

Aus der Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und
Informationsverarbeitung
der Medizinischen Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
(Leitung: Frau Prof. Dr. Christel Weiß, Dipl.-Math.)

Mammographie-Screening – Chancen und Risiken
Auswertung der aktuellen Literatur

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Gonca Demirtas

aus Aalen
2021

Dekan: Herr Prof. Dr. Sergij Goerd
Referentin: Frau Prof. Dr. Christel Weiß

*Diese Arbeit widme ich meiner großen Schwester Gönül,
die sich wie eine Mutter um ihre vier Geschwister gekümmert hat und ohne deren
Ratschlag ich keine Ärztin geworden wäre.*

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	2
1.1 Historische Entwicklung.....	2
1.2 Aktueller Wissensstand	3
1.3 Fragestellung und Zielsetzung	3
2 MATERIAL UND METHODEN.....	5
2.1 Grundlagen.....	5
2.1.1 Mammographie.....	5
2.1.2 Ultraschall.....	7
2.2 Literaturrecherche	9
2.2.1 PubMed	9
2.2.2 Auswahlkriterien und ausgeschlossene Studien.....	9
2.3 Statistische Analysen	11
3 ERGEBNISSE	12
3.1 Sensitivität	14
3.2 Spezifität.....	17
3.3 Youden-Index	19

3.4 Korrelationskoeffizienten	22
3.5 Vorhersagewerte	23
3.5.1 Positiver Vorhersagewert	23
3.5.2 Negativer Vorhersagewert	31
4 DISKUSSION	39
4.1 Vergleich	39
4.1.1 MA mit zusätzlichem US.....	39
4.1.2 MA mit zusätzlichem US bei Frauen mit dichter Brust.....	41
4.1.3 US als primäre Screening-Methode.....	51
4.2 Interpretation	52
4.3 Schwachpunkte	56
4.4 Konklusion.....	56
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	58
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	60
7 DANKSAGUNG	63

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AWBU	Automated whole-breast ultrasound
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System
DCIS	duktales Carcinoma in situ
Hz	Hertz
keV	Kiloelektronenvolt
MA	Mammographie
MHz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
Präv	Prävalenz
Sens	Sensitivität
Spez	Spezifität
US	Ultraschall

1 EINLEITUNG

1.1 Historische Entwicklung

Die weltweit am häufigsten diagnostizierte maligne Erkrankung bei Frauen ist Brustkrebs. So gab es im Jahre 2018 weltweit 2.09 Millionen Fälle von Brustkrebs und 627.000 Todesfälle [1]. In Deutschland erkrankten 2016 etwa 69.000 Frauen und etwa 19.000 Frauen sind an Brustkrebs gestorben [2]. Im europaweiten Vergleich liegt Deutschland bezüglich Inzidenz und Mortalität über dem EU-Durchschnitt im oberen Mittelfeld [3].

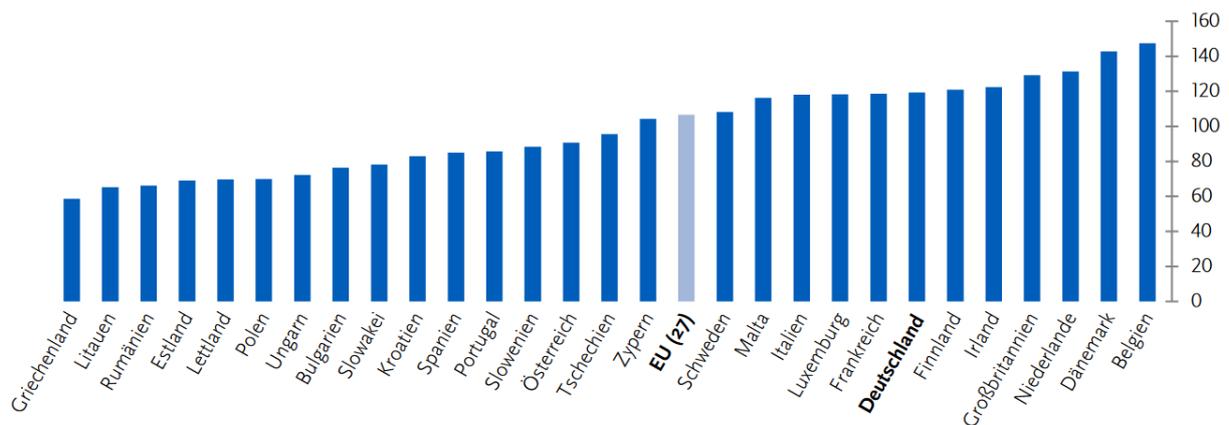


Abb. 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten je 100.000 Frauen in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union, Brustkrebs (ICD-10 C50), 2012. Quelle: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016.

