Y, Hartmann LC, Frost MH, Maloney SD, Vierkant RA, Pankratz VS. Performance of the Gail model in individual women with benign breast disease. *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(15\_suppl):1525.
- [322] Vacek PM, Skelly JM, Geller BM. Breast cancer risk assessment in women aged 70 and older. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(1):291-9.
- [323] Matsuno RK, Costantino JP, Ziegler RG, Anderson GL, Li H, Pee D, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in Asian and Pacific Islander American women. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(12):951-61.
- [324] Darabi H, Czene K, Zhao W, Liu J, Hall P, Humphreys K. Breast cancer risk prediction and individualised screening based on common genetic variation and breast density measurement. *Breast Cancer Res.* 2012;14(1):R25.
- [325] Banegas MP, Gail MH, LaCroix A, Thompson B, Martinez ME, Wactawski-Wende J, et al. Evaluating breast cancer risk projections for Hispanic women. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(1):347-53.
- [326] Higginbotham KS, Breyer JP, McReynolds KM, Bradley KM, Schuyler PA, Plummer WD, et al. A multistage genetic association study identifies breast cancer risk loci at 10q25 and 16q24. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(9):1565-73.

- [327] MacInnis R, Dite G, Bickerstaffe A, Dowty J, Aujard K, Apicella C, et al. Validation study of risk prediction models for female relatives of Australian women with breast cancer. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2012;10(2):A66.
- [328] Chay WY, Ong WS, Tan PH, Jie Leo NQ, Ho GH, Wong CS, et al. Validation of the Gail model for predicting individual breast cancer risk in a prospective nationwide study of 28,104 Singapore women. *Breast Cancer Res*. 2012;14(1):R19.
- [329] Pastor-Barriuso R, Ascunce N, Ederra M, Erdozain N, Murillo A, Alés-Martínez JE, et al. Recalibration of the Gail model for predicting invasive breast cancer risk in Spanish women: a population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(1):249-59.
- [330] Buron A, Vernet M, Roman M, Checa MA, Pérez JM, Sala M, et al. Can the Gail model increase the predictive value of a positive mammogram in a European population screening setting? Results from a Spanish cohort. *Breast*. 2013;22(1):83-8.
- [331] Park B, Ma SH, Shin A, Chang MC, Choi JY, Kim S, et al. Korean risk assessment model for breast cancer risk prediction. *PLoS One*. 2013;8(10):e76736.
- [332] Dite GS, Mahmoodi M, Bickerstaffe A, Hammet F, Macinnis RJ, Tsimiklis H, et al. Using SNP genotypes to improve the discrimination of a simple breast cancer risk prediction model. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(3):887-96.
- [333] Min JW, Chang MC, Lee HK, Hur MH, Noh DY, Yoon JH, et al. Validation of risk assessment models for predicting the incidence of breast cancer in Korean women. *J Breast Cancer*. 2014;17(3):226-35.
- [334] Duan XK, Luo ZY, Chen L, et al. The application of the Gail breast cancer prediction model in Chinese women. *Matern Child Health Care of China*. 2014;28:4667-9.
- [335] Jupe ER, Dalessandri KM, Mulvihill JJ, Miike R, Knowlton NS, Pugh TW, et al. A steroid metabolizing gene variant in a polyfactorial model improves risk prediction in a high incidence breast cancer population. *BBA Clin*. 2014;2:94-102.
- [336] Wu Y, Liu J, Del Rio AM, Page DC, Alagoz O, Peissig P, et al. Developing a clinical utility framework to evaluate prediction models in radiogenomics. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*. 2015;9416.
- [337] Hu JY. Research on the applicability of Gail model in the assessment of breast cancer risk in Zhejiang eastern coastal women. Zhejiang University Medical College; 2015.
- [338] Schonberg MA, Li VW, Eliassen AH, Davis RB, LaCroix AZ, McCarthy EP, et al. Performance of the Breast Cancer Risk Assessment Tool Among Women Age 75 Years and Older. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(3).
- [339] Keller BM, Chen J, Daye D, Conant EF, Kontos D. Preliminary evaluation of the publicly available Laboratory for Breast Radiodensity Assessment (LIBRA) software tool: comparison of fully automated area and volumetric density measures in a case-control study with digital mammography. *Breast Cancer Res*. 2015;17:117.
- [340] Lee C, Lee JC, Park B, Bae J, Lim MH, Kang D, et al. Computational Discrimination of Breast Cancer for Korean Women Based on Epidemiologic Data Only. *J Korean Med Sci*. 2015;30(8):1025-34.
- [341] Lee CP, Choi H, Soo KC, Tan MH, Chay WY, Chia KS, et al. Mammographic Breast Density and Common Genetic Variants in Breast Cancer Risk Prediction. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136650.
- [342] Rong L, Li H, Wang EL. To establish the breast cancer risk prediction model for women in Shenzhen in China *Matern Child Health Care of China*. 2016;3:470-3.
- [343] Banegas MP, John EM, Slattery ML, Gomez SL, Yu M, LaCroix AZ, et al. Projecting Individualized Absolute Invasive Breast Cancer Risk in US Hispanic Women. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(2).
- [344] Byng JW, Boyd NF, Fishell E, Jong RA, Yaffe MJ. The quantitative analysis of mammographic densities. *Phys Med Biol*. 1994;39(10):1629-38.
- [345] Center for Biomedical Image Computing and Analytics. Laboratory for Individualized Breast Radiodensity Assessment (LIBRA) homepage. [cited 18.07.2022]. Available from: <https://www.cbica.upenn.edu/sbia/software/LIBRA/index.html>.



- [346] Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 1994;139(8):819-35.
- [347] Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, Holmes MD, Hankinson SE. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(3):218-28.
- [348] Tamimi RM, Rosner B, Colditz GA. Evaluation of a breast cancer risk prediction model expanded to include category of prior benign breast disease lesion. *Cancer.* 2010;116(21):4944-53.
- [349] Ueda K, Tsukuma H, Tanaka H, Ajiki W, Oshima A. Estimation of individualized probabilities of developing breast cancer for Japanese women. *Breast Cancer.* 2003;10(1):54-62.
- [350] Wang Y, Gao Y, Battsend M, Chen K, Lu W, Wang Y. Development of a risk assessment tool for projecting individualized probabilities of developing breast cancer for Chinese women. *Tumour Biol.* 2014;35(11):10861-9.
- [351] Lee EO, Ahn SH, You C, Lee DS, Han W, Choe KJ, et al. Determining the main risk factors and high-risk groups of breast cancer using a predictive model for breast cancer risk assessment in South Korea. *Cancer Nurs.* 2004;27(5):400-6.
- [352] Shepherd JA, Kerlikowske K, Ma L, Duewer F, Fan B, Wang J, et al. Volume of mammographic density and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(7):1473-82.
- [353] Zheng W, Wen W, Gao YT, Shyr Y, Zheng Y, Long J, et al. Genetic and clinical predictors for breast cancer risk assessment and stratification among Chinese women. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(13):972-81.
- [354] Dai J, Hu Z, Jiang Y, Shen H, Dong J, Ma H, et al. Breast cancer risk assessment with five independent genetic variants and two risk factors in Chinese women. *Breast Cancer Res.* 2012;14(1):R17.
- [355] Hüsing A, Canzian F, Beckmann L, Garcia-Closas M, Diver WR, Thun MJ, et al. Prediction of breast cancer risk by genetic risk factors, overall and by hormone receptor status. *J Med Genet.* 2012;49(9):601-8.
- [356] Xu Z, Bolick SC, DeRoo LA, Weinberg CR, Sandler DP, Taylor JA. Epigenome-wide association study of breast cancer using prospectively collected sister study samples. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(10):694-700.
- [357] Lee CP, Irwanto A, Salim A, Yuan JM, Liu J, Koh WP, et al. Breast cancer risk assessment using genetic variants and risk factors in a Singapore Chinese population. *Breast Cancer Res.* 2014;16(3):R64.
- [358] Wen W, Shu XO, Guo X, Cai Q, Long J, Bolla MK, et al. Prediction of breast cancer risk based on common genetic variants in women of East Asian ancestry. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):124.
- [359] Burnside ES, Liu J, Wu Y, Onitilo AA, McCarty CA, Page CD, et al. Comparing Mammography Abnormality Features to Genetic Variants in the Prediction of Breast Cancer in Women Recommended for Breast Biopsy. *Acad Radiol.* 2016;23(1):62-9.
- [360] Maas P, Barrdahl M, Joshi AD, Auer PL, Gaudet MM, Milne RL, et al. Breast Cancer Risk From Modifiable and Nonmodifiable Risk Factors Among White Women in the United States. *JAMA Oncol.* 2016;2(10):1295-302.
- [361] Hsieh YC, Tu SH, Su CT, Cho EC, Wu CH, Hsieh MC, et al. A polygenic risk score for breast cancer risk in a Taiwanese population. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163(1):131-8.
- [362] Arne GN. Breast cancer risk assessments to barrier contraception exposure. A new approach.. *Makedonska Akademija na Naukite i Umetnostite Oddelenie Za Bioloshki i Meditsinski Nauki Prilozi* 2009;30(1):217-32.



# Anhang

## Extraktionstabellen zur prognostischen Qualität der Risikovorhersagemodelle

### Systematische Übersichtsarbeiten zu Vorhersagemodellen

Tabelle A-1: Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten

Author year reference number	Anothaisintawee 2011 [102]	Meads 2012 [96]	Stegeman 2012 [184]	Al-Ajmi 2018 [183]
<b>Title</b>	Risk prediction models of breast cancer: a systematic review of model performances	A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance	Cancer risk models and preselection for screening	Review of non-clinical risk models to aid prevention of breast cancer
<b>Country of first author's affiliation</b>	Thailand	UK	Netherlands	UK
<b>Conflicts of interest/funding</b>	Yes/supported by the Health Intervention and Technology Assessment Program, the Thai Health Promotion Foundation, the Health Systems Research Institute, the Bureau of Policy and Strategy of the Ministry of Public Health, and Thai Health-Global Link Initiative Project	None/n.r.	None/n.r.	None/Integrative Cancer Epidemiology Programme
<b>Aim</b>	Systematic review of the development and performance of globally existing prediction models, which are used to estimate the risk of breast cancer	Qualitative summary of models and the risk factors they contain, meta-analysis of model performance statistics across studies, to allow the performance of each model to be compared	Examination of the validity and performance of cancer risk models and whether they have been used and evaluated in defining inclusion criteria for risk-based cancer screening programs	Focus on breast cancer risk predicting models that incorporated modifiable risk factors and/or factors that can be self-reported
<b>Inclusion criteria</b>	> 1 risk factor, outcome as breast cancer versus non-breast cancer, applied any regression equation, reported each model's performance	Any studies developing and/or validating a breast cancer risk prediction model for the general female population using multiple variables, at least one of which was a modifiable risk factor	Multivariable risk models for breast cancer, any type of study, variables without additional testing (information obtained via questionnaires), development or evaluation of the model based on empirical data collected in a series of screenees or study participants	Only risk models with non-clinical factors (modifiable risk factors), used by women themselves
<b>Exclusion criteria</b>	n.r.	Breast cancer in men, women who already had breast cancer or benign breast pathology when recruited, studies in high-risk groups of women, e.g. with specific genetic mutations or who have close family relatives with breast cancer, models published before 1985	Models containing laboratory measurements	Clinical (any variable which needs physician input e.g., presence of atypical hyperplasia) and any genetic risk factors

Author year reference number	Anohaisintawee 2011 [102]	Meads 2012 [96]	Stegeman 2012 [184]	Al-Ajmi 2018 [183]
Literature search	Medline, EMBASE	Cochrane library, MEDLINE, EMBASE, CAB Abstracts and PsychINFO	Medline, Embase database	PubMed, ScienceDirect, the Cochrane Database of Systematic Reviews
Included study designs (number)	Cohort (10), case-control (6), nested case-control (2)	n.r.	Cohort (3), case-control (7), nested case-control (1), observational study (1)	Case-control (9), cohort (3), longitudinal (1), prospective (1)
Quality assessment/tool to assess risk of bias or quality	n.r.	Quality assessment/Altman [186]	n.r.	Degree of confidence in variables/Harvard report [187]
Total number of included studies/models (published between)	25 (reported only 18 in detail)/7 (1989-2010)	26/17 (1989-2010)	12/4 (1989-2007)	14/3 (1989-2013)
Number of included studies/population (study size)	9/Caucasian (381,144), 2/Asian (1,356), 1/African-Americans (3,281), 6/mixed populations (3,293,062)	n.r.	8/White (241,995), 3/African-Americans (5,587), 1/mixed populations (3,236), 2/n.r. (2,480)	7/Caucasian (417,270), 5/Asian (15,153), 1/African (3,254), 1/Hispanic (135,329)
Evaluation measures	Calibration (E/O ratio along with 95% CI, or goodness of fit test), discrimination (ROC analysis, C-statistic along with 95% CI)	Calibration, C-statistic (discrimination performance), meta-analysis of E/O ratio, meta-analysis of the C-statistic	Discrimination, calibration, accuracy, distribution of risk	Calibration, discriminatory accuracy, utility
Range of risk factors of included models	4-13	4-13	4-10	5-16
Remarks	overall results are not promising. Most models yield relatively poor performances particularly in discrimination, with the median C-statistic of 0.63 (range = 0.53 to 0.66) in settings where the models were developed (i.e., internal validation) and 0.59 (range = 0.56 to 0.63) in settings where the models were adopted (i.e., external validation or generalizability).	No single model appears to perform consistently well, there was no indication that any of the modifiable risk factors included in the models were sufficiently predictive of breast cancer.	Evaluated multivariable risk models for breast cancer, but also for cervical cancer and colon cancer.	Most models with modifiable risk factors included report E/O ratio close to 1 but less acceptable discrimination with C-statistic close to 0.5. Calibration and validation were improved when more definite factors were included.

