

# Stratifizierung des Brustkrebsrisikos hinsichtlich der Einflüsse von Alter und mammografischer Dichte

## Stratification of Breast Cancer Risk in Terms of the Influence of Age and Mammographic density

### Autoren

Stefanie Weigel<sup>1</sup>, Walter Heindel<sup>1</sup>, Caroline Dietz<sup>2</sup>, Ulrike Meyer-Johann<sup>3</sup>, Axel Graewingholt<sup>4</sup>, Hans Werner Hense<sup>5</sup>

### Institute

- 1 Institute of Clinical Radiology and Reference Center for Mammography Münster, University and University Hospital Münster, Germany
- 2 Screening Unit, Leverkusen, Germany
- 3 Screening Unit, Bielefeld, Germany
- 4 Screening Unit, Paderborn, Germany
- 5 Institute of Epidemiology and Social Medicine, University of Münster, Germany

### Key words

breast cancer screening, digital mammography, breast density, age, interval cancer, population surveillance

eingereicht 10.03.2019

akzeptiert 22.12.2019

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1100-0016>

Online-Publikation: 27.2.2020

Fortschr Röntgenstr 2020; 192: 678–685

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 1438-9029

### Korrespondenzadresse

Prof. Stefanie Weigel

Institut für Klinische Radiologie, Universität und Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster, Germany

Tel.: ++49/251/8345650

Fax: ++49/251/8345660

weigels@uni-muenster.de

### ZUSAMMENFASSUNG

**Ziel** Analyse des Einflusses der singulären Risikofaktoren Lebensalter und Brustdichte auf die 2-Jahres-Inzidenz des Mammakarzinoms unter Teilnehmerinnen am deutschen Mammografie-Screening-Programm.

**Material und Methode** Die multizentrische Studie umfasst 111 456 digitale mammografische Folgerunden-Untersuchungen aus 4 Screening-Einheiten mit prospektiver visueller Kategorisierung der Brustdichte. Basierend auf der Detektion im Screening und im 2-Jahres-Intervall nach negativer Scree-

ning-Teilnahme (Intervallkarzinome) wurden 2-Jahres-Brustkrebsinzidenzen (2-JBI) (‰) in den 5-Jahres-Altersgruppen (5-JAG) der Zielgruppe 50–69 Jahre und in den Dichtekategorien ACR 1–4 berechnet. Multivariate statistische Auswertungen erfolgten mit logistischen Regressionsmodellen.

**Ergebnisse** Mit steigender 5-JAG stieg die 2-JBI von 5,0‰, 6,7‰ und 8,5‰ auf 9,7‰ und unterschied sich unter den 55–59-, 60–64- und 65–69-jährigen Frauen signifikant von der jüngsten Referenzgruppe 50–54 Jahre (Odds-Ratio (OR): 1,34, 1,68 bzw. 1,93;  $p < 0,0001$ ). Mit Anstieg der ACR-Kategorien 1–4 nahm die 2 JBI von 2,6‰, auf 5,8‰, 9,6‰ und 9,7‰ zu. Die 2-JBI unterschied sich in ACR 2, 3 und 4 signifikant von der Referenzgruppe ACR 1 (OR: 2,17, 3,65 bzw. 3,76;  $p < 0,0001$ ). Nur innerhalb der beiden Hauptgruppen ACR 2 (Häufigkeit 44,3 %) und ACR 3 (44,7 %) zeigte sich ein signifikanter Anstieg der 2-JBI über die 5-JAG (ACR 2: 3,7‰–8,9‰; ACR 3: 5,8‰–11,7‰;  $p < 0,001$ ). 2-JBI lagen über dem Median von 7,5‰ bei Frauen mit ACR 2 und Alter 65–69 Jahre sowie bei ACR 3 und ACR 4 im Alter 55–69 Jahre. 2-JBI unter dem Median hatten Frauen zwischen 50–54 Jahren, unabhängig von der Brustdichte, sowie Frauen der Kategorie ACR 1 in allen Altersgruppen.

**Schlussfolgerung** Innerhalb der Hauptkategorien ACR 2 und ACR 3 (fast 90 % der Teilnehmerinnen) steigen die Inzidenzen mit zunehmendem Alter bis zu einer Verdopplung. Eine konsistent niedrige Inzidenz findet sich unabhängig von der Brustdichte bei jungem Screening-Alter und bei Frauen mit geringster Brustdichte.

### Kernaussagen:

- Das Brustkrebsrisiko wird in den Dichtekategorien durch das Alter modifiziert.
- Ein geringes Risiko haben Frauen der Altersgruppe 50–54 Jahre jeglicher Brustdichte.
- Ein geringes Risiko haben Frauen der Dichtekategorie ACR 1 jeglicher Altersgruppe.

### Zitierweise

- Weigel S, Heindel W, Dietz C et al. Stratification of Breast Cancer Risk in Terms of the Influence of Age and Mammographic density. Fortschr Röntgenstr 2020; 192: 678–685

## ABSTRACT

**Purpose** Analysis of the influence of the singular risk factors age and breast density on the 2-year incidence of breast cancer among participants in the German mammography screening program.

**Materials and Methods** The multicenter study includes 111 456 subsequent round digital mammographic screening examinations from four screening units with prospective visual categorization of breast density. Based on detection in screening and during the 2-year interval after negative screening participation (interval cancers), 2-year breast cancer incidences (2 YBCI) (‰) were calculated in the 5-year age groups (5 YAG) of the target group 50–69 years and in the BI-RADS density categories ACR 1–4. Multivariate statistical evaluations were carried out using logistic regression models.