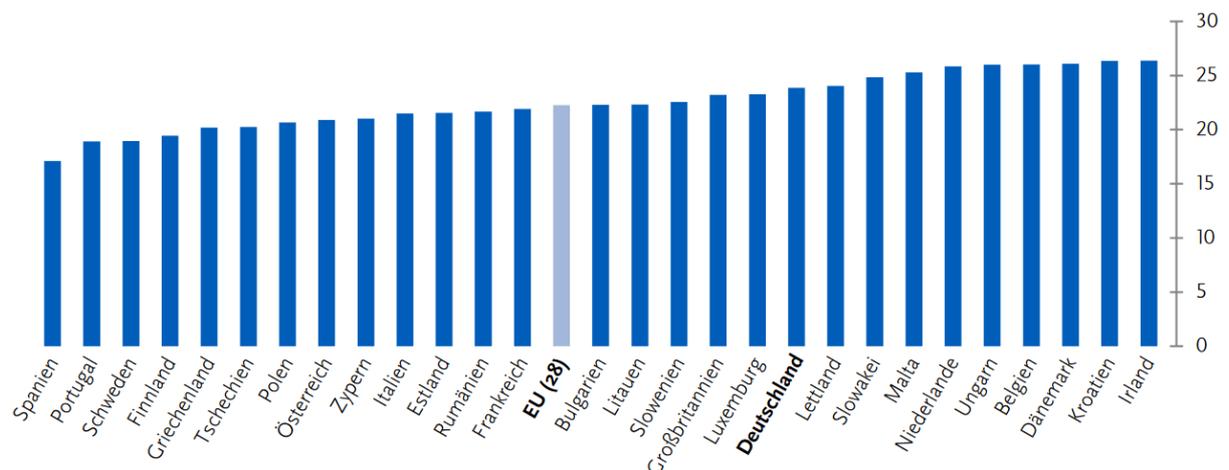


Abb. 2: Altersstandardisierte Sterberaten je 100.000 Frauen in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union , Brustkrebs (ICD-10 C50), 2011–2013. Quelle: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016.

Um die hohe Zahl an Sterbefällen zu reduzieren, begann in Deutschland in den 1990er Jahren eine offene Diskussion über die Einführung eines organisierten

Screening-Programmes. 2002 beschloss der Deutsche Bundestag ein flächendeckendes Mammographie-Screening-Programm für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren. 2005 wurde das Programm eingeführt und bis 2009 vollständig bundesweit umgesetzt. Hierbei erfolgt alle zwei Jahre eine Einladung in eines der 94 Mammographie-Zentren, die jeweils eine Bevölkerung von 500.000 bis 1 Million Frauen abdecken. Fast 100% der 50 bis 69-jährigen Frauen in Deutschland werden alle zwei Jahre eingeladen. Die Teilnehmerquote liegt seit 2009 bei etwa 50% [4].