Tabelle A-2: Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten (Fortsetzung)

Author year reference number	Wang 2018 [193]	Louro 2019 [99]	Fung 2019 [144]	Vilmun 2020 [185]
<b>Title</b>	Assessment of performance of the Gail model for predicting breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis <sup>6</sup>	A systematic review and quality assessment of individualised breast cancer risk prediction models	Performance of single nucleotide polymorphisms in breast cancer risk prediction models: a systematic review and meta-analysis	Impact of adding breast density to breast cancer risk models: a systematic review
<b>Country of first author's affiliation</b>	China	Spain	Singapore	Denmark
<b>Conflicts of interest/funding</b>	None/7 Chinese grants, in part by the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University in China	None/partially supported by Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) and by grants from Instituto de Salud Carlos III FEDER	None/Singapore Ministry of Health Services Research Competitive Research Grant, administered by the National Medical Research Council	n.r./Eurostars, E9714 IBSCREEN
<b>Aim</b>	Evaluation of performance of different versions of the Gail model by means of systematic review and meta-analysis	Systematic review and quality assessment of models addressed to women in the general population	Identification of existing SNP-enhanced breast cancer risk prediction models, assess their performance, evaluate the extent of improvement in performance, from the addition of genetic information in the SNP-enhanced risk models	Identification of clinical breast cancer risk prediction models reporting outcomes with and without inclusion of mammographic density
<b>Inclusion criteria</b>	Studies 1) validating performance of the original (Gail model 1) or modified (Gail model 2) model, 2) providing the E/O ratio (95% CI) or sufficient data for calculating E/O ratio focusing on cohort studies, 3) providing the C-statistic/AUC (95% CI), 4) sample size > 100, 5) mean follow-up for cohort studies > 1yr, when multiple publications included the same population, larger sample size or longer follow-up periods were included, meta-analysis including publications provided sufficient data for calculating TP, FP, FN, TN values	Models assessing > 1 risk factor, reported the quantitative characteristics of the risk prediction model, if multiple publications based on the same risk model, the most extensive report of the model in terms of risk factors reported was chosen	Studies 1) published in English, 2) assessing risk prediction models for breast cancer in women, which reported outcomes using AUC or its equivalent – C-statistic and/or NRI	Studies 1) developed or modified existing clinical breast cancer risk prediction models applicable to the general population of women, 2) to have the same risk model with breast density included as an additional risk factor for comparison, 3) no restriction on study type, 4) published in English
<b>Exclusion criteria</b>	n.r.	External validation studies that replicated previous models without adding any additional information	Genome-wide association studies, reviews, narratives, prognostic or diagnostic studies, model development studies, non-risk prediction studies and studies that included only BRCA mutation carriers	n.r.
<b>Literature search</b>	PubMed, Embase, WANFANG [302], VIP [303], China National Knowledge Infrastructure (CNKI) [304] databases	Medline, The Cochrane Library, EMBASE	EMBASE, Scopus, PubMed databases	PubMed, EMBASE, Web of Science, The Cochrane Library

<sup>6</sup> Trial sequential analysis (TSA) is a statistical method developed for the assessment of the robustness of meta-analyses findings.

Author year reference number	Wang 2018 [193]	Louro 2019 [99]	Fung 2019 [144]	Vilmun 2020 [185]
Included study designs (number)	Calibration of Gail model: n.r.; discrimination of Gail model: cohort (21), case-control (5), cross-sectional (3); diagnostic accuracy of the Gail model: cohort (4), case-control (7), cross-sectional (1), nested case-control (1)	Case-control (13), prospective cohorts (5), retrospective cohorts (4), risk estimates obtained from a systematic review of the literature (2)	Case-control (26)	Cohort (4), case-control (8)
Quality assessment/tool to assess risk of bias or quality	Newcastle–Ottawa Scale (NOS) [188], Quality Assessment Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) [189]	Risk of bias and quality assessment/ ISPOR-AMCP-NPC Questionnaire [190]	25-item checklist „Strengthening the Reporting of Genetic Risk Prediction Studies“ (GRIPS) statement [191], Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) [192]	n.r.
Total number of included studies/models (published between)	24 for calibration of Gail model (1994-2015) 26 for discrimination of Gail model (2001-2016) 13 for diagnostic accuracy of the Gail model (2001-2016)	24/8 (1989-2018)	26 (25 included in meta-analysis)/ 17 (2010-2018)	12/7 (2011-2018)
Number of included studies/population (study size)	n.r.	11/Caucasian (328,826), 1/European (4,598), 2/Asian (2,347), 1/Asian (n.r.), 1/African-American (3,254), 1/Hispanic (2,497), 7/multi ethnicities (5,492,893), 1/multi ethnicities (n.r.)	13/Caucasian or European (93,874), 8/Asian (61,562), 3/mixed populations (1,973), 1/Australians (1,425), 1/African-American and Hispanics (10,769)	4/European (62,210), 4/American (134,872), 2/Asian (24,811), 2/n.r. (2,448)
Evaluation measures	Discrimination, calibration, diagnostic accuracy	Calibration, discrimination	Discriminatory accuracy (AUC), improvement in predictive ability (NRI)	Discrimination, calibration without and with mammographic density
Range of risk factors of included models	n.r.	5-18	2-10	4-10
Remarks	Calibration of the Gail model: pooled E/O ratio 1.16 (95% CI 1.05–1.30) with a high level of heterogeneity between studies ( $I^2 = 98.8\%$ ; $p < 0.01$ ). Discrimination of the Gail model: pooled AUC was 0.60 (95% CI 0.58–0.62) with substantial heterogeneity ( $I^2 = 97.0\%$ ; $p < 0.01$ ). Diagnostic accuracy of the Gail model: combined sensitivity 0.43 (95% CI 0.24–0.64), specificity 0.88 (95% CI 0.81–0.92), pooled DOR 5.44 (95% CI 2.17–13.63).	Calibration accuracy was very heterogeneous ranging from 0.85 to 1.52. The quality of the studies was not high due to limitations in the discriminative accuracy, study design, and data inputs.	Addition of genetic information into traditional risk prediction models for breast cancer improved model performance, 4 out of 38 models showed moderate discriminatory accuracy ( $0.7 < AUC < 0.9$ ). Of these, 3 were focused on ER-positive breast cancer and included endogenous hormones as risk factors in the baseline models. All other studies displayed low discriminatory accuracy.	Density features offer overall improvement to breast cancer risk models, risk models use different risk factors, as well as different methods of measuring density, different risk periods and different statistical methods.

## Qualitätsbewertung der systematischen Reviews

Tabelle A-3: Qualitätsbewertung der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten

Quality Assessment Check	Author year reference			
	Anothaisintawee 2011 [102]	Meads 2012 [96]	Stegemann 2012 [184]	Al-Ajmi 2018 [183]
Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	No	No	No	No
Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	No	Yes	No	No
Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No	Yes	Yes	No
Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	No	Yes	Partial yes	Yes
Did the review authors perform study selection in duplicate?	No	Yes	Yes	No
Did the review authors perform data extraction in duplicate?	No	Yes	No	No
Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	No	No	No	Partial yes
Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes	Yes	Yes	Yes
Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	No	No	No	No
Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No	No	No	No
If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	N.a.	Yes	N.a.	N.a.
If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	N.a.	No	N.a.	N.a.
Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	N.a.	No	N.a.	N.a.
Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	N.a.	Yes	N.a.	N.a.
If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	N.a.	No	N.a.	N.a.
Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes	Yes	Yes

Tabelle A-4: Qualitätsbewertung der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten (Fortsetzung)

Quality Assessment Check	Author year reference			
	Wang 2018 [193]	Louro 2019 [99]	Fung 2019 [144]	Vilmun 2020 [185]
Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	No	Yes	No	Yes
Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes	Yes	No	Partial yes
Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes	Yes	Yes	Yes
Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes	Yes	Partial yes	Yes
Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes	Yes	Yes
Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes	Yes	No	Yes
Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Partial yes	Yes	Partial yes	Partial yes
Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes	Yes	Yes	Yes
Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Partial yes	Yes	Yes	No
Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No	Yes	No	No
If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes	N.a.	Yes	N.a.
If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	No	N.a.	No	N.a.
Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	No	N.a.	Yes	N.a.
Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes	N.a.	Yes	N.a.
If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Yes	N.a.	No	N.a.
Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes	Yes	Yes



# Validierungsstudien der Vorhersagemodelle

## Gail Modell

Tabelle A-5: Das originale und aktualisierte Gail Modelle

Gail model and modified Gail models (Breast Cancer Risk Assessment Tool, BCRAT)								
Study ID reference/ included in SR reference	Country of application of the model	Female population	Risk model					
			Model version	Sample size	Predicting breast cancer type/risk trajectory	Included risk factors	Discriminatory accuracy: area under the curve (95% CI)	Calibration: expected/observed
Gail 1989 [38]/Louro 2019 [99], Al-Ajmi 2018 [183], Stegeman 2012 [184], Anothaisintawee 2012 [102]	USA	Caucasian aged 20-79 yrs	Original Gail model <sup>a</sup>	5,998	Invasive and in situ bc/ probabilities within 10, 20, 30 yrs of follow-up	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history	-	-
Spiegelman 1994 [279]/ Stegeman 2012 [184], Meads 2012 [96], Wang 2018 [193]	USA	n.r. aged 29-61 yrs	Gail 1 <sup>b</sup>	115,172	Invasive and in situ bc/5 yrs	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history	-	E/O: 1.33 (1.28-1.39)
Bondy 1994 [305]/ Meads 2012 [96], Wang 2018 [193]	USA	White (high risk) aged 30-75 yrs	Gail 1 <sup>c</sup>	1,981	Invasive and in situ bc/5 yrs	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history	-	E/O: 1.31 (0.96-1.79)
Costantino 1999 [277]/ Stegeman 2012 [184], Meads 2012 [96], Wang 2018 [193]	USA	White aged > 35 yrs	Gail 2 <sup>d</sup> NCI model	5,969	Invasive bc/5 yrs	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history	-	E/O: 1.03 (0.88-1.21)
			Gail 1		Invasive and in situ bc/5 yrs			E/O: 0.84 (0.73-0.97)
Rockhill 2001 [278]/Stegeman 2012 [184], Meads 2012 [96], Wang 2018 [193]	USA	White aged 45-71 yrs	Gail 2	82,109	Invasive bc/5 yrs	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history	0.58 (0.56-0.60)	E/O: 0.94 (0.89-0.99)
Amir 2003 [204]/Meads 2012 [96], Wang 2018 [193]	UK	European aged 21-73 yrs	Gail 2	3,150	Invasive bc/10 yrs	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history	0.74 (0.667-0.80)	E/O: 0.69 (0.54-0.90)
Olson 2004 [306]/ Wang 2018 [193]	USA	women with bilateral oophorectomy aged 31-90 yrs	Gail 1	674	Invasive and in situ bc/5 yrs	n.r.	-	E/O: 1.37 (0.92-2.04)
Bernatzky 2004 [196]/ Wang 2018 [193]	USA	Mixed ethnic (high risk) mean age 41 yrs	Gail 1	871	Invasive and in situ bc/5 yrs	n.r.	-	E/O: 0.48 (0.29-0.80)
Boyle 2004 [307]/Louro 2019 [99], Anothaisintawee 2012 [102], Meads 2012 [96], Wang 2018 [193]	Italy	European aged 20-74 yrs	Gail 2	5,383	Invasive bc/5 yrs	Age, menarche, age at first birth, first degree bc, BMI, alcohol, physical activity, HRT, diet beta- carotene/vitE, diet fruits/ vegetables	0.582	E/O: 1.16 (0.89-1.49)

Gail model and modified Gail models (Breast Cancer Risk Assessment Tool, BCRAT)								
Study ID reference/ included in SR reference	Country of application of the model	Female population	Risk model					
			Model version	Sample size	Predicting breast cancer type/risk trajectory	Included risk factors	Discriminatory accuracy: area under the curve (95% CI)	Calibration: expected/observed
Tice 2005 [308]/Louro 2019 [99], Anothaisintawee 2012 [102], Meads 2012 [96], Wang 2018 [193]	USA	Mixed ethnic aged > 35 yrs	Modified Gail <sup>e</sup>	81,777	Invasive and in situ bc/n.r.	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history, <i>breast density</i>	0.67 (0.65–0.68)	-
Tice 2005 [309]/ Anothaisintawee 2012 [102]	USA	Mixed ethnic age not specified	Modified Gail	6,904	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history, <i>nipple aspirate fluid cytology</i>	0.64	-
Chen 2006 [131]/Louro 2019 [99], Anothaisintawee 2012 [102], Meads 2012 [96]	USA	Caucasian aged 35-74 yrs	Gail 2	5,315	Invasive and in situ bc/n.r.	Age, menarche, age at first birth, first degree bc family history, HRT, previous biopsies, BMI, <i>atypical hyperplasia, breast density</i>	0.602	-
Novotny 2006 [310]/Louro 2019 [99]/Al-Ajmi 2018 [183], Anothaisintawee 2012 [102] Meads 2012 [96]	Czech Republic	European aged 23-84 yrs	Modified Gail	4,598	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history, <i>parity, breast inflammatory disease</i>	-	-
Decarli 2006 [311]/Louro 2019 [99], Stegeman 2012 [184], Anothaisintawee 2012 [102], Meads 2012 [96], Wang 2018 [193]	Italy	European aged 35-64 yrs	Gail 2	10,031	Invasive bc/5 yrs	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history	0.59 (0.55–0.63)	Italian Gail Model E/O: 0.96 (0.84 to 1.11) Gail Model E/O: 0.93 (0.81 to 1.08)
Gail 2007 [312]/Louro 2019 [99], Al-Ajmi 2018 [183], Stegeman 2012 [184], Anothaisintawee 2012 [102], Meads 2012 [96]	USA	African-American aged 35-64 yrs	CARE model <sup>f</sup>	3,254	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history	0.56 (0.535-0.575)	E/O: 0.93
Adams-Campbell 2007 [313]/ Stegeman 2012 [184]	USA	African-American aged >35 yrs	Modified Gail	1,450	n.r.	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history, <i>atypical hyperplasia</i>	close to 0.5	-
Chlebowski 2007 [314]/ Stegeman 2012 [184], Anothaisintawee 2012 [102], Wang 2018 [193]	USA	Mixed ethnic aged 50-79 yrs	Modified Gail	151,152	Invasive bc/5 yrs	Age, previous biopsies, first degree bc family history, <i>parity, breast feed- ing, smoking, alcohol, BMI, physical activity, hormone replacement therapy</i>	0.58 (0.56-0.60)	E/O: 0.79 (0.77-0.82)
Crispo 2008 [315]/ Wang 2018 [193]	Italy	European mean age 53.7 yrs	Gail 1	1,765	Invasive and in situ bc/5 yrs	n.r.	0.55 (0.53-0.58)	-
Tice 2008 [223]/ Wang 2018 [193]	USA	Mixed ethnic aged 40-74 yrs	Gail 2	629,229	Invasive bc/5 yrs	n.r.	0.61 (0.60-0.62)	E/O: 0.88 (0.86-0.90)