**Results** With an increase in the 5 YAG, the 2 YBCI increased by 5.0 ‰, 6.7 ‰, 8.5 ‰ to 9.7 ‰, and was significantly different among 55–59, 60–64 and 65–69-year-old women compared to the youngest reference group 50–54 years (odds ratio (OR): 1.34; 1.68; and 1.93; p-value < 0.0001). With an

increase in density categories 1–4, the 2 YBCI increased from 2.6 ‰, to 5.8 ‰, 9.6 ‰, and 9.7 ‰. The 2 YBCI differed significantly in breast density categories 2, 3, 4 from reference group 1 (OR: 2.17; 3.65; and 3.76; p-value < 0.0001). Only within the two main breast density groups 2 (frequency 44.3 %) and 3 (44.7 %), a significant increase in the 2 YBCI was observed across the 5 YAG (category 2: 3.7–8.9 ‰; category 3: 5.8–11.7 ‰; p-value < 0.001 each). The 2 YBCI was above the median of 7.5 ‰ in women with breast density category 2 and aged 65–69 years, as well as in women with breast density categories 3 and 4 aged 55–69 years. A 2 YBCI below the median was seen in women between 50–54 years regardless of breast density, as well as women in category 1 in all age groups.

**Conclusion** Within the main breast density categories 2 and 3 (almost 90 % of participants), incidences increase with age to double. A consistently low incidence is found regardless of breast density at a young screening age and in women with the lowest breast density.

## Einteilung

Brustkrebs ist die häufigste letale Krebserkrankung unter Frauen [1]. Bevölkerungsbezogene Mammografie-Screening-Programme wurden implementiert, um durch systematische bildgebende Untersuchungen den Diagnosezeitpunkt einer Brustkrebserkrankung vorzuverlegen und durch eine früher einsetzende Therapie zu einer Verringerung der Sterblichkeit beizutragen [2]. Für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren, die am Mammografie-Screening teilnehmen, wird eine Reduktion der Brustkrebsmortalität zwischen 20 und 40 % angenommen [3].

Etablierte Risikofaktoren für Brustkrebs umfassen das Alter, präkanzeröse Vorläuferläsionen, genetische Prädispositionen, eine positive Eigen- und Familienanamnese, Hormontherapien, ionisierende Strahlung, Alkoholkonsum und Übergewicht postmenopausal [3]. Während bei genetischer Disposition für ein Mammakarzinom eine strukturierte intensivierete Früherkennung erfolgt [4], basiert die Rechtfertigung für eine Früherkennungsuntersuchung im Rahmen populationsbezogener Mammografie-Screening-Programme auf dem Risikofaktor Lebensalter. Nationale Statistiken zeigen, dass das Alter einen relevanten Risikofaktor für Brustkrebs darstellt. So muss im Alter von 35 Jahren 1 von 110 Frauen damit rechnen, innerhalb der nächsten 10 Jahre zu erkranken. Mit 65 Jahren ist das Risiko am höchsten: 1 von 27 Frauen wird bis zum Alter von 75 betroffen sein [5].

Studien haben weiterhin gezeigt, dass eine erhöhte Brustdichte ebenfalls ein starker unabhängiger Biomarker für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko ist [6–9]. Die Brustdichte ist aus der Mammografie ableitbar und bezieht sich auf die Kategorisierung des Verhältnisses von röntgendichtem Epithel bzw. Stroma und röntgentransparentem Fettgewebe. Ergänzend beeinflusst eine erhöhte Brustdichte die mammografische Diagnostik durch einen Maskierungseffekt [6, 7].

Wissenschaftliche Ansätze fokussieren auf die Entwicklung risikogepasster Früherkennungskonzepte für Frauen auch außerhalb von Hochrisikogruppen für Brustkrebs [10]. Das Wissen um die Kombination von Risikokonstellationen ist aktuell aber noch begrenzt. Ihre Erkennung setzt unter anderem die Berücksichtigung von Brustkrebsdiagnosen im Intervall zwischen den Screening-Untersuchungen voraus, die zwar aus bevölkerungsbezogenen Krebsregistern, einschließlich der tumorspezifischen Daten wie Staging, Grading etc. ermittelt werden können, jedoch liegen dort wiederum nicht Daten zu Bildgebungskriterien, wie z. B. die mammografische Dichteeinschätzung, vor.

Die vorliegende Studie verfolgt daher das Ziel, den gemeinsamen Einfluss der Faktoren Lebensalter und Brustdichte auf die Inzidenzunterschiede des Mammakarzinoms in einem 2-Jahres-Zeitraum unter Teilnehmerinnen am deutschen Mammografie-Screening-Programm zu analysieren.

## Material und Methode

### Screening-Ablauf und Datenerhebung

Das nationale Mammografie-Screening-Programm basiert auf den Europäischen Leitlinien [2]. Die Zielgruppe sind Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren, die Einladung aller anspruchsberechtigten Frauen erfolgt postalisch in 2-jährigen Abständen.

In die Studie wurden 111 456 von 111 470 digitalen Folgerunden-Untersuchungen eingeschlossen, die in 4 Screening-Einheiten zwischen Januar 2009 und Dezember 2010 erstellt wurden und die Kategorisierung nach ACR beinhalteten. Die unabhängige Doppelbefundung umfasste neben der Bewertung mammografischer Auffälligkeiten [11] die unabhängige visuelle Kategorisierung der Brustdichte gemäß dem American College of Radiology

Breast Imaging Reporting and Data System Version 4. Dieses beschreibt in Quartilen die prozentuale Zunahme von dichtem Gewebe pro Kategorie um je 25%: ACR 1 = lipomatös, ACR 2 = fibroglandulär, ACR 3 = heterogen dicht, ACR 4 = extrem dicht [12]. Für Studienzwecke wurde, falls die Dichtekategorisierung zu einer Untersuchung in der unabhängigen Doppelbefundung voneinander abwich, die höher kodierte ACR-Kategorie verwendet.

Alle Untersuchungen wurden mit digitaler Technik in 2 Ebenen (kranio-kaudal, medio-lateral-oblique) erstellt (Lorad Selenia, Hologic; MammoDiagnost, Philips; Mammomat 3000 Nova, Siemens AG; MicroDose Mammography, Sectra Medical Systems; Senographe DS, GE Healthcare; Senographe Essential, GE Healthcare).