1.2 Aktueller Wissensstand

Die Mammographie wird bei Screening-Untersuchungen routinemäßig eingesetzt, um ein eventuell vorhandenes Mammarkarzinom im Frühstadium nachweisen zu können. Damit soll im Einzelfall die Progression der Krankheit verhindert werden. Für die Gesamtpopulation der Frauen wird angestrebt, die durch Brustkrebs bedingte Mortalität langfristig zu senken. Der Nutzen des Mammographie-Screenings ist allerdings umstritten [5]. Ein Grund hierfür ist darin zu sehen, dass einerseits manche Karzinome mit Mammographie nicht entdeckt werden und dass andererseits der Anteil falsch positiver Befunde teilweise sehr hoch ist. Deshalb wird von einigen Wissenschaftlern empfohlen, die Güte des Mammographie-Screenings mit einer zusätzlichen Ultraschalluntersuchung zu verbessern. Hierfür liegen diverse Studien aus den Jahren 1999 bis 2016 vor, die jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen gelangen. So schreibt beispielsweise Brancato et al. 2007, dass die Krebsentdeckungsrate des Ultraschalls niedrig und die Kosten hoch seien. Daher solle eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung nicht in die Routinepraxis aufgenommen werden [6]. Buchberger et al. 2000 kommt zu dem Ergebnis, dass die ergänzende Sonographie zum Nachweis einer signifikant höheren Anzahl von ansonsten okkulten Karzinomen führe [7]. Wegen widersprüchlichen Ergebnissen herrscht nach wie vor unter den behandelnden Ärzten Uneinigkeit über die Zweckmäßigkeit dieser Vorgehensweise.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Im Rahmen dieser Dissertation sollen alle Studien zu diesem Thema evaluiert und die Ergebnisse einer Metaanalyse unterzogen werden. Das Ziel dieser Arbeit ist es,

nach einem umfassenden Literaturstudium die Ergebnisse aller relevanten vorliegenden Studien zusammenzufassen und herauszufinden, von welchen Kriterien die Nützlichkeit des Mammographie-Screenings in Kombination mit Ultraschall abhängt. Dazu zählen spezifische Merkmale der Screening-Teilnehmerinnen sowie technische Rahmenbedingungen. Basierend auf diesen Erkenntnissen soll dargelegt werden, unter welchen Voraussetzungen ein Screening erfolgversprechend ist.

Der Nutzen des Mammographie-Screening-Programms ist zum einen vom frühzeitigen Erkennen einer Erkrankung, und zum anderen vom verminderten Auftreten von unerwünschten Spätfolgen abhängig. Die Früherkennung wird hauptsächlich von der Sensitivität, der Spezifität, sowie der Prävalenz der untersuchten Population beeinflusst. Je höher die Sensitivität und je höher die Spezifität, desto erfolgreicher ist die Früherkennung. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in Populationen mit geringer Prävalenz der Nutzen einer Früherkennung wegen des zu erwartenden geringen positiven Vorhersagewertes eingeschränkt ist. Früherkennung alleine nutzt jedoch nichts, wenn das Auftreten von Spätfolgen, wie die Progression der Krankheit oder die Mortalität, nicht reduziert werden. Um den Nutzen des Mammographie-Screening-Programms belegen zu können, ist also neben der Früherkennung in einem zweiten Schritt auch das verminderte Auftreten von unerwünschten Spätfolgen nachzuweisen.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren dazu beitragen, dass falsche Befunde erhoben werden und wie deren Anteil reduziert werden kann, welche Frauen vom Mammographie-Screening profitieren, ob es sinnvoll ist, allen Frauen das Screening anzubieten, und ob die Mammographie mit einer anderen Methode kombiniert oder gar durch eine andere Methode ersetzt werden sollte.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Grundlagen

Um Krankheiten der Brust zu diagnostizieren werden verschiedene Untersuchungsmethoden angewandt. Hierzu gehören vor allem die Mammographie, der Ultraschall, das MRT und die Biopsie. In der Erstdiagnostik spielen dabei besonders die Mammographie und der Ultraschall eine große Rolle [8].

2.1.1 Mammographie

Früherkennung wird auch als Screening bezeichnet und sagt aus, dass Menschen in einem bestimmten Alter eine Untersuchung angeboten bekommen, wobei die Kosten meist von den Krankenkassen übernommen werden [9]. Zur Früherkennung von Brustkrebs wird in Deutschland die Mammographie eingesetzt. Die Mammographie ist die Untersuchung der Brust mit energiereichen Strahlen, den sogenannten Röntgenstrahlen.

Röntgenstrahlung kann in harte und weiche Strahlung unterteilt werden. Harte Strahlung hat eine Energiemenge von $>100\text{keV}$ pro Photon und wird bevorzugt zur Untersuchung von inhomogenen Strukturen benutzt. Anwendung findet die Hartstrahltechnik beispielsweise bei der konventionellen Röntgenthoraxaufnahme. Weiche Röntgenstrahlung befindet sich im Bereich $<100\text{keV}$ pro Photon und ist damit energieärmer als harte Strahlung. Anwendungsbeispiele sind Knochenaufnahmen und die Mammographie [10].