Gail model and modified Gail models (Breast Cancer Risk Assessment Tool, BCRAT)								
Study ID reference/ included in SR reference	Country of application of the model	Female population	Risk model					
			Model version	Sample size	Predicting breast cancer type/risk trajectory	Included risk factors	Discriminatory accuracy: area under the curve (95% CI)	Calibration: expected/observed
Pan [316]/ Wang 2018 [193]	China	Chinese aged > 35 yrs	Gail 1	2,133	Invasive and in situ bc/5 yrs	n.r.	0.64 (0.61-0.67)	-
Liu 2010 [317]/ Wang 2018 [193]	China	Chinese mean age 49.8 yrs	Gail 2	246	Invasive bc/5 yrs	n.r.	0.56 (0.49-0.64)	-
Wang 2010 [195]/ Wang 2018 [193]	China	Chinese aged 32-75 yrs	Gail 1	228	Invasive and in situ bc/5 yrs	n.r.	0.93 (0.89-0.97)	-
Schonfeld 2010 [318]/ Meads 2012 [96], Wang 2018 [193]	USA	White postmenopausal mean age 62,8 yrs	Gail 2	181,979 NIH-AARP	Invasive bc/5 yrs	n.r.	-	Early SEER <sup>‡</sup> E/O: 0.87 Late SEER <sup>‡</sup> E/O: 1.03
		White postmenopausal mean age 62,3 yrs		64,868 PLCO			-	Early SEER <sup>‡</sup> E/O: 0.86 Late SEER <sup>‡</sup> E/O: 1.01
Mealiffe 2010 [319]/ Fung 2019 [144]	USA	White (postmenopausal) aged 50-79 yrs	Modified Gail	3,300	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history, <i>ethnicity</i> , <i>polygenic risk score (7)</i>	<i>without SNPs</i> : 0.56 (0.54-0.57) <i>SNP-enhanced</i> : 0.59 (0.57-0.61) ¥	-
Wacholder 2010 [320]/ Fung 2019 [144], Meads 2012 [96]	USA, Poland	European aged 50-79 yrs	Modified Gail	11,588	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history, <i>polygenic risk score (10)</i>	<i>without SNPs</i> : 0.58 <i>SNP-enhanced</i> : 0.62	-
Tarabishy 2011 [321]/ Wang 2018 [193]	USA	American (high risk) aged 18-85 yrs	Gail 2	4,726	Invasive bc/5 yrs	n.r.	0.64 (0.62-0.66)	E/O: 1.08 (0.88-1.33)
Vacek 2011 [322]/ Wang 2018 [193]	USA	American (igh risk) aged > 70 yrs	Gail 1	19,779	Invasive and in situ bc/5 yrs	n.r.	0.54 (0.52-0.56)	-
Matsuno 2011 [323]/ Louro 2019 [99]/ Al-Ajmi 2018 [183]	USA	Asian aged 20-55 yrs	Modified Gail	1,541	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history, <i>ethnicity</i>	0.61	E/O: 0.85
Quante [280]/ Wang 2018 [193]	USA	American (high risk) mean age 44 yrs	Gail 2	1,857	Invasive bc/10 yrs	n.r.	0.63 (0.58-0.69)	-
Banegas 2012 [325]/ Al-Ajmi 2018 [183]/ Wang 2018 [193]	USA	Hispanic mean age 63.51 yrs	Gail 2	128,976	Invasive bc/5 yrs	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history	0.58 (0.57-0.59)	E/O: 1.08 post-menopausal aged ≥ 50 yrs

Gail model and modified Gail models (Breast Cancer Risk Assessment Tool, BCRAT)								
Study ID reference/ included in SR reference	Country of application of the model	Female population	Risk model					
			Model version	Sample size	Predicting breast cancer type/risk trajectory	Included risk factors	Discriminatory accuracy: area under the curve (95% CI)	Calibration: expected/observed
Darabi 2012 [324]/ Vilmun 2020 [185], Fung 2019 [144]	Sweden	European (postmenopausal) aged 50-74 yrs	Modified Gail	1,890	n.r./5 yrs	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history, <i>atypical hyperplasia, BMI, breast density<sup>2</sup>, ethnicity, polygenic risk score (18)</i>	<i>without density:</i> 0.57 (0.55-0.59) <i>PD%:0.60 (0.58-0.62)</i>	--
				3,093			<i>without SNPs:</i> 0.57 (0.54-0.597) <i>SNP-enhanced:</i> 0.62 (0.59-0.64) ¥	
Higginbotham 2012 [326]/ Fung 2019 [144]	USA	Caucasian aged 20-74 yrs	Modified Gail	2,737	Invasive or in situ bc/n.r.	Age, menarche, age at first birth, bc family history, <i>biopsy histo- pathology, benign breast surgery</i>	<i>without SNPs:</i> 0.588 <i>SNP-enhanced:</i> 0.615	
		Caucasian aged 16-96 yrs		1,760			Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history, <i>biopsy histo- pathology, polygenic risk score (9)</i>	
MacInnis 2012 [327]/ Wang 2018 [193]	Australia	Female relatives of bc cases in Australia (high risk) age not specified	n.r.	2,000	n.r.	n.r.	-	E/O: 0.89 (0.73-1.09)
Chay 2012 [328]/ Wang 2018 [193]	Singapore	Asian aged 50-64 yrs	Gail 3 <sup>a</sup>	28,104	Invasive or in situ bc/5 yrs	n.r.	-	E/O: 2.51 (2.14-2.96)
					Invasive or in situ bc/10 yrs			E/O: 1.85 (1.68-2.04)
Pastor-Barriuso 2013 [329]/ Wang 2018 [193]	Spain	European aged 45-68 yrs	Gail 2	54,649	Invasive bc/5 yrs	n.r.	0.54 (0.52-0.57)	E/O: 1.46 (1.36-1.56)
Buron 2013 [330]/ Wang 2018 [193]	Spain	European (high risk) aged 49-64 yrs	Gail 2	2,200	Invasive bc/5 yrs	n.r.	-	E/O: 0.58 (0.54-0.63)
Park 2013 [331]/ Al-Ajmi 2018 [183]	Korea	Korean-Asian any age	Modified Gail	7,578	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, bc family history, <i>menopausal status, number of pregnancies, duration of breast- feeding, oral contraceptive usage, exercise, smoking, drinking, and number of breast examinations</i>	0.65	E/O: 0.96

Gail model and modified Gail models (Breast Cancer Risk Assessment Tool, BCRAT)								
Study ID reference/ included in SR reference	Country of application of the model	Female population	Risk model					
			Model version	Sample size	Predicting breast cancer type/risk trajectory	Included risk factors	Discriminatory accuracy: area under the curve (95% CI)	Calibration: expected/observed
Anothaisintawee 2013 [194]/ Wang 2018 [193]	Thailand	Asian age not specified	n.r.	15,718	n.r.	n.r.	0.41 (0.36-0.46)	-
Rosner 2013 [129]/ Wang 2018 [193]	USA	American (high risk) age not specified	Gail 2	11,419	Invasive bc/5 yrs	n.r.	0.55 (0.53-0.56)	-
Dite 2013 [332]/ Fung 2019 [144], Wang 2018 [193]	Australia	Australian overall	Modified Gail	1,425	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history, <i>ethnicity, polygenic risk score (7)</i>	<i>Overall without SNPs:</i> 0.58 (0.55-0.61) <i>SNP-enhanced:</i> 0.61 (0.58-0.64)	-
		aged 35-39 yrs					<i>without SNPs:</i> 0.60 (0.55-0.60) <i>SNP-enhanced:</i> 0.65 (0.60-0.700)	
		aged 40-49 yrs					<i>without SNPs:</i> 0.61 (0.55-0.66) <i>SNP-enhanced:</i> 0.63 (0.57-0.69)	
		aged 50-59 yrs					<i>without SNPs:</i> 0.54 (0.48-0.60) <i>SNP-enhanced:</i> 0.56 (0.51-0.62)	
Min 2014 [333]/ Wang 2018 [193]	Korea	Asian aged > 10 yrs	Gail 2	40,229	Invasive bc/5 yrs	n.r.	0.55 (0.50-0.59)	E/O: 2.46 (2.10-2.87)
			Gail 3				0.54 (0.50-0.59)	
Duan 2014 [334]/ Wang 2018 [193]	China	Asian aged 35-74 yrs	Gail 2	400	Invasive bc/5 yrs	n.r.	0.54 (0.49-0.60)	-
Jupe 2014 [335]/ Fung 2019 [144]	USA	Caucasian aged 35-39 yrs	Modified Gail	5,022	n.r.	Age, menarche, age at first birth, first degree bc family history, <i>polygenic risk score (22)</i>	<i>without SNPs:</i> 0.580 <i>SNP-enhanced:</i> 0.690¥	-
Powell 2014 [282]/ Wang 2018 [193]	USA	American (high risk) age not specified	Gail 2	12,843	Invasive bc/5 yrs	n.r.	0.62 (0.59-0.66)	E/O: 0.81 (0.71-0.93)

Gail model and modified Gail models (Breast Cancer Risk Assessment Tool, BCRAT)								
Study ID reference/ included in SR reference	Country of application of the model	Female population	Risk model					
			Model version	Sample size	Predicting breast cancer type/risk trajectory	Included risk factors	Discriminatory accuracy: area under the curve (95% CI)	Calibration: expected/observed
Allman 2015 [214]/ Fung 2019 [144]	USA	African-American aged >49 yrs	Modified Gail	7,421	n.r.	Age, menarche, age at first birth, first degree bc family history, <i>polygenic risk score (75)</i>	<i>without SNPs:</i> 0.56 (0.53-0.59) <i>SNP-enhanced:</i> 0.59 (0.56-0.61)	-
		Hispanic aged >49 yrs		3,348		Age, menarche, age at first birth, first degree bc family history, <i>polygenic risk score (71)</i>	<i>without SNPs:</i> 0.55 (0.51-0.60) <i>SNP-enhanced:</i> 0.61 (0.56-0.66)	-
Wu 2015 [336]/ Fung 2019 [144]	USA	European aged 29-90 yrs	Modified Gail	768	Invasive or in situ bc/n.r.	Age, menarche, previous biopsies, first degree bc family history, <i>age at biopsy, parity, 5 BI-RADS mammographic features, polygenic risk score (10)</i>	<i>without SNPs:</i> 0.597 <i>SNP-enhanced:</i> 0.638¥	-
McCarthy 2015 [197]/ Wang 2018 [193]	USA	American (high risk) aged 35-62 yrs	Gail 2	464	Invasive bc/5 yrs	n.r.	0.71 (0.65-0.78)	E/O: 3.78 (2.78-5.13)
Dartois 2015 [208]/ Wang 2018 [193]	France	European aged 42-72 yrs	Gail 2	13,174	Invasive bc/5 yrs	n.r.	-	E/O: 0.97 (0.84-1.12)
		Premenopausal aged 42-72 yrs		5,843			0.61 (0.55-0.68)	-
		Postmenopausal (high risk) aged 42-72 yrs		7,331			0.55 (0.50-0.60)	-
Hu 2015 [337]/ Wang 2018 [193]	China	Chinese aged 35-69 yrs	Gail 2	42,908	Invasive bc/5 yrs	n.r.	0.59 (0.47-0.70)	E/O: 2.09 (1.73-2.52)
Schonberg 2015 [338]/ Wang 2018 [193]	USA	American (high risk) aged 63-77 yrs	Gail 2	71,293	Invasive bc/5 yrs	n.r.	0.57 (0.55-0.58)	E/O: 1.20 (1.13-1.26)
				79,611			0.58 (0.56-0.59)	E/O: 1.05 (1.00-1.10)
Keller 2015 [339]/ Vilmun 2020 [185]	USA	Caucasian aged >40 yrs	Modified Gail	424	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history, atypical <i>breast density</i> <sup>3</sup> , <i>ethnicity</i>	<i>without density</i> 0.64 (0.58-0.71) <i>PD%</i> <sup>4</sup> : 0.68 (0.62-0.74) <i>PD% + absolute dense area + absolute dense tissue volume + (VD%)</i> 0.77 (0.71-0.82)	-