Entsprechend dem definierten Screening-Ablauf folgte im Falle einer Erhebung einer mammografischen Auffälligkeit durch mindestens einen Befunder die Konsensuskonferenz mit Anwesenheit beider Befunder und des Programmverantwortlichen Arztes, um zu entscheiden, ob eine weiterführende Abklärungsdiagnostik indiziert ist. Die Abklärungsdiagnostik wurde entsprechend den Regularien durch den Programmverantwortlichen Arzt umgesetzt [11].

Die Screening-Dokumentation erfolgte in einer Screening-Software mit Schnittstelle zum Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen (LKR-NRW). Das LKR erhält elektronische Meldungen über alle Brustkrebs Erkrankungen, die innerhalb und außerhalb des Mammografie-Screenings erstmals festgestellt werden (Inzidenzmeldung). Brustkrebs Erkrankungen werden als invasive Mammakarzinome (ICD-10 C50) und als duktales Carcinoma in situ (DCIS; ICD-10 D05) erfasst, unterschieden werden im Screening entdeckte Fälle von Intervallkarzinomen. Das Intervall umfasst einen Zeitraum von 24 Monaten nach negativer Teilnahme am Mammografie-Screening-Programm. Die Studie inkludierte eine entsprechende Intervallkarzinomerhebung einschließlich Dezember 2012.

## Statistische Berechnungen

Brustkrebsinzidenzen wurden berechnet als die Summe der im Screening entdeckten Brustkrebsfälle und der im 2-Jahres-Intervall nach negativer Screening-Teilnahme entdeckten Intervallkarzinome, bezogen auf die Gesamtanzahl aller gescreenten Frauen.

Die Brustkrebsinzidenzen wurden in den 5-Jahres-Altersgruppen und in den Dichtekategorien ACR 1–4 pro 1000 Screening-Teilnehmerinnen berechnet.

Die Programmsensitivität (PS) ergab sich als Quotient aus der Anzahl Screening-detektierter Brustkrebsfälle und der Summe von Screening-detektierten Brustkrebsfällen plus Intervallkarzinomen.

Multivariate statistische Auswertungen erfolgten mit logistischen Regressionsmodellen, in denen die 4 Altersgruppen und die 4 ACR-Kategorien jeweils als binäre Dummy-Variablen definiert waren; zusätzlich erfolgte eine Adjustierung auf die 4 Screening-Einheiten. Die Ergebnisse der Regressionsmodelle werden als Odds-Ratio mit 95%-Konfidenzintervallen präsentiert. Außerdem wurde ein p-Wert ermittelt, der sich im Modell für eine Alters- bzw. ACR-Variable mit 4 Merkmalsstufen ergab. Die Auswertungen erfolgten mit der Software SAS für Windows 9.4.

## Ergebnisse

### Stratifizierung nach Alter

Die Gesamtgruppe von 111 456 Untersuchungen aller Altersgruppen wies eine 2-Jahres-Brustkrebsinzidenz von 7,5% auf. Die prozentualen Anteile der 5-Jahres-Altersgruppen unter den Screening-Teilnehmerinnen zeigten eine Spannbreite von 21–29%.

Mit steigender 5-Jahres-Altersgruppe betrugen die 2-Jahres-Brustkrebsinzidenzen 5,0%, 6,7%, 8,5% und 9,7%. Ältere Teilnehmerinnen wiesen eine signifikant höhere 2-Jahres-Inzidenz auf als die Referenzgruppe der 50–54-Jährigen (Odds-Ratio (OR): 1,34 (55–59 Jahre), 1,68 (60–64 Jahre), 1,93 (65–69 Jahre);  $p < 0,0001$ ) (► **Tab. 1**).

Die Gesamtgruppe wies eine Programmsensitivität von 77,7% auf, die Werte lagen niedriger bei Frauen unter 60 Jahren und höher bei Frauen ab 60 Jahren (► **Tab. 1**).

### Stratifizierung nach Brustdichtekategorien

Die Mittelwerte der visuellen Kategorisierungen der Dichte nach ACR im Zuge der Doppelbefundung lagen bei  $2,32 \pm 0,71$  bzw.  $2,31 \pm 0,71$ . Eine Diskrepanz mit Höhergruppierung zwischen der Erst- und Zweitbefundung lag bei 16,7% (18 622/111 456) der Untersuchungen vor. Von diesen Fällen mit verwendeter höherer Kategorie fielen 30,7% in die Kategorie ACR 2, 57,6% in die Kategorie ACR 3 und 11,7% in die Kategorie ACR 4.

In der Gesamtgruppe dominierten die ACR-Kategorien 2 und 3 mit einem Anteil von 44 bzw. 45%; ACR 1 und ACR 4 lagen seltener vor mit 6 bzw. 5%.

Mit einem Anstieg der ACR-Kategorien stieg die 2-Jahres-Brustkrebsinzidenz von 2,6% über 5,8% und 9,6% bis auf 9,7%. Die Brustkrebsinzidenz der Kategorien ACR 2, 3 und 4 unterschied sich signifikant von der Referenzgruppe ACR 1 (OR = 2,17, 3,65 bzw. 3,76;  $p < 0,0001$ ) (► **Tab. 2**).

Die größten Dichtegruppen ACR 2 bzw. ACR 3 wiesen Programmsensitivitäten von 84,0 bzw. 74,7% auf (► **Tab. 2**).

### Stratifizierung nach Altersgruppen und Brustdichtekategorien

In den durch die gleichzeitige Stratifizierung nach Altersgruppe und ACR-Kategorie entstehenden Untergruppen variierte die 2-Jahres-Brustkrebsinzidenz von 1,6% unter 55–59-Jährigen mit der Kategorie ACR 1 bis zu 13,3% unter 60–64-Jährigen der Kategorie ACR 4. Erhöhte Brustkrebsinzidenzen über dem Gesamtmedian ( $> 7,5%$ ) wurden unter folgenden Kombinationen erreicht: ACR 2 und höchste Altersgruppe, ACR 3 und alle Altersgruppen außer der niedrigsten, ACR 4 und alle Altersgruppen außer der niedrigsten. Geringere 2-Jahres-Inzidenzen für Brustkrebs hatten Frauen der jüngsten Altersgruppe 50–54 Jahre jeglicher ACR-Kategorie sowie Frauen der Kategorie ACR 1 jeglicher Altersgruppe (► **Tab. 3**).