Zur Erzeugung weicher Röntgenstrahlung für die Mammographie kommt ein Filter zum Einsatz. Die erzeugten Strahlen haben dabei eine Energiemenge von ungefähr $25\text{-}35\text{keV}$ pro Photon [11]. Weiche Strahlung ermöglicht einen besseren Weichteilkontrast als harte, da mehr Strahlung im Gewebe verbleibt. Dies erklärt die höhere Strahlenbelastung als bei harter Strahlung [10]. Die effektive Dosis der Strahlenbelastung wird bei vier Aufnahmen, also zwei pro Seite, mit $0,2\text{-}0,6\text{mSv}$ angegeben. Das entspricht etwa $1/10$ [12] der mittleren natürlichen Strahlenbelastung in Deutschland von $2\text{-}3\text{mSv/Jahr}$ [13].

Für die Mammographie stehen zwei Techniken zur Auswahl: die konventionelle, also analoge, und die digitale Mammographie. In beiden Techniken dient die Röntgenröhre als Strahlenquelle. Bei der analogen Technik wird das Bild auf einem speziellen photographischen Film festgehalten. Bei der digitalen Technik bilden ein strahlenempfindlicher Sensor und ein Speichermedium die Aufnahmeeinheit. Beide Techniken gelten bei optimaler Durchführung als gleichwertig [14]. Je nach Gewebeschaffenheit treffen bei der Durchleuchtung des Körpers Strahlen in unterschiedlicher Intensität auf die Aufnahmeeinheit. Das Bild wird umso dunkler, je mehr Strahlung durch das Gewebe hindurchtritt. Folglich stellen sich strahlendurchlässige Strukturen dunkel und strahlenundurchlässige Strukturen hell dar.

Bei der Mammographie wird die zu untersuchende Region zwischen Strahlenquelle und Aufnahmeeinheit positioniert. Die Untersuchung wird in der Regel im Stehen durchgeführt und erfolgt standardmäßig in zwei Ebenen, nämlich cranio-caudal, also von oben nach unten, und medio-lateral-oblique, also schräg von der Mitte zur Seite hin. Dabei wird auf die Brust durch zwei Plexiglasplatten Druck ausgeübt, um das zu durchleuchtende Gewebe möglichst flach zu halten. Die Kompression der Brust verbessert die Bildqualität und verringert die Strahlenbelastung. Die Bilder werden dann von zwei Ärzten unabhängig voneinander befundet. Sollten die Ärzte zu unterschiedlichen oder auffälligen Ergebnissen gelangen, werden zur Abklärung weitere Untersuchungen durchgeführt [14].

In der Mammographie sind kleinste Kalkablagerungen, sogenannter Mikrokalk, erkennbar. Diese zeigen Umbauvorgänge im Brustgewebe an und bilden sich auch beim duktalem Karzinom in situ. DCIS ist eine noch örtlich begrenzte Zellveränderung an der Innenwand der Milchgänge mit intakter Basalmembran und der Bildung von Mikrokalk. In manchen Fällen kann sich aus dem DCIS ein invasives Mammarkarzinom entwickeln [9]. Die Fähigkeit zum Erkennen von Kalzifikationen ist daher eine gute Voraussetzung für ein Screeningverfahren. Das Bildmaterial ist objektiv und demnach nicht untersucherabhängig. Es wird der gesamte Aufnahmebereich abgebildet; dies kann auch zu einem späteren Zeitpunkt von Dritten erneut befundet werden. Die Qualitätssicherung unterliegt strengen Kontrollen, da die Mammographie als Früherkennungsmaßnahme nur im Rahmen

des durch den deutschen Bundestag beschlossenen Mammographie-Screening-Programms eingesetzt werden darf. Zudem ist die Untersuchung relativ kostengünstig, schnell und einfach durchführbar.