Gail model and modified Gail models (Breast Cancer Risk Assessment Tool, BCRAT)								
Study ID reference/ included in SR reference	Country of application of the model	Female population	Risk model					
			Model version	Sample size	Predicting breast cancer type/risk trajectory	Included risk factors	Discriminatory accuracy: area under the curve (95% CI)	Calibration: expected/observed
						Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history, <i>breast density</i> <sup>2</sup> , ethnicity, BMI	<i>without density</i> : 0.8 (0.75-0.85) <i>PD%</i> <sup>3</sup> : 0.85 (0.81-0.90) <i>PD% + absolute dense area + absolute dense tissue volume + (VD%)</i> : 0.86 (0.82-0.90)	
Lee 2015 [340]/ Al-Ajmi 2018 [183]	Korea	Asian any age	Modified Gail	4,574	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, age at first birth, bc family history, <i>number of children</i> , BMI, menopausal status, regular mammography, regular exercise	0.62	-
Brentnall 2015 [171]/ Vilmun 2020 [185], Wang 2018 [193]	UK	European aged 47–73 yrs	Modified Gail	50,628	Invasive and in situ bc/10 yrs	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, bc family history, <i>breast density</i> <sup>1</sup> , ethnicity	<i>without density</i> : Invasive + DCIS: 0.55 (0.52-0.62) Invasive: 0.54 (0.52-0.56) <i>With density</i> : Invasive + DCIS: 0.59 (0.57-0.61) Invasive: 0.59 (0.57-0.61)	E/O: 2.67 (2.46-2.90)
Lee 2015 [341]/ Vilmun 2020 [185], Fung 2019 [144]	Singapore	Asian aged 50–64 yrs	Modified Gail	24,161	Invasive and in situ bc/10 yrs	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history, BMI, <i>breast density</i> <sup>3</sup> , ethnicity, polygenic risk score (75)	<i>without density</i> : 0.63 (0.61-0.65) <i>PD%</i> <sup>4</sup> : 0.65 (0.63-0.67) <i>absolute dense area</i> : 0.66 (0.64-0.68) <i>without SNPs</i> : 0.66 (0.64-0.680) <i>SNP-enhanced</i> : 0.68 (0.66-0.69)	-
Rong 2016 [342]/ Wang 2018 [193]	China	Asian mean age 48.9 yrs	Gail 1	816	Invasive and in situ bc/5 yrs	n.r.	0.69 (0.68-0.71)	-

Gail model and modified Gail models (Breast Cancer Risk Assessment Tool, BCRAT)								
Study ID reference/ included in SR reference	Country of application of the model	Female population	Risk model					
			Model version	Sample size	Predicting breast cancer type/risk trajectory	Included risk factors	Discriminatory accuracy: area under the curve (95% CI)	Calibration: expected/observed
Dite 2016 [172]/ Fung 2019 [144]	Australia	Caucasian (non-BRCA mutation carriers) aged <50 yrs	Gail 2	1,155	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, first degree bc family history (biopsies or atypical hyperplasia not available), <i>polygenic risk score (77)</i>	<i>without SNPs:</i> 0.640 (0.600-0.680) <i>SNP-enhanced:</i> 0.67 (0.63-0.700) <sup>¥</sup>	-
Banegas 2017 [343]/ Louro 2019 [99]	USA	Hispanic aged 25-79 yrs	Gail 1	2,497	Invasive bc/projected absolute risk within 5, 10, 20, 30 yrs	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history	0.56 US-born 0.62 foreign-born	E/O: 0.93 US-born E/O: 1.52 foreign-born
Zhang 2018 [203]/ Louro 2019 [99]	USA	Caucasian aged 30-64 yrs	Modified Gail	11,880	Invasive bc/ 5 yrs	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history, <i>mammographic breast density, polygenic risk score, estrone sulfate, testosterone, prolactin</i>	0.65	-

Abkürzungen: bc=breast cancer, DCIS=ductal carcinoma in situ E/O=estimated/observed, HRT=hormone replacement therapy, n.r.=not reported, NCI=National Cancer Institute, NIH-AARP=National Institutes of Health (NIH) –AARP Diet and Health Study, PD%=area percent density, PLCO=Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial, SEER=Surveillance, Epidemiology, and End Results database, SNPs=single nucleotide polymorphisms, UK=United Kingdom, USA=United States of America, VD%=volume percent density, yrs=years

<sup>a</sup> Age-specific incidence rates based on Breast Cancer Detection and Demonstration Project (BCDDP).

<sup>b</sup> Validated in the Nurses' Health Study.

<sup>c</sup> Validated in Texas Breast Screening Project (cohort of women with a family history of breast cancer).

<sup>d</sup> Gail Model 2: incidence rates include only invasive cancers, age-specific incidence rates obtained from the Surveillance, Epidemiology and End Results database, composite incidence rates for African American.

<sup>e</sup> Modified Gail Model includes race/ethnicity and/or other risk factors.

<sup>f</sup> CARE model estimates risk in black women.

<sup>g</sup> Classification according to Wang [193] Gail model 3=modified Gail model for Asian-American.

<sup>1</sup> Breast density visually assessed.

<sup>2</sup> Breast density semi-automated Cumulus method [344].

<sup>3</sup> Breast density fully automated (absolute dense area and area percent density estimated by using a publicly available software tool [345]. Absolute dense tissue volume and volume percent density automatically assessed by using FDA-cleared software Quantra™ version 2.0).

<sup>¥</sup> The SNP-enhanced model showed a statistically significant improvement ( $p < 0.05$ ) over the model without SNPs.

<sup>£</sup> Split SEER cohort by date from 1983–1987 and 1995-2003.



BCSC Modell

Tabelle A-6: Das originale und aktualisierte BCSC-Modell

Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC) model and derived/modified models								
Study ID (reference)/ included in SR (reference)	Country of application of the model	Female population	Risk model					
			Model ID	Sample size	Predicting breast cancer type/risk trajectory	Included risk factors	Discriminatory accuracy: area under the curve	Calibration: expected/observed
Tice 2008 [223]/ Louro 2019 [99], Meads 2012 [96]	USA	Mixed ethnic aged 35-84 yrs	Tice model/ BCSC model	1,095,484	Invasive bc/n.r.	Age, ethnicity, first degree bc family history, previous biopsies, breast density (BIRADS)	0.66 (0.651-0.669)	E/O: 1.03
Kerlikowske 2015 [211]/ Louro 2019 [99]	USA	Mixed ethnic aged 35-74 yrs	BCSC model	722,654	Invasive bc/5 yrs and 10 yrs bc risk	Age, ethnicity, first degree bc family history, previous biopsies, <i>changes in breast density</i>	0.64	E/O: 5 yrs 0.98 E/O: 10 yrs 0.95
Tice 2015 [126]/ Louro 2019 [99]	USA	Mixed ethnic aged 35-74 yrs	BCSC model	1,135,977	Invasive bc/5 yrs and 10 yrs bc risk	Age, ethnicity, first degree bc family history, previous biopsies, breast density, <i>benign breast disease</i>	0.67	E/O: 5 yrs 1.04 E/O: 10 yrs 1.05
Vachon 2015 [199]/ Louro 2019 [99], Fung 2019 [144]	USA	Mixed ethnic aged 35-74 yrs	BCSC model v1.0	4,040	Invasive bc/n.r.	Age, ethnicity, first degree bc family history, previous biopsies, breast density (BIRADS), <i>polygenic risk score (76)</i>	<i>without SNPs:</i> 0.660 (0.610-0.700) <i>SNP enhanced:</i> 0.69 (0.670-0.710) <sup>‡</sup>	-
Shieh 2016 [200]/ Louro 2019 [99]/ Fung 2019 [144]	USA	Mixed ethnic aged 36-86 yrs	BCSC model v2.0	931	Invasive bc/n.r.	Age, ethnicity, first degree bc family history, previous biopsies, breast density (BI-RADS), <i>polygenic risk score (83), BMI</i>	<i>without SNPs:</i> 0.620 (0.520-0.730) <i>SNP enhanced:</i> 0.650 (0.610-0.680) <sup>‡</sup>	-
Shieh 2017 [201]/ Fung 2019 [144]	USA	Mixed ethnic (postmenopausal)	BCSC model v1.0	324	ER-positive bc/n.r.	Age, ethnicity, first degree bc family history, previous biopsies, breast density (BI-RADS), <i>polygenic risk score (83), BMI</i>	<i>without SNPs:</i> 0.580 (0.500-0.650) <i>SNP enhanced:</i> 0.640 (0.570-0.710)	-
						Age, ethnicity, first degree bc family history, previous biopsies, breast density (BI-RADS), <i>polygenic risk score, BMI, estradiol</i>	<i>without SNPs:</i> 0.670 (0.600-0.740) <i>SNP enhanced:</i> 0.720 (0.650-0.790) <sup>‡</sup>	

Abkürzungen: bc=breast cancer, BMI=body mass index, DCIS=ductal carcinoma in situ, E/O=expected/observed, ER=estrogen receptor, MHT=menopausal hormone therapy, n.a.=not applicable, n.r.=not reported, PD%=Percent dense area, SNPs=single-nucleotide polymorphisms, VD%=volume percent density, USA=United States of America, yrs=years

<sup>‡</sup> The SNP-enhanced model showed a statistically significant improvement ( $P < 0.05$ ) over the model without SNPs.

## Rosner und Colditz-Modell

Tabelle A-7: Das originale und aktualisierte Rosner und Colditz-Modell

Rosner and Colditz model based on the 'Nurse Health Study' and derived/modified models								
Study ID (reference)/ included in SR (reference)	Country of application of the model	Female population	Risk model					
			Model	Sample size	Predicting breast cancer type/risk trajectory	Included risk factors	Discriminatory accuracy: area under the curve	Calibration: expected/observed
Rosner 1994 [346]/Al-Ajmi 2018 [183], Meads 2012 [96]	USA	Caucasian aged 30-55 yrs	Previous model	93,864	n.r.	Age, menarche, age at first birth, menopause, age at subsequent births	-	-
Rosner 1996 [127]/Louro 2019 [99], Al-Ajmi 2018 [183], Stegeman 2012 [184], Anothaisintawee 2012 [102], Meads 2012 [96]	USA	Caucasian aged 30-64 yrs	Original	89,132	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, age at first birth, menopause, age at subsequent births, <i>no. of breast biopsies</i>	-	-
Colditz 2000 [128]/Louro 2019 [99], Al-Ajmi 2018 [183], Stegeman 2012 [184], Anothaisintawee 2012 [102], Meads 2012 [96]	USA	Caucasian aged 30-64 yrs	Modified Rosner and Colditz model	58,520	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, age at first birth, menopause, age at subsequent births, <i>no. of breast biopsies, benign breast disease, HRT, first degree bc family history, weight, BMI, alcohol</i>	-	-
Rockhill 2003 [212]/Anothaisintawee 2012 [102], Meads 2012 [96], Stegeman 2012 [184]	USA	Caucasian age not specified	Original	45,210	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, age at first birth, menopause, age at subsequent births, <i>no. of breast biopsies</i>	0.57 (0.55–0.59)	E/O: 1.00 (0.93–1.07)
			Modified Rosner and Colditz model			Age, menarche, age at first birth, menopause, age at subsequent births, <i>no. of breast biopsies benign breast disease, HRT, first degree bc family history, weight, BMI, alcohol</i>	0.64 (0.62–0.66)	E/O 1.01 (0.94–1.09)
Colditz 2004 [347]/Louro 2019 [99], Anothaisintawee 2012 [102]	USA	Caucasian aged 30-64 yrs	Modified Rosner and Colditz model	66,145	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, age at first birth, menopause, age at subsequent births, <i>no. of breast biopsies benign breast disease, HRT, first degree bc family history, weight, BMI, alcohol</i>	0.64 ER+/PR+ 0.61 ER-/PR-	-
Rosner 2008 [202]/Louro 2019 [99], Anothaisintawee 2012 [102], Meads 2012 [96]	USA	Caucasian aged 30-64 yrs	Modified Rosner and Colditz model	59,812	Hormonal defined bc/n.r.	Age, menarche, age at first birth, menopause, age at subsequent births, <i>benign breast disease, HRT, first degree bc family history, weight, BMI, alcohol, estradiol levels</i>	0.635 (0.628–0.642)	-
Zhang 2008 [203]/Louro 2019 [99]	USA	Caucasian aged 30-64 yrs	Modified Rosner and Colditz model	11,880	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, age at first birth, menopause, age at subsequent births, <i>HRT, first degree bc family history, weight, BMI, alcohol, early life somatotype, polygenic risk score, mammographic breast density, estrone sulfate, testosterone, prolactin</i>	0.68	-

Rosner and Colditz model based on the 'Nurse Health Study' and derived/modified models								
Study ID (reference)/ included in SR (reference)	Country of application of the model	Female population	Risk model					
			Model	Sample size	Predicting breast cancer type/risk trajectory	Included risk factors	Discriminatory accuracy: area under the curve	Calibration: expected/observed
Tamimi 2010 [348]/ Anothaisintawee 2012 [102]	USA	Caucasian age not specified	Modified Rosner and Colditz model	78,243	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, age at first birth, menopause, age at subsequent births, <i>HRT, first degree bc family history, weight, BMI, alcohol, type of benign breast disease (atypical hyperplasia)</i>	0.64	-
Viallon 2009 [213]/ Meads 2012 [96]	France	European age not specified	Original	91,968	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, age at first birth, menopause, age at subsequent births	-	E/O: 0.947 (0.912–0.982)

Abkürzungen: BC=breast cancer, BMI=body mass index, E/O=expected/observed, HRT=hormone replacement therapy, n.r.=not reported, USA=United States of America, yrs=years

### IBIS (Tyrer-Cuzick)-Modell

Tabelle A-8: Das originale und modifizierte IBIS (Tyrer-Cuzick)-Modelle

International Breast Cancer Intervention Study (IBIS) model and derived/modified models								
Study ID (Reference)/ included in SR (Reference)	Country of application of the model	Female population	Risk model					
			Model	Sample size	Predicting breast cancer type/risk trajectory	Included risk factors	Discriminatory accuracy: area under the curve	Calibration: expected/observed
Tyrer 2004 [48]/ Louro 2019 [99]/ Meads 2012 [96]	UK	Mixed ethnic age not specified	Original	n.r.	Invasive bc/n.r.	Age, family history (relationship, age), menarche, age at first birth, menopause, atypical hyperplasia, LCIS, height, BMI	-	-
Amir 2003 [204]/ Meads 2012 [96]	UK	European (high risk) age not specified	Tyrer-Cuzick model	3,150	n.r.	n.r.	0.762 (0.700–0.824)	E/O:1.09 (0.85–1.41)
Warwick 2014 [173]/ Vilmun 2020 [185]	UK	n.r. (high risk) aged 35-70 yrs	Tyrer-Cuzick model	558	Invasive bc and DCIS/10 yrs	Age, BMI, age at menarche, age at first live birth, parital status, menopausal status, previous biopsy, HRT usage, atypical hyperplasia/ LCIS, <i>breast density*</i>	<i>without density:</i> 0.51 <i>with density:</i> 0.62	-
Van Veen 2018 [174]/ Vilmun 2020 [185], Fung 2019 [144]	UK	European aged 46-73 yrs	Tyrer-Cuzick model	9,363	Invasive bc and DCIS/10 yrs	Age, BMI, age at menarche, age at first live birth, age at menopause, parital status, HRT usage, previous biopsy, history of atypical hyper- plasia, <i>ethnicity, breast density*, polygenic risk score (18)</i>	<i>without density:</i> 0.58 (0.52–0.62) <i>with density:</i> 0.64 (0.60–0.68) <i>without SNPs:</i> 0.640 (0.600-0.680) <i>SNP-enhanced:</i> 0.670 (0.620–0.710)	-