Innerhalb der beiden Hauptgruppen ACR 2 und ACR 3 zeigte sich ein signifikanter Anstieg der 2-Jahres-Brustkrebsinzidenz über die 5-Jahres-Altersgruppen (ACR 2: 3,7 bis 8,9%; ACR 3: 5,8 bis 11,7%;  $p < 0,001$ ) (► **Abb. 1**).

► **Tab. 1** Anzahl der Teilnehmerinnen am Folgerunden-Screening, Anzahl von Frauen mit im Screening (ScD)- und im Intervall (ICD) diagnostizierter Brustkrebskrankung (invasiver Brustkrebs und duktales Carcinoma in situ (DCIS)); pro 1000 gescreenter Frauen, separat für 5-Jahres-Altersgruppen.

	Total	5-Jahres-Altersgruppen				p-Wert <sup>1</sup>
	50–69 Jahre	50–54 Jahre	55–59 Jahre	60–64 Jahre	65–69 Jahre	
Anzahl gescreenter Frauen (%)	111 456 (100,0)	23 954 (21,49)	32 201 (28,89)	26 360 (23,65)	28 941 (25,96)	
Anzahl von Frauen mit ScD plus ICD-Brustkrebs	838	120	216	221	281	
ScD; ICD	651; 187	87; 33	160; 56	178; 43	226; 55	
2-Jahres-Brustkrebsinzidenz (pro 1000 gescreenter Frauen)	7,5	5,0	6,7	8,5	9,7	
Programmsensitivität (ScD/[ScD + ICD])	77,7 %	72,5 %	74,2 %	80,7 %	80,4 %	
adjustierte <sup>2</sup> Odds-Ratio (95 %-Konfidenzintervall)		Ref.	1,34 (1,07–1,68)	1,68 (1,34–2,10)	1,93 (1,55–2,39)	p < 0,0001

<sup>1</sup> p-Wert für eine Altersvariable mit 4 Leveln (1 = 50–54, 2 = 55–59, 3 = 60–64, 4 = 65–69) des multivariablen logistischen Regressionsmodells, adjustiert für Screening-Einheiten.

<sup>2</sup> multivariablen logistisches Regressionsmodell, mit Dummy-Variablen für jede Altersgruppe (Referenz 50–54 Jahre), adjustiert für Screening-Einheiten.

► **Tab. 2** Anzahl der Teilnehmerinnen am Folgerunden-Screening, Anzahl von Frauen mit im Screening (ScD)- und im Intervall (ICD) diagnostizierter Brustkrebskrankung (invasiver Brustkrebs und duktales Carcinoma in situ (DCIS)); pro 1000 gescreenter Frauen, separat für ACR-Kategorien.

	Total	ACR 1	ACR 2	ACR 3	ACR 4	p-Wert <sup>1</sup>
	Anzahl gescreenter Frauen (%)	111 456 (100,0)	6512 (5,84)	49 348 (44,28)	49 819 (44,70)	
Anzahl von Frauen mit ScD plus ICD-Brustkrebs	838	17	287	478	56	
ScD; ICD	651; 187	13; 4	241; 46	357; 121	40; 11	
2-Jahres-Brustkrebsinzidenz (pro 1000 gescreenter Frauen)	7,5	2,6	5,8	9,6	9,7	
Programmsensitivität (ScD/[ScD + ICD])	77,7 %	76,5 %	84,0 %	74,7 %	71,4 %	
adjustierte <sup>2</sup> Odds-Ratio (95 %-Konfidenzintervall)		Ref.	2,17 (1,33–3,55)	3,65 (2,25–5,92)	3,76 (2,18–6,48)	p < 0,0001

<sup>1</sup> p-Wert für eine ACR-Variable mit 4 Leveln des multivariablen logistischen Regressionsmodells, adjustiert für Screening-Einheiten.

<sup>2</sup> multivariablen logistisches Regressionsmodell, mit Dummy-Variablen für ACR-Kategorien (Referenz ACR 1), adjustiert für Screening-Einheiten.

► **Abb. 2** verdeutlicht die Diskrepanzen der Häufigkeitsverteilung der Mammakarzinome des 2-Jahres-Zeitraums in Abhängigkeit von Brustdicke und Alter.

## Diskussion

Die singulären Risikofaktoren Alter und Brustdicke wirken sich gegenseitig verstärkend auf die Brustkrebsinzidenz in den Hauptgruppen „fibroglandulär“ und „heterogen dicht“ aus: Der Inzidenzanstieg zwischen den 5-Jahres-Altersgruppen reichte bei den beiden prävalentesten ACR-Gruppen von 3,7 bis 8,9 % (ACR 2) und von 5,8 bis 11,7 % (ACR 3). Zudem nahmen die al-

tersspezifischen Unterschiede zwischen den ACR-Gruppen mit dem Alter zu: War die Brustkrebsinzidenz in der Dichtekategorie ACR 3 bei den 50–54-Jährigen um 2,1 % höher, lag sie bei den 55–59-Jährigen um 5,3 % und bei den 60–64-Jährigen um 6,3 % höher als in ACR 2; lediglich bei den 65–69-Jährigen sank die Differenz wieder auf 2,8 %. Die höchste Inzidenz ergab sich mit 13,3 % für Frauen zwischen 60–64 Jahren der Kategorie ACR 4.

Der Median der 2-Jahres-Inzidenz betrug in der Studienpopulation 7,5 %. Erhöhte Inzidenzen über diesem Medianwert fanden sich bei Frauen in den Brustdichtekategorien ACR 3 oder ACR 4, außer in der jüngsten Altersgruppe sowie in der Kombination ACR 2 und höchste Altersgruppe. Ein geringeres 2-Jahres-Risiko fand sich dagegen für alle Altersgruppen mit der Dichtekategorie

► **Tab. 3** Anzahl und 2-Jahres-Brustkrebsinzidenz von Frauen mit im Screening (ScD) und im Intervall (ICD) diagnostizierter Brustkrebserkrankung (invasiver Brustkrebs und duktales Carcinoma in situ (DCIS)); pro 1000 gescreenter Frauen, für ACR-Kategorien und Altersgruppen.