Der größte Schaden der Mammographie wird durch die Überdiagnose verursacht. Das bedeutet, dass ein Brustkrebs entdeckt wird, der ohne Screening zu Lebzeiten nicht aufgefallen und zu keiner Zeit klinisch relevant geworden wäre. Grund ist ein langsames beziehungsweise gar kein Wachstum des Tumors und damit einhergehend das vorzeitige Versterben der betroffenen Frau aus anderer Ursache. Überdiagnosen führen in aller Regel zu Übertherapien. In diesem Fall nutzen Therapiemaßnahmen wie die Chemotherapie, Operation und Bestrahlung der Patientin nicht, sondern führen lediglich zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität [15]. Zu den Nachteilen der Mammographie zählen auch die Strahlenbelastung und die damit verbundene Schädigung der DNS der Zellen. Die Schädigung des Erbguts könnte die Entstehung eines Tumors zur Folge haben [16]. Da sich Drüsengewebe im Bild weiß darstellt und so ein Tumor leichter übersehen werden kann, hat die Mammographie bei dichter Brust eine geringe Sensitivität. Sie unterliegt in Abhängigkeit von Alter und Brustdichte starken Schwankungsbreiten von etwa 50% bis 95% [17].

2.1.2 Ultraschall

In der Bildgebung ist der Ultraschall eine Technik, bei der zur Bilderzeugung Schallwellen angewendet werden. Dabei werden durch eine Sonde Schallwellen in die zu untersuchende Region gesendet, welche je nach Gewebebeschaffenheit das Signal als Echo unterschiedlich reflektiert. Aus diesem Grund wird der Ultraschall auch Echographie genannt. Die Sonde ist ebenso in der Lage, die reflektierten Echos wieder zu empfangen und an einen Computer zu senden, in welchem die elektrischen Signale berechnet werden und schließlich ein Bild erzeugt wird. Um ein Bild möglichst guter Qualität zu erhalten, wird auf die Haut des Patienten ein Gel aufgetragen. Das Gel dient den Schallwellen als Ausbreitungsmedium. Die Frequenzen der Schallwellen liegen dabei über dem menschlichen Hörvermögen, welches im Bereich von 16Hz bis 20Hz liegt. Frequenzen von über 1 MHz können biologisches Gewebe durchdringen. Für die Untersuchung oberflächlicher Strukturen

oder kleiner Brüste sollten Linearsonden von 10 bis 18 MHz verwendet werden. Für tieferliegende Strukturen oder sehr große Brüste kommen Sonden von 4 bis 8 MHz zum Einsatz.

Ein wichtiger Vorteil des Ultraschalls in der Brustdiagnostik ist die bessere Einsehbarkeit in mammographisch dichter Brust. Wesentlich ist dabei auch, dass Patienten nicht durch gesundheitsschädigende Strahlungen belastet werden. Kostspielige Strahlenschutzmaßnahmen sind daher nicht notwendig. Die verwendeten Schallwellen sind unschädlich und verursachen keine Schmerzen, was eine sichere Untersuchungsmethode ermöglicht. Die schnelle Durchführbarkeit und hohe Verfügbarkeit sind weitere Vorteile des Ultraschalls. Ferner sind die Anschaffungs- und Instandhaltungskosten gering. Kontraindikationen für die Untersuchung gibt es keine.

Ein Nachteil liegt darin, dass Mikrokalk im Ultraschall nicht erkennbar ist. Somit ist es schwierig, ein DCIS zu erkennen. Überdies ist bei der manuellen Ultraschalluntersuchung die diagnostische Aussagekraft sehr stark von den Fähigkeiten und Erfahrungen des Anwenders abhängig. Ein unerfahrener Arzt kann Auffälligkeiten übersehen, die ein Spezialist möglicherweise erkannt hätte. Folglich ist das Bildmaterial im Ultraschall in Abhängigkeit von der Expertise des Untersuchers subjektiv verzerrt. Während der Untersuchung speichert der Arzt selbst ausgewählte Bilder, die er seinem Befund hinzufügen möchte. Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren der Brust, in denen der gesamte Aufnahmebereich abgebildet wird und damit auch von Dritten erneut evaluiert werden kann, können beim Ultraschall nur die vom Untersucher ausgewählten Bilder bei einer erneuten Prüfung des Befundes eingesehen werden. Auffälligkeiten, welche bei der Untersuchung übersehen wurden, sind im Befund auch für spätere Prüfungen nicht ersichtlich. Zur Überprüfung eines auffälligen Befundes müsste die Untersuchung also wiederholt werden. Dies erklärt den höheren Personalaufwand des Ultraschalls. Um falsch-positive und falsch-negative Befunde so gering wie möglich zu halten, sollte für die Befundung der Bilder ein Fachmann im manuellen Ultraschall hinzugezogen werden. Zudem ist wegen der hohen Untersucherabhängigkeit die Qualitätssicherung des manuellen Ultraschalls schwieriger als die der Mammographie [18].