International Breast Cancer Intervention Study (IBIS) model and derived/modified models								
Study ID (Reference)/ included in SR (Reference)	Country of application of the model	Female population	Risk model					
			Model	Sample size	Predicting breast cancer type/risk trajectory	Included risk factors	Discriminatory accuracy: area under the curve	Calibration: expected/observed
Brentnall 2015 [171]/ Vilmun 2020 [185]	UK	European aged 47-73 yrs	Tyrer-Cuzick model	50,628	Invasive bc and DCIS/10 yrs	Age, BMI, age at menarche, age at first live birth, age at menopause, parital status, HRT usage, previous biopsy, history of atypical hyper- plasia, <i>ethnicity, breast density*</i>	without density: invasive + DCIS 0.57 (0.55–0.59) Invasive 0.57 (0.55–0.59)	-
							with density: invasive + DCIS 0.61 (0.59–0.63) invasive 0.61 (0.58–0.63)	
Brentnall 2018 [205]/ Vilmun 2020 [185]	USA	American aged 40-73 yrs	Tyrer-Cuzick model	132,139	Invasive bc/10 yrs	Age, BMI, age at menarche, age at first live birth, menopausal status, parital status, HRT usage, previous biopsy, history of atypical hyper- plasia, <i>ethnicity, breast density*</i>	-	without density: 1.02 (0.98–1.06) <sup>£</sup> percent density: 0.98 (0.94–1.02) <sup>£</sup>
Allman 2015 [214]/ Fung 2019 [144]	USA	African-American	Tyrer-Cuzick model	7,421	Invasive bc/5 yrs	Age, menarche, age at first birth, menopause, LCIS, height, BMI, no information on family history and atypical hyperplasia, <i>polygenic risk score (&gt;70)</i>	without SNPs: 0.51 (0.48-0.54) SNP-enhanced: 0.55 (0.52–0.58)	-
		Hispanic		3,348			without SNPs: 0.53 (0.48-0.57) SNP-enhanced: 0.59 (0.54–0.64)	
Dite 2016 [172]/ Fung 2019 [144]	Australia	Caucasian <50 yrs (non-BRCA mutation carriers) age not specified	IBIS model	1,155	Invasive bc/n.r.	Age, family history (relationship, age), menarche, age at first birth, menopause, height, BMI, hyper- plasia or LCIS information not available), <i>polygenic risk score (77)</i>	without SNPs: 0.57 (0.53–0.60) SNP-enhanced: 0.63 (0.59–0.66) <sup>¥</sup>	-

Abkürzungen: bc=breast cancer, BMI=body mass index, DCIS=ductal carcinoma in situ, E/O=expected/observed, HRT=hormone replacement therapy, LCIS=lobular carcinoma in situ, n.r.=not reported, SNPs=single-nucleotide polymorphisms, UK=United Kingdom, USA=United States of America, yrs=years

\* Visually assessed, © family history of the woman is used to calculate the distribution of her genotype probabilities and from this the phenotypic probabilities are calculated.

¥ The SNP-enhanced model showed a statistically significant improvement ( $p < 0.05$ ) over the model without SNPs

£ Values expressed as O/E (observed/expected)

### BOADICEA-Modell

Tabelle A-9: Das BOADICEA-Modell

BOADICEA model								
Study ID (Reference)/ included in SR (Reference)	Country of application of the model	Female population	Risk model					
			Model ID	Sample size	Predicting breast cancer type/risk trajectory	Included risk factors	Discriminatory accuracy: area under the curve	Calibration: expected/observed
Dite 2016 [172]/ Fung 2019 [144]	Australia	Caucasian <50 yrs (non-BRCA mutation carriers)	BOADICEA model	1,155	Invasive bc/n.r.	Age, family history of bc (1 <sup>st</sup> , 2 <sup>nd</sup> , 3 <sup>rd</sup> degree relatives, age at bc cancer diagnosis, bilateral bc, male bc, ovarian cancer), polygenic risk score (77)	<i>without SNPs:</i> 0.660 (0.630-0.700) <i>SNP-enhanced:</i> 0.700 (0.670-0.730) <sup>‡</sup>	-

Abkürzungen: bc=breast cancer, n.r.=not reported, SNPs=single-nucleotide polymorphisms, yrs=years

<sup>‡</sup> The SNP-enhanced model showed a statistically significant improvement ( $p < 0.05$ ) over the model without SNPs

### BRCAPRO™-Modell

Tabelle A-10: Das BRCAPRO™-Modell

BRACAPRO model and derived models								
Study ID (Reference)/ included in SR (Reference)	Country of application of the model	Female population	Risk model					
			Model ID	Sample size	Predicting breast cancer type/risk trajectory	Included risk factors	Discriminatory accuracy: area under the curve	Calibration: expected/observed
Dite 2016 [172]/ Fung 2019 [144]	Australia	Caucasian <50 yrs (non-BRCA mutation carriers)	BRCAPRO™ model	1,155	Invasive bc/n.r.	Age, ethnicity, family history of bc (1 <sup>st</sup> , 2 <sup>nd</sup> , 3 <sup>rd</sup> degree relatives, age at bc cancer diagnosis, bilateral bc, male bc, ovarian cancer), polygenic risk score (77)	<i>without SNPs:</i> 0.650 (0.620-0.680) <i>SNP-enhanced:</i> 0.690 (0.660-0.720) <sup>‡</sup>	

<sup>‡</sup> The SNP-enhanced model showed a statistically significant improvement ( $p < 0.05$ ) over the model without SNPs

## Originäre Modelle

Tabelle A-11: Originäre Modelle

Original models								
Study ID (Reference)/ included in SR (Reference)	Country of application of the model	Female population	Risk model					
			Model	Sample size	Predicting breast cancer type/risk trajectory	Included risk factors	Discriminatory accuracy: area under the curve	Calibration: expected/observed
Barlow 2006 [124]/ Louro 2019 [99], Anothaisintawee 2012 [102], Meads 2012 [96]	USA	Mixed ethnic aged 35-84 yrs	Original	1,007,600	Invasive bc and in situ carcinomas/n.r.	Age, age at first birth, ethnicity, menopause, first degree bc family history, previous biopsies, breast density, HRT, BMI, previous false positive screen result	0.631 pre-menopausal status 0.624 post-menopausal status	E/O: 1.00 pre- menopausal status E/O: 1.01 post- menopausal status
Eriksson 2017 [169]/ Louro 2019 [99]	Sweden	Caucasian aged 40-74 yrs	Original	2,165	Invasive bc and in situ carcinomas/n.r.	Age, BMI, HRT, bc family history, menopause, breast density, microcalcifications, masses	0.71	-
Ueda 2003 [349]/ Louro 2019 [99], Al-Ajmi 2018 [183], Anothaisintawee 2012 [102]	Japan	Asian age not specified	Original	806	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, age at first birth, BMI, bc family history	-	-
Wang 2014 [350]/ Louro 2019 [99]	China	Asian aged 35-70 yrs	Original	n.a.	Invasive bc/n.r.	Age, menarche, previous biopsies, age at first birth, first degree bc family history, breastfeeding, abortion	0.64	-
Pfeiffer 2013 [215]/ Al-Ajmi 2018 [183]	USA	White/ non-Hispanic Caucasian aged > 50 yrs	Original	240,712	Invasive bc/n.r.	BMI, oestrogen and progestin MHT use, other MHT use, parity, age at first birth, menopausal status, age at menopause, benign breast diseases, family history of breast or ovarian cancer, alcohol consumption	0.58	E/O: 1.00
Lee 2004 [351]/ Al-Ajmi 2018 [183], Anothaisintawee 2012 [102]	Korea	Korean-Asian aged ≥ 20 yrs	Original	550	Invasive bc/n.r.	Age, age at menarche, age at meno- pause, age at first live birth, family history of bc, breast feeding, alcohol, smoking	-	-
Abdolell 2015 [216]/ Vilmun 2020 [185]	Canada	Canadian aged 40-75 yrs	Original	1,209	n.r.	Age, number of births, HRT usage, first- degree relatives with bc, menopausal status, breast density <sup>1</sup>	<i>without density:</i> 0.54 (0.50–0.57) <i>PD% + absolute dense area+non-dense area:</i> 0.63 (0.60–0.67)	-
Saikiran 2019 [219]/ Vilmun 2020 [185]	India	Indian mean age 50.2 yrs	Original	650	Invasive bc/n.r.	Age, BMI, number of births, HRT usage, family history of bc, menopausal status, breast density <sup>1</sup>	<i>without density:</i> 0.58 (0.45–0.64) <i>PD%: 0.72 (0.64–0.80)</i>	-

Original models								
Study ID (Reference)/ included in SR (Reference)	Country of application of the model	Female population	Risk model					
			Model	Sample size	Predicting breast cancer type/risk trajectory	Included risk factors	Discriminatory accuracy: area under the curve	Calibration: expected/observed
Shepherd 2011 [352]/ Vilmun 2020 [185]	USA	American mean age 57.1 yrs	Original	1,100	Invasive bc and DCIS/n.r.	BMI, age at first live birth, first-degree relatives with bc, history of atypical hyperplasia, breast density <sup>1,2</sup>	<i>without density</i> : 0.61 <i>absolute dense volume</i> : 0.65 <i>VD%</i> : 0.65	-
Häberle 2012 [217]/ Vilmun 2020 [185]	Germany	European mean age 57 yrs	Original	1,282	n.r.	Age, BMI, parital status, family history of bc, age at first term pregnancy, breast density <sup>2</sup>	<i>without density</i> : 0.65 <i>PD%</i> : 0.66	-
Rauh 2012 [218]/ Vilmun 2020 [185]	Germany	European age not specified	Original	937	Invasive bc/n.r.	Age, BMI, parital status, HRT usage, menopausal status, breast density <sup>2</sup>	<i>without density</i> : 0.65 <i>absolute dense area</i> : 0.65 <i>combined densities</i> : 0.68	-
Zheng 2010 [353]/ Fung 2019 [144]	China	Chinese age not specified	Original	6,121	Invasive bc/n.r.	Age, age at menarche, age at first live birth, waist-to-hip ratio, benign breast disease, family history of bc, BMI, parity, <i>polygenic risk score (8)</i>	<i>without SNPs</i> : 0.618 <i>SNP-enhanced</i> : 0.630	-
Kaklamani 2011 [220]/ Fung 2019 [144]	USA	Mixed ethnic age not specified	Original	718	Invasive bc/n.r.	Age, race, BMI, <i>polygenic risk score (4)</i>	<i>without SNPs</i> : 0.530 <i>SNP-enhanced</i> : 0.600	-
Dai 2012 [354]/ Fung 2019 [144]	China	Chinese age not specified	Original	1,881	n.r.	Age at first live birth, age at menarche, <i>polygenic risk score (5)</i>	<i>without SNPs</i> : 0.638 <i>SNP-enhanced</i> : 0.649	-
Hüsing 2012 [355]/ Fung 2019 [144]	USA	European age not specified	Original	13,836	Invasive bc/n.r.	BMI, BMI interaction with menopausal status, age at first parity, age at menopause, no.of full term pregnancies, use of HRT, age at menarche, alcohol consumption, smoking status, polygenic risk score (7,9,18,32)	<i>without SNPs</i> : 0.564 (0.547-0.581) <i>SNP-enhanced</i> : 7 SNPs: 0.591(0.574-0.608) 9 SNPs: 0.595 (0.579-0.612) 18 SNPs: 0.605 (0.589-0.622) <sup>‡</sup> 32 SNPs: 0.604 (0.588-0.621)	-
Sueta 2012 [221]/ Fung 2019 [144]	Japan	Japanese age not specified	Original	2,091	n.r.	Age, age at menarche, age at first live birth, menopausal status, family history of breast cancer, BMI, regular exercise, referral pattern to hospital, polygenic risk score (7)	<i>without SNPs</i> : 0.665 <i>SNP-enhanced</i> : 0.693	-
Xu 2013 [356]/ Fung 2019 [144]	USA	white women who have had a biological sister with bc age not specified	Original	910	n.r.	Age at menarche, age at first live birth, no. of biopsies, no. of first-degree relatives with bc, polygenic risk score (9)	<i>without SNPs</i> : 0.560 <i>SNP-enhanced</i> : 0.612	-