	5-Jahres-Altersgruppen				p-Wert <sup>1</sup>
	50–54 Jahre	55–59 Jahre	60–64 Jahre	65–69 Jahre	
Anzahl von Frauen der Kategorie ACR 1	919	1829	1718	2046	
Anzahl mit ScD plus ICD-Brustkrebs	4	3	3	7	
2-Jahres-Brustkrebsinzidenz (pro 1000 gescreente Frauen)	4,4	1,6	1,7	3,4	
adjustierte <sup>2</sup> Odds-Ratio (95 %-Konfidenzintervall)	Ref.	0,37 (0,08–1,67)	0,39 (0,09–1,77)	0,78 (0,23–2,67)	p = 0,45
Anzahl von Frauen der Kategorie ACR 2	8766	13 788	12 261	14 533	
Anzahl mit ScD plus ICD-Brustkrebs	32	57	69	129	
2-Jahres-Brustkrebsinzidenz (pro 1000 gescreente Frauen)	3,7	4,1	5,6	8,9	
adjustierte <sup>2</sup> Odds-Ratio (95 %-Konfidenzintervall)	Ref.	1,13 (0,73–1,74)	1,53 (1,01–2,33)	2,42 (1,64–3,57)	p < 0,001
Anzahl von Frauen der Kategorie ACR 3	12 302	14 829	11 255	11 433	
Anzahl mit ScD plus ICD-Brustkrebs	71	139	134	134	
2-Jahres-Brustkrebsinzidenz (pro 1000 gescreente Frauen)	5,8	9,4	11,9	11,7	
adjustierte <sup>2</sup> Odds-Ratio (95 %-Konfidenzintervall)	Ref.	1,63 (1,22–2,17)	2,07 (1,55–2,76)	2,03 (1,52–2,72)	p < 0,001
Anzahl von Frauen der Kategorie ACR 4	1967	1755	1126	929	
Anzahl mit ScD plus ICD-Brustkrebs	13	17	15	11	
2-Jahres-Brustkrebsinzidenz (pro 1000 gescreente Frauen)	6,6	9,7	13,3	11,8	
adjustierte <sup>2</sup> Odds-Ratio (95 %-Konfidenzintervall)	Ref.	1,43 (0,69–2,95)	1,93 (0,92–4,08)	1,71 (0,76–3,85)	p = 0,35

<sup>1</sup> p-Werte für eine Alters-Variable mit 4 Leveln des multivariablen logistischen Regressionsmodells, adjustiert für Screening-Einheiten.

<sup>2</sup> multivariablen logistisches Regressionsmodell, mit Dummy-Variablen für jede Altersgruppe (Referenz 50–54 Jahre), adjustiert für Screening-Einheiten.

ACR 1, für Frauen der jüngsten Altersgruppe unabhängig von der Dichtekategorie sowie unter ACR 2, außer in der höchsten Altersgruppe.

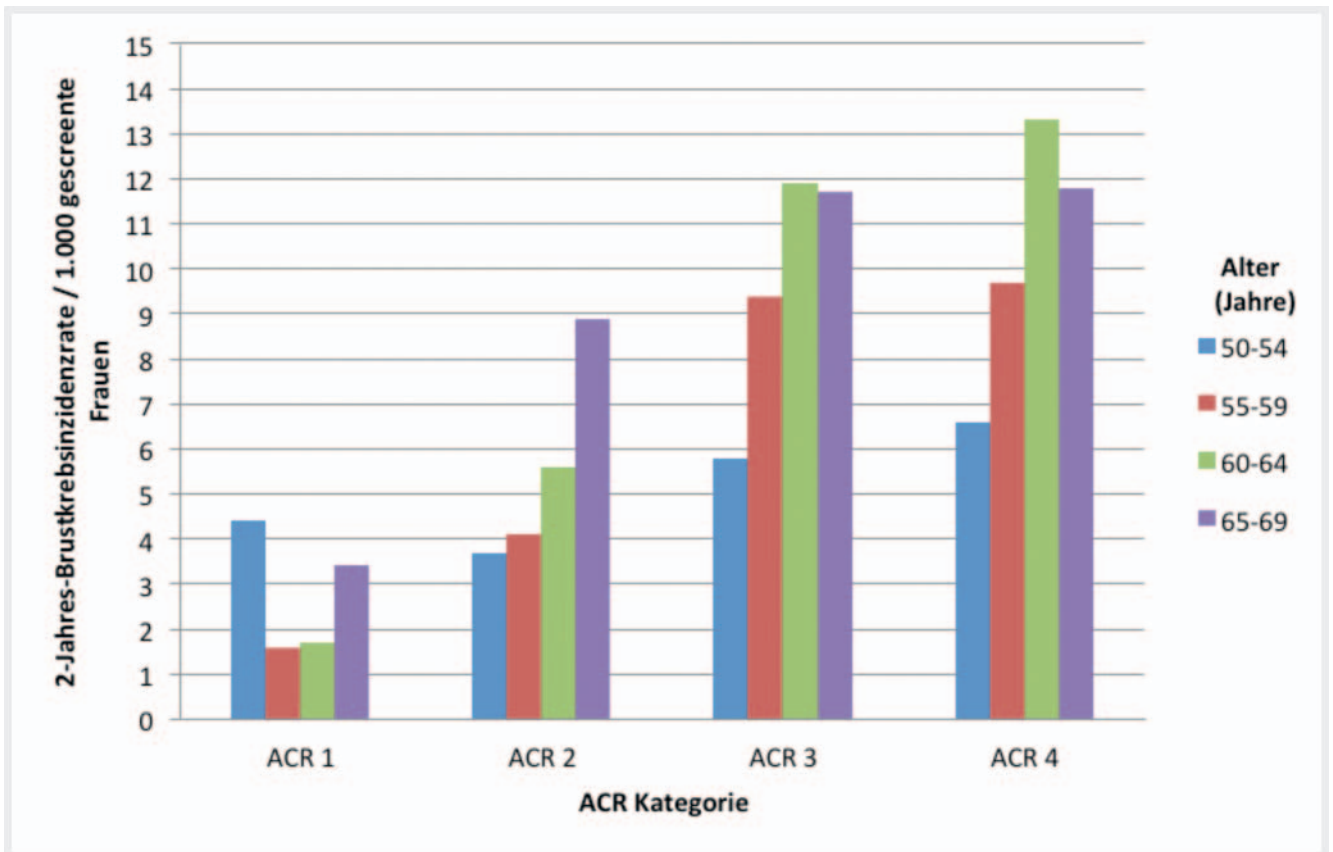
Die Betrachtungen zum singulären stärksten Risikofaktor für Brustkrebs, dem Alter, zum singulären Risikofaktor Brustdichte sowie deren Kombination zeigen zur Literatur konforme Risikostatifizierungen, publiziert als absolutes 5-Jahres-Risiko für Brustkrebs [13].