2.2 Literaturrecherche

2.2.1 PubMed

Um alle vorhandenen Studien zum Thema zu finden, wurde in der PubMed-Datenbank mit den Schlüsselwörtern „mammography“ AND „breast cancer“ AND „ultrasound“ OR „sonography“ eine Suche gestartet. Dabei wurde das Review im Cochrane Collaboration (Gartlehner et al.) [19] gefunden. Nach Sichtung des Reviews fanden sich sämtliche zu diesem Zeitpunkt relevanten Studien zu diesem Thema. Allerdings waren im Review alle diese Studien, insgesamt 45, ausgeschlossen worden mit der Begründung, dass es keine randomisiert kontrollierten Studien sind. Da eine randomisiert kontrollierte Studie als Studiendesign keine zwingende Voraussetzung für eine Ergebnisanalyse ist, wurden 44 Studien aus dem Review - und die zum späteren Zeitpunkt erschienene randomisierte Studie Ohuchi et al. 2016 - in der Metaanalyse berücksichtigt. Eine Studie aus dem Review war nicht verfügbar und konnte nicht einbezogen werden.

2.2.2 Auswahlkriterien und ausgeschlossene Studien

Ausgewählt wurden alle Studien in den Sprachen Deutsch und Englisch. Ausgeschlossen wurden Poster und Studien, in denen die Brustdicke nicht klassifiziert wurde, oder in denen nur Patientinnen mit erhöhten Risikofaktoren untersucht worden sind.

Durch die Literaturrecherche standen insgesamt 45 Studien zur Verfügung. Diese wurden im Review des Cochrane Collaboration (Gartlehner et al.) – mit Ausnahme der Studie Ohuchi et al. 2016 – berücksichtigt. Nach Anwendung der oben genannten Kriterien konnten 17 Studien ausgewählt werden.

Tabelle 1: Ausgewählte Studien

Buchberger et al. 1999 [23]	Crystal et al. 2003 [24]	De Felice et al. 2007 [27]	Zanello et al. 2011 [34]
Zonderland et al. 1999 [22]	Leconte et al. 2003 [25]	Corsetti et al. 2008 [32]	Ohuchi et al. 2016 [26]
Buchberger et al. 2000 [7]	Corsetti et al. 2006 [29]	Kelly et al. 2010a [33]	
Kaplan et al. 2001 [30]	Ohlinger et al. 2006 [28]	Corsetti et al. 2011 [20]	
Kolb et al. 2002 [21]	Brancato et al. 2007 [6]	Youk et al. 2011 [31]	

Die übrigen 28 Studien aus dem Review mussten ausgeschlossen werden, da sie ein anderes Thema untersuchten, da sie nicht in den Sprachen Deutsch oder Englisch verfasst wurden, es sich um Poster handelte oder es Studien waren, in denen die Brustdichte nicht klassifiziert wurde, oder in denen nur Patientinnen mit erhöhten Risikofaktoren untersucht worden sind.