Original models								
Study ID (Reference)/ included in SR (Reference)	Country of application of the model	Female population	Risk model					
			Model	Sample size	Predicting breast cancer type/risk trajectory	Included risk factors	Discriminatory accuracy: area under the curve	Calibration: expected/observed
Lee 2014 [357]/ Fung 2019 [144]	Singapore	Chinese age not specified	Original	1,623	n.r.	Level of education, age at first live birth, age at menarche, history of past breast biopsy, family history, BMI, polygenic risk score (51)	-	-
Wen 2016 [358]/ Fung 2019 [144]	USA	East Asian age not specified	Original	23,567	n.r.	Age at menarche, age at first live birth, waist-to-hip ratio, prior benign breast disease (yes/no), family history of bc (yes/no), polygenic risk score (44)	<i>without SNPs:</i> 0.563 <i>SNP enhanced:</i> 0.602	-
Burnside [359]/ Fung 2019 [144]	USA	White (non-BRCA mutation carriers) age not specified	Original	768	Invasive or in situ bc/n.r.	Age, age at menarche, no. of first-degree relatives with bc, previous biopsies, parity, polygenic risk score (10)	<i>without SNPs:</i> 0.547 (0.50-0.587) <i>SNP enhanced:</i> 0.601 (0.562-0.641)	-
Maas 2016 [360]/ Fung 2019 [144]	USA	White age not specified	Original	37,033	Invasive bc/n.r.	Family history, age at first live birth, parity, age at menarche, height, menopausal status, age at menopause, BMI, menopausal hormone therapy use, level of alcohol consumption, smoking status, polygenic risk score (92)	<i>without SNPs:</i> 0.588 <i>SNP enhanced:</i> 0.648	-
Hsieh 2017 [361]/ Fung 2019 [144]	Taiwan	Asian age not specified	Original	960	Invasive or in situ bc/n.r.	Age, BMI, age at menarche, parity, menopausal status, polygenic risk score (13)	<i>without SNPs:</i> 0.634 <i>SNP-enhanced:</i> 0.665	-
Guo 2017 [206]/ Fung 2019 [144]	Japan	Japanese pre- menopausal age not specified	Original	406	ER-positive, HER2- negative, invasive and non- invasive cancers/n.r.	Age, BMI, age at menarche, age at menopause (post-menopausal), no. of pregnancy, parity (yes/no), age at primiparity, breastfeeding, benign breast disease (yes/no), family history of breast cancer (yes/no), hyperlipidemia (yes/no), diabetes mellitus (yes/no), testosterone serum levels, 25-hydroxyvitamin D serum levels, polygenic risk score (4 pre-menopausal, 2 post-menopausal)	<i>without SNPs:</i> 0.708 <i>SNP-enhanced:</i> 0.785	-
		Japanese post- menopausal age not specified		752			<i>without SNPs:</i> 0.693 <i>SNP-enhanced:</i> 0.764	
Arne 2009 [362]/ Meads 2012 [96]	Mazedonien	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	Age, birth history/parity, condom use, family history of bc, reproductive age period	-	-

Abkürzungen: bc=breast cancer, BMI=body mass index, DCIS=ductal carcinoma in situ, E/O=expected/observed, ER=estrogen receptor, MHT=menopausal hormone therapy, n.a.=not applicable, n.r.=not reported, PD%=Percent dense area, SNPs=single-nucleotide polymorphisms, VD%=volume percent density, USA=United States of America, yrs=years

<sup>1</sup> Fully automated; <sup>2</sup> Semi-automated

<sup>‡</sup> The SNP-enhanced model showed a statistically significant improvement ( $P < 0.05$ ) over the model without SNPs.



## Extraktionstabellen zum Nutzen-Schaden-Verhältnis eines risikobasierten Brustkrebs-Screenings

### Laufende klinische Studien

Tabelle A-12: Charakteristika der laufenden WISDOM-Studie [222]

<b>Study Type</b>	<b>Interventional (Clinical Trial)</b>
<b>Estimated Enrollment</b>	100,000 participants
<b>Allocation</b>	Randomized
<b>Actual Study Start Date</b>	August 31, 2016
<b>Estimated Study Completion Date</b>	March 1, 2025
<b>Inclusion criteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Female, 40 Years to 74 Years</li> </ul>
<b>Exclusion criteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Prior Breast cancer or ductal carcinoma in situ (DCIS) diagnosis</li> <li>■ Prior prophylactic bilateral mastectomy</li> </ul>
<b>Active Comparator</b>	Annual mammograms, completion of health questionnaire, receive screening advice based on a basic risk assessment
<b>Experimental</b>	<p>Risk-based screening, risk is calculated based on a model including personal history, family history, and genetic testing.</p> <p>Completion of health questionnaire, provide a saliva sample for genetic testing, receive screening advice based on a comprehensive risk assessment. Women in this arm will be tested for a panel of 9 genes related to breast cancer risk as well as a panel of SNPs, which can further modify risk. Women will be assigned a screening start date, screening stop date, and screening frequency.</p>
<b>Primary Outcome Measures</b> (Time Frame: 5 years)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Late-stage cancer (Proportion of cancers diagnosed at Stage IIB or higher)</li> <li>■ Biopsy rate</li> </ul>
<b>Secondary Outcome Measures</b> (Time Frame: 5 years)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Late-stage cancers rate</li> <li>■ Interval cancers rate</li> <li>■ Rate of systemic therapy</li> <li>■ Mammogram recall rate</li> <li>■ Breast biopsy rate as measure of morbidity</li> <li>■ DCIS rate as measure of morbidity, stratified by biologic type</li> <li>■ Chemoprevention uptake rate</li> <li>■ Proportion of participants who choose risk-based versus annual screening in the self-assigned cohort as a measure of acceptability</li> <li>■ Proportion of participants who adhere to their assigned screening schedules as a measure of acceptability</li> <li>■ Breast cancer anxiety (as measured with the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) anxiety scale) as a measure of acceptability</li> <li>■ Decisional regret (as measured with the Decision Regret Scale, a 5-item Likert scale) as a measure of acceptability</li> <li>■ Rates of ultra-low risk cancer (indolent tumors that pose an „exceedingly low“ risk of death from breast cancer 20 years after diagnosis and treatment)</li> </ul>

Tabelle A-13: Charakteristika der laufenden MyPeBS-Studie [225]

<b>Study Type</b>	<b>Interventional (Clinical Trial)</b>
<b>Estimated Enrollment</b>	85,000 participants
<b>Allocation</b>	Randomized
<b>Actual Study Start Date</b>	July 18, 2019
<b>Estimated Study Completion Date</b>	December 31, 2025
<b>Inclusion criteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Female (whether born female or not)</li> <li>■ Aged 40 to 70 years old (inclusive)</li> <li>■ Affiliated to a social security/national healthcare system</li> </ul>
<b>Exclusion criteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Personal history of breast carcinoma, either invasive or ductal carcinoma in situ (DCIS)</li> <li>■ Prior history of atypical breast lesion, lobular carcinoma in situ or chest wall irradiation</li> <li>■ Known condition or suspicion of a very high risk predisposition to breast cancer: germline mutation of BRCA1/2, PALB2, TP53 or equivalent</li> <li>■ History of bilateral mastectomy</li> <li>■ Recent abnormal breast finding under work-up (clinically suspect lesion or BI-RADS 4 or 5 image)</li> </ul>
<b>Active Comparator</b>	Participants will be screened for breast cancer according to current national/regional guidelines and procedures: with a mammogram and/or tomosynthesis (TS) every 1-3 years starting at age 40-50 years, up to age 69-74 years, with or without ultrasound and MRI depending on breast mammographic density and current recommendations. The national/regional guidelines in use in the including center may be subjected to changes during the study. Guidelines and procedures in the standard arm will be updated accordingly.
<b>Experimental</b>	Participants will be screened according to a personalised timetable based on their estimated 5-year risk of developing breast cancer: with a mammography and/or tomosynthesis every 1-4 years with or without ultrasound depending on breast density. Risk estimation will be performed using the following variables: age, family history, previous history of benign breast biopsy, personal hormone and reproductive history, breast mammographic density and genotyping (polygenic risk score). Risk assessment will be conducted using Mammorisk™ for women with at most one first-degree relative with breast or ovarian cancer and using Tyrer-Cuzick™ risk score for those women with more than one first-line first degree relative with breast or ovarian cancer.
<b>Primary Outcome Measures</b> (Time Frame: 4 years)	Incidence rate of stage 2 and plus breast cancer (non-inferiority analysis)
<b>Secondary Outcome Measures</b> (Time Frame: 4 years)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Incidence rate of stage 2 and plus breast cancer (superiority analysis)</li> <li>■ Rate of morbidity in each arm (Morbidity is defined as false positive imaging findings and benign breast biopsies)</li> <li>■ Subject anxiety in response to risk evaluation (Subject anxiety will be evaluated using the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) questionnaire)</li> <li>■ Socio-psychological characteristics of subjects</li> <li>■ Subject quality of life (EQ-5D quality of life questionnaire)</li> <li>■ Comparison of cost-effectiveness of each strategy</li> <li>■ Incidence of stage-specific breast cancer in each arm (including DCIS)</li> <li>■ Rate of false negative images and interval cancers in each arm</li> <li>■ Detection rate of stage 2+ breast cancer in women who had screening tomosynthesis (where and when available) and the rate without tomosynthesis</li> <li>■ Incidence of stage 2 + breast cancer in each arm, in women aged 40-49 at inclusion</li> <li>■ Rate of breast cancers identified at second reading in each arm</li> <li>■ Rate of false positive imaging findings and benign breast biopsies in women classified at low risk in risk-based arm</li> </ul>
<b>Secondary Outcome Measures</b> (Time Frame: 15 years)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Estimates of the rate of detection of clinically non-significant tumours (overdiagnosis) in each study arm (Overdiagnosed breast cancer cases are defined as cancers that would never have been detected clinically, if women had not been screened. Differential overdiagnosis will be measured comparing the cumulative incidence of breast cancer in each arm 15 years after the end of the interventional period of the study)</li> <li>■ 10- and 15-year breast cancer specific survival in MyPeBS and in a combined analysis of the Wisdom and MyPeBS studies</li> <li>■ Incidence of all stage and stage 2 + breast cancers at 10- and 15-year follow-up</li> </ul>

Tabelle A-14: Charakteristika der laufenden BC-Predict-Studie [226]

<b>Study Type</b>	<b>Interventional</b>
<b>Estimated Enrollment</b>	37,400 participants
<b>Allocation</b>	Non-Randomized (Sequential Assignment)
<b>Actual Study Start Date</b>	August 1, 2019
<b>Estimated Study Completion Date</b>	June 30, 2022
<b>Inclusion criteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ born biologically female,</li> <li>■ invited for either (a) first breast screening appointment (any age) or: (b) aged 57-63 years (only at East Cheshire and East Lancashire breast screening programmes)</li> </ul>
<b>Exclusion criteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ previously has had breast cancer, has had bilateral mastectomy, or has previously participated in the related PROCAS (Predicting Risk Of Cancer At Screening) study</li> </ul>
<b>Active Comparator</b>	Usual care in the NHS Breast Screening Programme, which involves mammography every 3 years for the majority of women
<b>Experimental</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Women will be sent an invitation letter one to two days after their breast screening invitation letter, directing prospective participants to the online risk assessment platform. Once participants have consented to the study online, they will be directed to the BC-Predict risk assessment questionnaire. Assessment of the online questionnaire during the pilot phase estimated that most women would be able to complete this within 30 minutes.</li> <li>■ Women who complete the questionnaire will receive 10-year breast cancer risk estimates once they have screened negative for breast cancer, based on the Tyrer-Cuzick model, incorporating mammographic density, and for some women, SNPs (single nucleotide polymorphisms).</li> </ul>
<b>Primary Outcome Measures</b> (Time Frame: 6 months after screening appointment)	Prescription of chemoprevention
<b>Secondary Outcome Measures</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Attendance at NHS Breast Screening Programme appointment</li> <li>■ number of recalls from NHS Breast Screening programme: (a) technical recalls, (b) for assessment, (c) routine recalls</li> <li>■ Number of breast cancers diagnosed</li> <li>■ Uptake of consultation at Family History, Risk and Prevention clinics</li> <li>■ Enrolment for more frequent screening</li> <li>■ State anxiety, Cancer worry, Informed choices to attend screening or not</li> </ul>
<b>Other Outcome Measures</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cost consequences</li> <li>■ Variation in uptake of services offered examined by deciles of index of multiple deprivation (as assessed using residential postcode)</li> </ul>

## Gesundheitsökonomische Studien

Tabelle A-15: Gesundheitsökonomische Studien zu risikobasierten Brustkrebs-Screening Strategien

Study Year Reference/ included in review Reference	Country	Risk factors	Screening strategies evaluated for risk groups	Control screening strategy	Main health economic results
Tosteson 2008 [229]/ Khan 2021 [227]	USA	Age, breast density	Annual age-density targeted DM screening: Dense breasted, >40 yrs: DM Not dense breasted: 40-50 yrs: DM >50 yrs: FBM	Annual FBM: >40 yrs	Annual age-density targeted DM cost-effective compared to annual FBM (ICER: \$84,500/QALY gained). Comparison with no screening not given.
Schousboe 2011 [33]/ Khan 2021 [227]	USA	Age, breast density	All strategies were applied to each risk group: Annual screening Biennial screening 3-4 yearly screening	No screening	The following strategies are cost-effective at WTP threshold of <\$100,000/QALY gained for the different risk groups: <b>Low risk</b> (age 40-49: BIRDADS I-II): <b>no screening</b> <b>Low risk</b> (age 50-79: BIRDADS I): <b>3-4 yearly</b> <b>High risk</b> (age 40-49: BIRDADS III-IV): <b>biennial</b> <b>High risk</b> (age 50-79: BIRDADS II-III-IV): <b>biennial</b>
		Age, breast density, familial risk, previous biopsy			
Stout 2014 [230]/ Khan 2021 [227]	USA	Age, breast density	1. Biennial DM for BIRADS I-II & annual DM for 40-74 yrs + BIRDADS III-IV 2. Biennial DM for 50-74 yrs	1. No screening 2. Age-based screening	Different models used <sup>7</sup> : 1. Model E: ICER \$39,474 Model W: ICER \$36,086 Model D: ICER \$50,000 Model G-E: ICER \$46,957 Model M: ICER \$99,231 2. Model E: ICER \$73,000 Model W: ICER \$59,300 Model D: ICER \$168,000 Model G-E: ICER \$181,700 Model M: \$264,700

<sup>7</sup> Model W (University of Wisconsin and Harvard Medical School), Model E (Erasmus University Medical Center), Model G-E (Georgetown University Medical Center and Albert Einstein College of Medicine), Model D (Dana-Farber Cancer Institute), Model M (MD Anderson Cancer Center).