Die Ergebnisse des Multicenteransatzes bezüglich der Brustdichte stellen sich im Einklang zu den zuvor publizierten Ergebnissen einer einzelnen Einheit dar, die in die vorliegende Auswertung integriert ist: Von ACR 1 bis ACR 3 ist ein deutlicher Anstieg der 2-Jahres-Inzidenzen zu verzeichnen, ACR 4 ordnet sich vergleichbar zu ACR 3 ein und führt zu keiner weiteren Steigerung [8]. Im Multicenteransatz weisen die Programmsensitivitäten im Vergleich zum publizierten Singlecenteransatz der selteneren Brustdichtegruppen ACR 1 und ACR 4 differierende Werte auf (ACR 1: 77 % (aktuelle Studie) vs. 100 % [8], ACR 4: 71 % (aktuelle Studie) vs. 50 % [8]). Bei geringerer Karzinomanzahl sind diese Gruppen anfälliger für Ausreißer als die Hauptgruppen ACR 2 und ACR 3. Unter den 50–69-jährigen Screening-Teilnehmerinnen fanden sich im Multicenteransatz die Dichtegruppen ACR 1 (5,8 %) und

ACR 4 (5,2 %) mit einer deutlich geringeren Prävalenz als ACR 2 (44,3 %) und ACR 3 (44,7 %). Die Anzahl der Karzinome lag mit 17 (ACR 1) bzw. 56 (ACR 4) deutlich unter den Fallzahlen für ACR 2 (n = 287) bzw. ACR 3 (n = 478), sodass die Resultate für einzelne Inzidenzen und die Programmsensitivitäten in den beiden niederprävalenten Dichtegruppen nur vorsichtig interpretiert werden dürfen. Gleichzeitig lag in den selteneren Gruppen ACR 1 und ACR 4 keine klar ausgeprägte Assoziation zwischen dem Alter und einem Anstieg der 2-Jahres-Brustkrebsinzidenz vor.

Während das individuelle Alter einer Teilnehmerin eindeutig bekannt ist, gilt die Reproduzierbarkeit der visuellen Bewertung von BI-RADS-Dichtekategorien durch Befunder als eingeschränkt. Die Erhebung der Brustdichte durch eine automatisierte, computergestützte Dichtebestimmung gilt in Studien konsistenter als die visuelle Beurteilung [14, 15], ist jedoch in der Routine derzeit nicht etabliert.

Um eine Unterschätzung zu vermeiden, wurde in der vorliegenden Studie im Fall einer Diskrepanz der ACR-Kategorien in der verblindeten Doppelbefundung jeweils die höhere Dichtekategorie für die Analysen zugrunde gelegt. Zwischen der Erstbefundung und der Zweitbefundung lag im Mittel eine hohe Übereinstimmung in der Kategorisierung vor. Eine Diskrepanz der ACR-Kate-

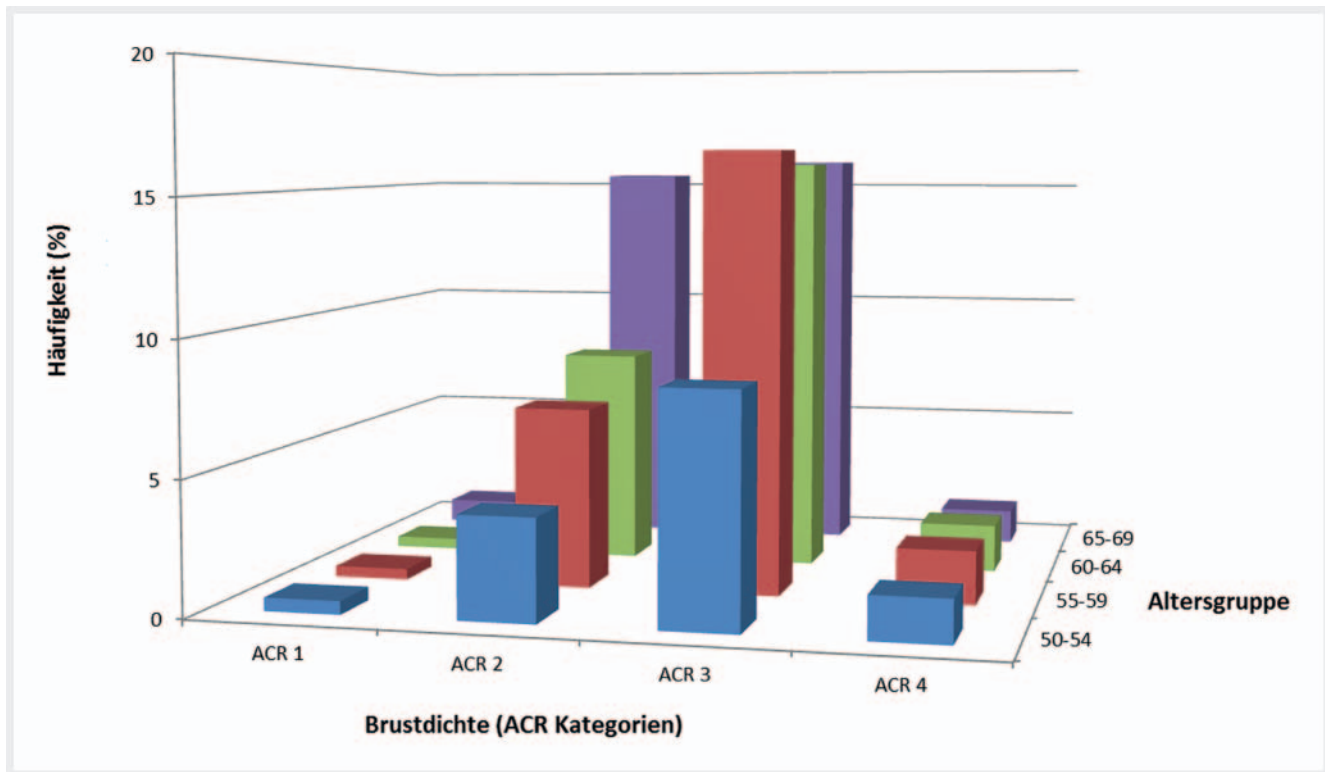


▶ **Abb. 1** 2-Jahres-Brustkrebsinzidenz (pro 1000 gescreente Frauen) Screening-detektierter plus im Intervall diagnostizierter Brustkrebskrankungen (invasiver Brustkrebs plus duktales Carcinoma in situ (DCIS)), getrennt nach ACR-Kategorien und 5-Jahres-Altersgruppen von Folgerunden-Teilnehmerinnen.

gorisierung pro Untersuchung um 17 % erscheint konform mit Variationsangaben aus der Literatur [16]. Demnach gibt es derzeit keinen Goldstandard zur Bestimmung der Brustdichte. Einschätzungen nach ist damit zu rechnen, dass in der nächsten Untersuchung, beurteilt durch denselben Befunder, 1 von 4 Frauen eine unterschiedliche Dichtekategorie zugewiesen bekommt, im Falle eines anderen Befunders 1 von 3 Frauen [16]. Ein Wechsel von der zusammengefassten Dichtekategorisierung „nicht dicht“ (lipomatös, fibroglandulär) zu „dicht“ (heterogen dicht, extrem dicht) oder umgekehrt trifft auf 13–19 % der Frauen zu [16]. Die Interobserver-Übereinstimmung der Kategorisierung wird moderat (Kappa: 0,49–0,56) bis stark variierend beschrieben (Kappa 0,02–0,72) [16]. Insgesamt basieren die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auf einer plausiblen Verteilung der ACR-Kategorien ohne eine unverhältnismäßige Verzerrung zu höheren Kategorien im Vergleich zu publizierten Daten (ACR 1: 10 %, ACR 2: 40 %, ACR 3: 40 %, ACR 4: 10 %) [17]. Künftig könnten Texturanalysen digitaler Mammogramme weitere Informationen zur Stratifizierung des Brustkrebsrisikos liefern [18]. Prinzipiell ist die Analyse des Zusammenhangs zwischen den bekannten, singulär und unabhängig wirkenden Risikofaktoren Alter und Brustdichte und dem Auftreten von Brustkrebs von Interesse [10]. Für Frauen nach dem 50. Lebensjahr wird national bei Nachweis einer Brustkrebs-relevanten Genmutation die sogenannte intensivierte Früherkennung

mit einer jährlichen MRT-Untersuchung fortgeführt [4]. In einer aktuellen Studie wird die Bedeutung der MRT in der Früherkennung eines Hochrisikokollektivs gezeigt: Unter BRCA1- bzw. BRCA2-Mutationsträgerinnen wurden 21 % bzw. 36 % aller im Früherkennungsprogramm diagnostizierten Karzinome nur durch den Einsatz der MRT detektiert [19].

Basierend auf dem Risikofaktor Alter haben Frauen ab dem 50. Lebensjahr auch ohne einen familiären Risikofaktor in Deutschland alle 2 Jahre Anspruch auf eine bildgebende Früherkennung in Form einer Teilnahme am Mammografie-Screening [20]. Berichtet wurden sinkende Raten fortgeschrittener Tumorstadien unter Folgerunden-Teilnehmerinnen [21] und Inzidenzen zu aggressiven Subtypen [22]. Der Einsatz ersetzender oder additiver Methoden bei dichter Brust mit dem Ziel einer Steigerung der Karzinomdetektion wird in der Literatur diskutiert; allerdings liegt für keine andere bildgebende Untersuchung, wie Tomosynthese, Sonografie oder MRT, eine Evidenz für eine Brustkrebs-Mortalitätsreduktion vor [23]. Außerhalb der Hochrisikosituation gilt derzeit bei dichter Brust die Sonografie als die für die Ergänzung der Mammografie empfohlene Methode (zusätzliche Karzinomdetektion 4,4 pro 1000); in der Früherkennung ist sie jedoch mit einer höheren Rate an weiterer Diagnostik verbunden, vergesellschaftet mit einem geringen positiven prädiktiven Wert von 3 bis 8,3 %. [16]. Es ist von künftigem Interesse, Risikofaktoren für



► **Abb. 2** Absolute Häufigkeit von diagnostizierten Brustkrebskrankungen im Screening und während des nachfolgenden 2-jährigen Intervalls (n = 838) unter 111 456 Folgerunden-Teilnehmerinnen, getrennt nach Brustdichtekategorie (ACR 1–4) und 5-Jahres-Altersgruppe.

Brustkrebs bzw. für eine Diagnose im fortgeschrittenen Stadium zu identifizieren, mit dem Ziel, risikoadaptierte Screening-Strategien zu modifizieren [14].