Study Year Reference/ included in review Reference	Country	Risk factors	Screening strategies evaluated for risk groups	Control screening strategy	Main health economic results
Vilapriño 2014 [31]/ Khan 2021 [227]	Spain	Age, breast density, familial risk, previous biopsy	2,624 strategies: combining age of start (40, 45 and 50 yrs), stop age (69 and 74 yrs) and frequency of screening (no, annual, biennial, triennial and quinquennial)	Biennial aged based screening	The following strategies are cost-effective at ICER of €54,216/QALY gained: <b>Low risk</b> (BIRADS I and 1 RF+ve or BIRADS II and no RF+ve): <b>quinquennial</b> for age 50-69 yrs <b>Medium low-risk</b> (BIRADS I and 2RF+ve or BIRADS II and 1 RF+ve or BIRADS III or IV) and <b>medium-high risk</b> (BIRADS II and 2 RF+ve or BIRADS III or IV and 1 RF+ve): <b>quinquennial</b> for age 45-74 yrs <b>High-risk</b> (BIRADS III or IV and 2 RF+ve): <b>annual</b> for age 40-74 yrs
Trentham-Dietz 2016 [32]/ Khan 2021 [227]	USA	Breast density, familial risk, history of previous benign/proliferative disease, reproductive factors, lifestyle factors, polygenic risk score/SNPs	16 risk subgroups (combination of breast density and four risk categories) were offered annual, biennial and triennial screening	No screening	The following strategies are cost-effective at WTP threshold of <\$100,000/QALY gained: <b>Low-risk</b> (relative risk 1.0 or 1.3 and BIRADS I and II): <b>triennial</b> for age 50-74 yrs <b>Medium-risk</b> (relative risk 1.3-2.0 and most density subgroups I-II-III-IV): <b>biennial</b> for age 59-74 yrs <b>High-risk</b> (relative risk 4.0 regardless of breast density): <b>annual</b> for age 50-74 yrs
Gray 2017 [231]/ Khan 2021 [227]	UK	Age, race, breast density, familial risk, history of previous disease, reproductive factors, lifestyle factors	1. Risk-based screening Low-risk: triennial DM age 50-70 Medium-risk: biennial DM age 50-70 High-risk: annual DM age 50-70 2. High-risk and dense breast women: annual DM age 50-70 and MRI. 3. All women age 50-70 yrs: triennial age-based screening 4. Dense breast women: triennial DM and supplemental ultrasound	No screening Age-based screening	The following strategies are cost-effective at WTP threshold of <£30,000/QALY gained: Risk-based screening compared to no screening: Risk strategy 1 (individual risk <3.5% , 3.5-8% and >8%): ICER £22,413/QALY gained Risk strategy 2 (population risk quantile <3.5% , 3.5-8% and >8%): £23,435/QALY gained  Risk-based compared to age-based screening: Risk 1: £16,689/QALY gained Risk 2: £23,924/QALY gained  Addition of MRI to screen high-risk dense breast women is not cost-effective compared to no and age-based screening: High-risk and dense breast strategy compared to no screening: £30,532/QALY gained High-risk and dense breast risk strategy compared to age-based screening: £75,254/QALY gained
Sun 2018 [232]/ Khan 2021 [227]	China	Age, familial risk, reproductive factors, oral contraceptive, exposure to ionising radiations, Jewish inheritanced	Risk-based screening strategies offering US and DM (age 45-69 years): 1. Low-risk: no; high-risk: annual US age 40-44; annual US and DM age 45-69. 2. Low-risk: no; high-risk: triennial US age 40-44; triennial US and DM age 45-69.	No screening	The following strategies are cost-effective at WTP threshold of US \$23050/QALY gained: Strategy 1: \$8,253/QALY gained Strategy 2: \$6,671/QALY gained Strategy 3: \$6,971/QALY gained

Study Year Reference/ included in review Reference	Country	Risk factors	Screening strategies evaluated for risk groups	Control screening strategy	Main health economic results
Sun 2018 [232]/ Khan 2021 [227] (continuation)			3. Low-risk: no; high-risk: Five yearly US age 40-44; 5 yearly US and DM age 45-69. Risk-based screening strategies offering only DM (age 45-69 years): 1. Low-risk: no; high-risk: annual US age 40-44; annual DM age 45-69. 2. Low-risk: no; high-risk: annual US age 40-44; triennial DM age 45-69.3.		Risk strategies offering DM only yield less QALYs compared to the strategies offering both DM and US.
Pashayan 2018 [233]/ Khan 2021 [227]	UK	Age, breast density, familial risk, history of previous benign disease, reproductive factors, lifestyle factors, oral contraceptive, polygenic risk score/ SNPs	1. No screening for <10 <sup>th</sup> percentile risk & triennial screening for >10 <sup>th</sup> percentile risk 2. No screening for <25 <sup>th</sup> percentile risk & triennial screening for >25 <sup>th</sup> percentile risk 3. No screening for <32 <sup>nd</sup> percentile risk & triennial screening for >32 <sup>nd</sup> percentile risk 4. No screening for <62 <sup>nd</sup> percentile risk & triennial screening for >62 <sup>nd</sup> percentile risk 5. No screening for <70 <sup>th</sup> percentile risk & triennial screening for >70 <sup>th</sup> percentile risk	No screening & age-based screening	All strategies are cost-effective in comparison to age-based and no screening at WTP threshold of £30,000/QALY gained.
Arnold 2019 [234]/ Khan 2021 [227]	Germany	Age, breast density, familial risk, previous biopsy	Five risk groups: Low-risk (1. RR<1.0, 2. RR<0.5, 3. RR<1.0, 4. RR<0.5, 5. RR<0.5): triennial screening Medium-risk (1. RR=1.0-2.0, 2. RR=0.5-1.0, 3. RR=1.0-1.5, 4. RR=0.5-1.5, 5. RR=0.5-2.0): biennial screening High-risk (1. RR>2.0, 2. RR>1.0, 3. RR>1.5, 4. RR>1.5, 5. RR>2.0): annual screening	No screening	Risk-based screening strategies are cost-effective compared to no screening: 1. ICER: €9,180/QALY gained 2. ICER €14,498/QALY gained 3. ICER €9,998.7/QALY gained 4. ICER €10,356/QALY gained 5. ICER €11,147/QALY gained  Germany has no established WTP threshold. However, in comparison to age-based screening, authors reported that risk-based screening strategy 1 is economically efficient alternative at WTP threshold of €36,000/QALY gained.
Sankatsing 2020 [235]/ Khan 2021 [227]	Netherla nds	Common factors but without breast density and BRCA mutations	Low-risk: 101 strategies combining starting age (50 and 60 yrs), stop age (64–74), and biennial and triennial screening intervals. High-risk: 182 strategies combining starting age (40 and 50 yrs), stop age (74 and 84 yrs), and annual and biennial screening intervals.	No screening	The following strategies are cost-effective: Low-risk (RR=0.75): triennial screening for age 50-71 yrs: ICER=€7,840/LYG Average-risk (RR=1): biennial screening for age 48-72 yrs (current age-based program): ICER = €8,883/LYG High-risk (RR=1.8): biennial screening for age 40-74 yrs: ICER = €6,062/LYG

Abkürzungen: DM=digital mammography, FBM=film-based mammography, ICER=incremental cost-effectiveness threshold, LYG=life-years gained, QALY=quality-adjusted life years, RR=relative risk, SNP=single-nucleotide polymorphism, UK=United Kingdom, US=ultrasound, USA=United States of America, WTP=willingness-to-pay, yrs=years

## Suchstrategien

### Systematische Suche zu Forschungsfrage 1 & 3

#### Ovid MEDLINE

Database: Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to March 15, 2022>, Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <2018 to March 15, 2022>	
Search date: 16.03.2022	
ID	Search
1	exp Breast Neoplasms/(378317)
2	(breast* adj2 (cancer* or carcinoma* or tumor?* or neoplasm* or malign* or metastas*)).mp. (535317)
3	1 or 2 (535523)
4	exp Mass Screening/(160714)
5	screening*.mp. (907086)
6	exp Mammography/(36172)
7	mammograph*.mp. (49803)
8	4 or 5 or 6 or 7 (946354)
9	3 and 8 (66871)
10	((cancer* or carcinoma* or tumor?* or neoplasm* or malign* or metastas*) adj4 risk*).mp. (252692)
11	9 and 10 (10029)
12	(risk* adj3 (predict* or forecast* or estimat* or model*)).mp. (189244)
13	*Models, Theoretical/(72049)
14	(predict* or forecast* or estimat*).mp. (4124989)
15	13 and 14 (26655)
16	12 or 15 (214583)
17	11 and 16 (1485)
18	limit 17 to (english or german) (1466)
19	limit 17 to yr=„2012 - 2022“ (1089)
20	remove duplicates from 19 (695)
21	limit 20 to (comment or editorial or letter) (6)
22	20 not 21 (689)

#### Cochrane Suchstrategie

Search Name: Brustkrebsscreening Vorhersagemodelle	
Last saved: 17/03/2022 16:37:01	
Comment: ISF 170322	
ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees
#2	(breast* NEAR (cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR malign* OR metastas*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	#1 OR #2
#4	MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees
#5	(screening*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	MeSH descriptor: [Mammography] explode all trees
#7	(mammograph*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7

#9	#3 AND #8
#10	((cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR malign* OR metastas*) NEAR risk*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#11	#9 AND #10
#12	(risk* NEAR (predict* OR forecast* OR estimat* OR model*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#13	MeSH descriptor: [Models, Theoretical] explode all trees
#14	(predict* OR forecast* OR estimat*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#15	#13 AND #14
#16	#12 OR #15
#17	#11 AND #16 with Cochrane Library publication date Between Jan 2012 and Mar 2022
#18	#11 AND #16 with Publication Year from 2012 to 2022, in Trials
#19	#17 OR #18
#20	(conference abstract):pt (Word variations have been searched)
#21	(abstract):so (Word variations have been searched)
#22	(clinicaltrials OR trialsearch OR ANZCTR OR ensaiosclinicos OR Actrn OR chicttr OR cris OR ctri OR registroclinico OR clinicaltrialsregister OR DRKS OR IRCT OR Isrctn OR rctportal OR JapicCTI OR JMACCT OR jrct OR JPRN OR Nct OR UMIN OR trialregister OR PACTR OR R.B.R.OR REPEC OR SLCTR OR Tcr):so (Word variations have been searched)
#23	#20 OR #21 OR #22
#24	#19 NOT #23
Total hits: 58	

### CRD Suchstrategie

Search Name: Brustkrebscreening_Vorhersagemodelle	
Search date: 17.03.2022	
ID	Search
1	MeSH DESCRIPTOR Breast Neoplasms EXPLODE ALL TREES
2	(breast* NEAR (cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR malign* OR metastas*))
3	#1 OR #2
4	MeSH DESCRIPTOR Mass Screening EXPLODE ALL TREES
5	(screening*)
6	MeSH DESCRIPTOR Mammography EXPLODE ALL TREES
7	(mammograph*)
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7
9	#3 AND #8
10	((cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR malign* OR metastas*) NEAR risk*)
11	#9 AND #10
12	(risk* NEAR (predict* OR forecast* OR estimat* OR model*))
13	MeSH DESCRIPTOR Models, Theoretical EXPLODE ALL TREES
14	(predict* OR forecast* OR estimat*)
15	#13 AND #14
16	#12 OR #15
17	#11 AND #16
18	(#17) FROM 2012 TO 2022
Total hits: 4	



## HTA-INAHTA Suchstrategie

Date of search: 17.03.2022	
ID	Search step #, Search query, "Hits", "Searched At"
21	((English)[Language] OR (German)[Language]) AND ((* FROM 2012 TO 2022) AND (((predict* OR forecast* OR estimat*) AND („Models Theoretical“[mhe]) OR ((risk*) AND (predict* OR forecast* OR estimat* OR model*))) AND (((cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR malig* OR metasta*) AND (risk*)) AND (((mammograph*) OR („Mammography“[mhe]) OR (screening*) OR („Mass Screening“[mhe])) AND (((breast*) AND (cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR malig* OR metasta*)) OR („Breast Neoplasms“[mhe])))), „7“, „2022-03-17T16:28:16.000000Z“
20	(English)[Language] OR (German)[Language], „15218“, „2022-03-17T16:28:02.000000Z“
19	(* FROM 2012 TO 2022) AND (((predict* OR forecast* OR estimat*) AND („Models Theoretical“[mhe]) OR ((risk*) AND (predict* OR forecast* OR estimat* OR model*))) AND (((cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR malig* OR metasta*) AND (risk*)) AND (((mammograph*) OR („Mammography“[mhe]) OR (screening*) OR („Mass Screening“[mhe])) AND (((breast*) AND (cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR malig* OR metasta*)) OR („Breast Neoplasms“[mhe])))), „11“, „2022-03-17T16:26:34.000000Z“
18	* FROM 2012 TO 2022, „7683“, „2022-03-17T16:26:00.000000Z“
17	((predict* OR forecast* OR estimat*) AND („Models Theoretical“[mhe]) OR ((risk*) AND (predict* OR forecast* OR estimat* OR model*)) AND (((cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR malig* OR metasta*) AND (risk*)) AND (((mammograph*) OR („Mammography“[mhe]) OR (screening*) OR („Mass Screening“[mhe])) AND (((breast*) AND (cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR malig* OR metasta*)) OR („Breast Neoplasms“[mhe])))), „25“, „2022-03-17T16:24:53.000000Z“
16	((predict* OR forecast* OR estimat*) AND („Models Theoretical“[mhe]) OR ((risk*) AND (predict* OR forecast* OR estimat* OR model*)), „937“, „2022-03-17T16:24:27.000000Z“
15	(predict* OR forecast* OR estimat*) AND („Models Theoretical“[mhe]), „20“, „2022-03-17T16:24:14.000000Z“
14	predict* OR forecast* OR estimat*, „1824“, „2022-03-17T16:24:06.000000Z“
13	„Models Theoretical“[mhe], „126“, „2022-03-17T16:21:50.000000Z“
12	(risk*) AND (predict* OR forecast* OR estimat* OR model*), „926“, „2022-03-17T16:20:31.000000Z“
11	((cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR malig* OR metasta*) AND (risk*)) AND (((mammograph*) OR („Mammography“[mhe]) OR (screening*) OR („Mass Screening“[mhe])) AND (((breast*) AND (cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR malig* OR metasta*)) OR („Breast Neoplasms“[mhe]))), „74“, „2022-03-17T16:19:59.000000Z“
10	(cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR malig* OR metasta*) AND (risk*), „700“, „2022-03-17T16:19:48.000000Z“
9	((mammograph*) OR („Mammography“[mhe]) OR (screening*) OR („Mass Screening“[mhe])) AND (((breast*) AND (cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR malig* OR metasta*)) OR („Breast Neoplasms“[mhe])), „191“, „2022-03-17T16:19:10.000000Z“
8	(mammograph*) OR („Mammography“[mhe]) OR (screening*) OR („Mass Screening“[mhe]), „1387“, „2022-03-17T16:18:51.000000Z“
7	mammograph*, „139“, „2022-03-17T16:18:34.000000Z“
6	„Mammography“[mhe], „113“, „2022-03-17T16:18:17.000000Z“
5	screening*, „1256“, „2022-03-17T16:17:53.000000Z“
4	„Mass Screening“[mhe], „768“, „2022-03-17T16:17:31.000000Z“
3	((breast*) AND (cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR malig* OR metasta*)) OR („Breast Neoplasms“[mhe]), „763“, „2022-03-17T16:16:48.000000Z“
2	(breast*) AND (cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR malig* OR metasta*), „706“, „2022-03-17T16:16:36.000000Z“
1	„Breast Neoplasms“[mhe], „545“, „2022-03-17T16:14:59.000000Z“
Total hits: 7	