Als Stärke der vorliegenden wissenschaftlichen Analyse ist hervorzuheben, dass der gewählte methodische Ansatz zum einen die kombinierte Risikostratifizierung nach Alter und Brustdichtekategorie möglich machte und dass zum anderen das Risiko sowohl die im Screening detektierten wie auch die im Intervall von 2 Jahren aufgetretenen Karzinome mit einschloss. Die Ergebnisse beruhen auf einer hohen Fallzahl im Multicenteransatz nach Programmimplementierung. Die Ergebnisse entstammen ausschließlich den Folgerundenuntersuchungen und sind nicht durch den hohen Anteil von prävalenten Brustkrebsfällen der Erstuntersuchungen kontaminiert. Die Intervallkarzinomdaten aus dem Screening-Zeitraum 2009 bis 2010 waren zum Zeitpunkt der Auswertung die aktuellsten Daten, für die Validierungen vorlagen.

Als Limitation ist zu nennen, dass die subjektive quantitative Brustdichtebestimmung als eingeschränkt zuverlässig bzw. reproduzierbar gilt; automatisierte Verfahren zur Validierung standen nicht zur Verfügung. Der Aspekt, wie sich die Diagnose eines Mammakarzinoms auf das Screening und das nachfolgende Intervall verteilt, ausgedrückt durch die Programmsensitivität, konnte für die 16 Untergruppen, resultierend aus je 4 5-Jahres-Altersgruppen und ACR-Kategorien, aufgrund der sich dann ergebenden Fallzahllimitationen nicht präzise beurteilt werden, wäre aber weiterführend von Interesse. Mit dem Fokus eines Multicenteransatzes und bei geringen Fallzahlen in den seltenen Dichteka-

tegorien wurden die Ergebnisse nicht mit Bezug zu einzelnen Screening-Einheiten erhoben.

## Schlussfolgerung

Innerhalb der Dichtekategorien ACR 2 und ACR 3 variieren die Inzidenzen mit zunehmender 5-Jahres-Altersgruppe signifikant bis zu einer Verdopplung. Höhere Brustdichten in der jüngsten Altersgruppe und höheres Alter in der ACR-1-Gruppe stellen dagegen keine Risikokonstellation dar.

### KLINISCHE RELEVANZ

- Die mit der Brustdichte assoziierte steigende Brustkrebsinzidenz wird durch das Alter der Frau modifiziert.
- Stratifizierungen nach Alter und mammografischer Brustdichte identifizieren Konstellationen für ein hohes bzw. geringes 2-Jahres-Brustkrebsrisiko.
- Kenntnisse zu Risikokonstellationen sind für Früherkennungskonzepte von Bedeutung.

### Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Robert Koch Institute (ed.) and the Association of Population-based Cancer Registries in Germany (ed.). *Cancer in Germany 2011/2012*. 10<sup>th</sup> edition Berlin, 2015
- [2] Broeders M, Moss S, Nystrom L et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen* 2012; 19: 14–25
- [3] Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D et al. Breast cancer screening-Viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med* 2015; 373: 2353–2358
- [4] Bick U. Intensified surveillance for early detection of breast cancer in high-risk patients. *Breast Care* 2015; 10: 13–20
- [5] [www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/brustkrebsrisiken-uebersicht.php](http://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/brustkrebsrisiken-uebersicht.php)
- [6] Boyd NF, Guo H, Martin LJ et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 227–236
- [7] Pinsky RW, Helvie MA. Mammographic breast density: effect on imaging and breast cancer risk. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 1157–1164
- [8] Weigel S, Heindel W, Heidrich J et al. Digital mammography screening: sensitivity of the programme dependent on breast density. *Eur Radiol* 2017; 27: 2744–2751
- [9] Checka CM, Chun JE, Schnabel FR et al. The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. *Am J Roentgenol* 2012; 198: W292–W295
- [10] Wengert GJ, Helbich TH, Kapetas P et al. Density and tailored breast cancer screening: practice and prediction – an overview. *Acta Radiol Open* 2018; 7: doi:2058460118791212
- [11] Anlage 9.2 BMV-Ä/EKV Bundesmantelvertrag Anlage 9.2. Versorgung im Rahmen des Programmes zur Früherkennung von Brustkrebs durch Mammografie-Screening. 2014 [www.kbv.de/html/bundesmantelvertrag.php](http://www.kbv.de/html/bundesmantelvertrag.php)
- [12] American College of Radiology. *Breast imaging reporting and data system: BI-RADS atlas*. 4<sup>th</sup> edn Reston: American College of Radiology, VA 2003
- [13] Lee CI, Chen LE, Elmore JG. Risk-based Breast Cancer Screening: Implications of Breast Density. *Med Clin North Am* 2017; 101: 725–741
- [14] Cappello NM, Richetelli D, Lee CI. The Impact of Breast Density Reporting Laws on Women’s Awareness of Density-Associated Risks and Conversations Regarding Supplemental Screening With Providers. *J Am Coll Radiol* 2019; 16: 139–146
- [15] Holland K, van Zelst J, den Heeten GJ et al. Consistency of breast density categories in serial screening mammograms: a comparison between automated and human assessment. *Breast* 2016; 29: 49–54
- [16] Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP et al. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Service Task Force. [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2016
- [17] Sickles EA, D’Orsi CJ, Bassett LW et al. *ACR BI-RADS® Mammography*. In: *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. Reston: American College of Radiology; 2013
- [18] Wanders JOP, van Gils CH, Karssemeijer N et al. The combined effect of mammographic texture and density on breast cancer risk: a cohort study. *Breast Cancer Res* 2018; 20: 36
- [19] Bick U, Engel C, Krug B et al. High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 175: 217–228
- [20] Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit Bekanntmachung der wissenschaftlichen Bewertung des Bundesamtes für Strahlenschutz gemäß § 84 Absatz 3 des Strahlenschutzgesetzes: Brustkrebsfrüherkennung mittels Mammographie vom 16. Dezember 2018. <https://www.bundesanzeiger.de>
- [21] Weigel S, Heindel W, Heidrich J et al. Reduction of Advanced Breast Cancer Stages at Subsequent Participation in Mammography Screening. *Fortschr Röntgenstr* 2016; 188: 33–37
- [22] Prange A, Bokhof B, Polzer P et al. Higher Detection Rates of Biologically Aggressive Breast Cancers in Mammography Screening than in the Biennial Interval. *Fortschr Röntgenstr* 2019; 191: 130–136
- [23] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032–0450L, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>