## Embase

Search date: 16 Mar 2022		
No.	Query Results	Results
#23.	#21 NOT #22	421
#22.	#21 AND ('Conference Abstract'/it OR 'Editorial'/it OR 'Letter'/it OR 'Note'/it)	194
#21.	#20 AND ([8]/lim OR [german]/lim) AND [2012-2022]/py	615
#20.	#19 AND ([8]/lim OR [german]/lim)	813
#19.	#17 OR #18	816
#18.	('risk* prediction model*' NEAR/2 ('breast* cancer*' OR 'breast* carcinoma*' OR 'breast* tumo*r*' OR 'breast* neoplasm*' OR 'breast* malig*' OR 'breast* metasta*')):ti,ab	141
#17.	#11 AND #16	747
#16.	#12 OR #13 OR #14 OR #15	74,224
#15.	(risk* NEAR/1 (predict* OR forecast* OR estimat* OR model*)):ti,ab	74,104
#14.	'prediction model'/exp	123
#13.	'risk prediction model'/exp	56
#12.	'risk prediction'/exp	28
#11.	#9 AND #10	5,928
#10.	((cancer* OR carcinoma* OR tumo*r* OR neoplasm* OR malig* OR metasta*) NEAR/1 risk*):ti,ab	84,199
#9.	#3 AND #8	84,997
#8.	#4 OR #5 OR #6 OR #7	1,249,415
#7.	mammograph*:ti,ab	40,551
#6.	'mammography'/exp	62,836
#5.	screening*:ti,ab	848,123
#4.	'screening'/exp	758,789
#3.	#1 OR #2	630,359
#2.	(breast* NEAR/1 (cancer* OR carcinoma* OR tumo*r* OR neoplasm* OR malig* OR metasta*)):ti,ab	485,046
#1.	'breast cancer'/exp	526,598

## Systematische Suche zu Forschungsfrage 2

## Ovid MEDLINE

Database: Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to March 08, 2022>, Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <2018 to March 08, 2022>	
Search date: 09.03.2022	
ID	Search
1	exp Breast Neoplasms/(377171)
2	exp Mass Screening/(160384)
3	1 and 2 (12149)
4	(breast adj3 screening*).mp. (15725)
5	exp Mammography/(36068)
6	mammograph*.mp. (49724)
7	3 or 4 or 5 or 6 (57878)
8	exp Risk Assessment/(368835)
9	(risk* adj4 (assess* or evaluat* or anal#s* or anal#z* or approach*)):ti,ab. (405331)
10	8 or 9 (693534)
11	7 and 10 (3316)
12	limit 11 to randomized controlled trial (93)

13	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomized.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or trial.ab.) not (exp animals/not humans.sh.) (1869662)
14	11 and 13 (357)
15	limit 11 to (meta analysis or „systematic review“) (131)
16	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or „research synthesis“ or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*)).ti.ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not „psycinfo database“) or pubmed or scopus or „sociological abstracts“ or „web of science“).ab. or („cochrane database of systematic reviews“ or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti.ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/or Meta-Analysis.pt. (859432)
17	11 and 16 (254)
18	12 or 14 or 15 or 17 (547)
19	limit 18 to (english or german) (537)
20	remove duplicates from 19 (445)
21	limit 20 to (comment or editorial or letter) (3)
22	20 not 21 (442)

## Cochrane Suchstrategie

Search Name: Brustkrebs-Screening Risiko Assessment	
Last saved: 09/03/2022 17:52:52	
Comment: ISF 090322	
ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees
#3	#1 AND #2
#4	breast NEAR/2 screening* (Word variations have been searched)
#5	MeSH descriptor: [Mammography] explode all trees
#6	(mammograph*) (Word variations have been searched)
#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6 (Word variations have been searched)
#8	MeSH descriptor: [Risk Assessment] explode all trees
#9	(risk* NEAR (assess* OR evaluat* or anal*s* or anal*z*)) (Word variations have been searched)
#10	#8 OR #9 (Word variations have been searched)
#11	#7 AND #10 in Cochrane Reviews, Trials
#12	(conference abstract):pt
#13	(abstract):so
#14	(clinicaltrials OR trialsearch OR ANZCTR OR ensaiosclnicos OR Actrn OR chicttr OR cris OR ctri OR registroclinico OR clinicaltrialsregister OR DRKS OR IRCT OR Isrctn OR rctportal OR JapicCTI OR JMACCT OR jrct OR JPRN OR Nct OR UMIN OR trialregister OR PACTR OR R.B.R.OR REPEC OR SLCTR OR Tcr):so
#15	#12 OR #13 OR #14
#16	#11 NOT #15
Total hits: 290	

CRD Suchstrategie

Search Name: Brustkrebs-Screening Risiko Assessment 100322	
Search date: 10.03.2022	
ID	Search
11	#7 AND #10
10	#8 OR #9
9	(risk* NEAR (assess* OR evaluat* OR anal*s* OR anal*z*))
8	MeSH DESCRIPTOR Risk Assessment EXPLODE ALL TREES
7	#3 OR #4 OR #5 OR #6
6	(mammograph*)
5	MeSH DESCRIPTOR Mammography EXPLODE ALL TREES
4	(breast NEAR screening*)
3	#1 AND #2
2	MeSH DESCRIPTOR Mass Screening EXPLODE ALL TREES
1	MeSH DESCRIPTOR Breast Neoplasms EXPLODE ALL TREES
Total hits: 56	

Embase

Search date: 9 Mar 2022		
No.	Query Results	Results
#55.	#53 NOT #54	319
#54.	#53 AND ('Conference Abstract'/it OR 'Editorial'/it)	150
#53.	#52 AND ([8]/lim OR [german]/lim)	469
#52	#12 OR #48 OR #49 OR #51	479
#51.	#11 AND #50	128
#50.	('meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR ((meta NEAR/3 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR review*:ti OR overview*:ti OR ((synthes* NEAR/3 (literature* OR research* OR studies OR data)):ab,ti) OR (pooled AND analys*:ab,ti) OR (((data NEAR/2 pool*):ab,ti) AND studies:ab,ti) OR medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR bids:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR ovid:ab,ti OR (((hand OR manual OR database* OR computer*) NEAR/2 search*):ab,ti) OR ((electronic NEAR/2 (database* OR 'data base' OR 'data bases')):ab,ti) OR bibliograph*:ab OR 'relevant journals':ab OR (((review* OR overview*) NEAR/10 (systematic* OR methodologic* OR quantitativ* OR research* OR literature* OR studies OR trial* OR effective*)):ab) NOT (((retrospective* OR record* OR case* OR patient*) NEAR/2 review*):ab,ti) OR (((patient* OR review*) NEAR/2 chart*):ab,ti) OR rat:ab,ti OR rats:ab,ti OR mice:ab,ti OR hamster:ab,ti OR hamsters:ab,ti OR animal:ab,ti OR animals:ab,ti OR dog:ab,ti OR dogs:ab,ti OR cat:ab,ti OR cats:ab,ti OR bovine:ab,ti OR sheep:ab,ti) NOT ('editorial'/exp OR 'erratum'/de OR 'letter'/exp) NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) AND 'human'/exp))	1,434,522
#49.	#11 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	49
#48.	#11 AND #47	364
#47.	#32 NOT #46	5,084,590
#46.	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	3,926,399
#45.	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,405,550
#44.	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pig:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1,143,781
#43.	(databases NEAR/5 searched):ab	52,631
#42.	'update review':ab	120
#41.	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	40,632
#40.	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	959,077

#39.	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,531
#38.	'random field*':ti,ab,tt	2,622
#37.	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	17,639
#36.	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	202,231
#35.	'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	19,458
#34.	'cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	322,688
#33.	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	2,811
#32.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	5,734,158
#31.	trial:ti,tt	358,926
#30.	'human experiment'/de	570,344
#29.	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	266,571
#28.	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	409,956
#27.	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	440,944
#26.	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	410,950
#25.	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	115,292
#24.	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	29,043
#23.	'double blind procedure'/de	193,539
#22.	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	256,040
#21.	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	94,930
#20.	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,457,051
#19.	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	582,248
#18.	placebo:ti,ab,tt	338,367
#17.	'intermethod comparison'/de	282,727
#16.	'randomization'/de	93,305
#15.	random*:ti,ab,tt	1,762,780
#14.	'controlled clinical trial'/de	436,411
#13.	'randomized controlled trial'/de	701,155
#12.	#7 AND #10 AND [randomized controlled trial]/lim	40
#11.	#7 AND #10	1,425
#10.	#8 AND #9	142,583
#9.	(risk* NEAR/3 (assess* OR evaluat* OR anal*s* OR anal*z*)):ti,ab	335,304
#8.	'risk assessment'/exp	656,792
#7.	#3 OR #4 OR #5 OR #6	94,959
#6.	mammograph*	63,913
#5.	'mammography'/exp	62,784
#4.	breast NEAR/3 screening*	17,048
#3.	#1 AND #2	38,014
#2.	'screening'/	758,149
#1.	'breast cancer'/exp	526,118

## HTA-INAHTA Suchstrategie

Date of search: 10.03.2022	
ID	Search step #, Search query, "Hits", "Searched At"
12	(((((risk*) AND (assess* OR evaluat* OR analis* OR analiz* OR analys* OR analyz*)) OR („Risk Assessment“[mhe]) AND ((mammograph*) OR („Mammography“[mhe]) OR ((breast) AND (screening*)) OR ((„Mass Screening“[mhe]) AND („Breast Neoplasms“[mhe]))) AND (English OR German)[Language],“44“,“2022-03-10T16:32:15.000000Z“
11	(((((risk*) AND (assess* OR evaluat* OR analis* OR analiz* OR analys* OR analyz*)) OR („Risk Assessment“[mhe]) AND ((mammograph*) OR („Mammography“[mhe]) OR ((breast) AND (screening*)) OR ((„Mass Screening“[mhe]) AND („Breast Neoplasms“[mhe])))“58“,“2022-03-10T16:29:54.000000Z“
10	(((((risk*) AND (assess* OR evaluat* OR analis* OR analiz* OR analys* OR analyz*)) OR („Risk Assessment“[mhe]),“2335“,“2022-03-10T16:29:32.000000Z“
9	(risk*) AND (assess* OR evaluat* OR analis* OR analiz* OR analys* OR analyz*),“2288“,“2022-03-10T16:29:19.000000Z“
8	„Risk Assessment“[mhe],“129“,“2022-03-10T16:28:04.000000Z“
7	(mammograph*) OR („Mammography“[mhe]) OR ((breast) AND (screening*)) OR ((„Mass Screening“[mhe]) AND („Breast Neoplasms“[mhe]),“203“,“2022-03-10T16:27:20.000000Z“
6	mammograph*,“139“,“2022-03-10T16:27:03.000000Z“
5	„Mammography“[mhe],“113“,“2022-03-10T16:26:46.000000Z“
4	(breast) AND (screening*),“137“,“2022-03-10T16:26:14.000000Z“
3	(„Mass Screening“[mhe]) AND („Breast Neoplasms“[mhe]),“71“,“2022-03-10T16:19:40.000000Z“
2	„Mass Screening“[mhe],“766“,“2022-03-10T16:19:20.000000Z“
1	„Breast Neoplasms“[mhe],“544“,“2022-03-10T16:18:45.000000Z“
Total hits: 44	

## Register-Suche nach derzeit laufenden klinischen Studien (RCTs)

Suchdatum: 23.03.2022

ClinicalTrials.gov

Advanced Search Modus:

risk AND (assessment OR assessing OR evaluation OR evaluating OR prediction OR predictive OR estimate OR model) AND AREA[StudyType] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] „Interventional“ AND AREA[InterventionSearch] (Breast Cancer Screening OR Mammography) AND AREA[Gender] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] NOT „Male“

99 Studien identifiziert

WHO-ICTRP:

Advanced Search Modus:

risk\* OR predict\* OR model\* in the Title

Breast Cancer OR Breast Neoplasm OR Breast Carcinoma OR Mammary in the Condition

Screening OR Mammography in the Intervention

48 (35 weitere) Studien identifiziert

EU Clinical Trials (EUdraCT):

Basic Search Modus:

„Breast Cancer Screening“ AND (risk\* OR predict\* OR model\*)

0 Studien identifiziert





**HTA Austria**  
Austrian Institute for  
Health Technology Assessment  
GmbH