Tabelle 2: Ausgeschlossene Studien

Studie	Ausschlussgrund
Benson et al. 2004	Brustdichte nicht klassifiziert
Berg et al. 2008	Erhöhte Risikofaktoren
Chan et al. 2008	Brustdichte nicht klassifiziert
Cho et al. 2010	Falsches Thema
Dilhuydy et al. 2008	Sprache: Französisch
Duijm et al. 1997	Brustdichte nicht klassifiziert
Flobbe et al. 2003	Brustdichte nicht klassifiziert
Grady et al. 2011	Poster
Hellquist et al. 2011	Falsches Thema
Honjo et al. 2007	Brustdichte nicht bei allen gemessen
Hou et al. 2002	Brustdichte nicht klassifiziert; Erhöhte Risikofaktoren
Kelly et al. 2010b	Falsches Thema
Madjar et al. 1994	Brustdichte nicht klassifiziert
Madjar et al. 2010	Brustdichte nicht klassifiziert
Maestro et al. 1998	Brustdichte nicht klassifiziert; Poster
Marini et al. 2003	Brustdichte nicht klassifiziert
McCavert et al. 2009	Brustdichte nicht klassifiziert
Meden et al. 1995	Brustdichte nicht klassifiziert
Moon et al. 2000	Brustdichte nicht klassifiziert
Moss et al. 1999	Brustdichte nicht klassifiziert
Najafi et al. 2010	Poster
Rahbar et al. 1999	Brustdichte nicht klassifiziert
Richter et al. 1997	Brustdichte nicht klassifiziert
Richter et al. 1998	Brustdichte nicht klassifiziert
Tohno et al. 2009	Brustdichte nicht klassifiziert
Uchida et al. 2008	Brustdichte nicht klassifiziert
Vercauteren et al. 2008	Brustdichte nicht klassifiziert
Weining et al. 2005	Brustdichte nicht klassifiziert

2.3 Statistische Analysen

Für die Sensitivitäten und Spezifitäten mehrerer Studien wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima ermittelt. Um diese Kenngrößen zwischen mehreren Gruppen zu vergleichen, wurde ein t-Test für zwei Stichproben beziehungsweise (falls mehr als zwei Gruppen vorlagen) eine 1-faktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Falls das Ergebnis einer 1-faktoriellen Varianzanalyse signifikant war, wurden Post-Hoc-Tests nach Tukey für paarweise Gruppenvergleiche angeschlossen. Um den Einfluss von zwei Faktoren (beispielsweise Verfahren und Brustdichte) simultan zu untersuchen und um Interaktionen zwischen diesen beiden Faktoren zu überprüfen, wurde eine 2-faktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Um herauszufinden, ob die Größe einer Studie oder deren Erscheinungsjahr mit der Sensitivität oder der Spezifität assoziiert sind, wurden Korrelationskoeffizienten nach Spearman ermittelt. Um Zusammenhänge zwischen Sensitivität und Spezifität zu untersuchen, wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson ermittelt. Um zu evaluieren, inwieweit ein Vorhersagewert von der Sensitivität, der Spezifität und der Prävalenz abhängt, wurden multiple lineare Regressionsanalysen durchgeführt.

Das Ergebnis eines statistischen Tests wurde als signifikant angesehen, falls der p-Wert unter 0,05 lag. Ergebnisse mit einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,10 wurden als schwach signifikant gewertet.

Für alle statistischen Berechnungen wurde das Statistikprogrammpaket SAS, Release 9.4 (SAS Inc., North Carolina, USA) verwendet.

3 ERGEBNISSE

45 Studien wurden durch die Sichtung des Reviews im Cochrane Collaboration und durch die PubMed-Suche gefunden. Nach Überprüfung aller Studien und Anwendung der Einschlusskriterien war der Ausschluss von 28 Studien erforderlich (19 Arbeiten ohne Klassifizierung der Brustdichte, drei Arbeiten behandeln ein anderes Thema, zwei Arbeiten behandeln nur Patienten mit erhöhtem Risiko, drei Arbeiten sind Poster, eine Arbeit ist nicht in Englisch oder Deutsch verfasst). Die übrigen 17 Originalarbeiten aus den Jahren 1999 bis 2016 konnten in 98 Studien beziehungsweise Teilstudien aufgeteilt und eingelesen werden. In einer Teilstudie wurde nur eine spezielle Studienpopulation (zum Beispiel bezüglich der Brustdichte) untersucht. Beim Aufteilen einer größeren Studie in mehrere Teilstudien wurde darauf geachtet, dass die Studienpopulationen sich nicht überschneiden. Davon flossen 57 Teilstudien in die Analyse ein. Gründe für die Eliminierung einiger Teilstudien waren fehlende Angaben sowohl zu Sensitivität als auch Spezifität oder die Teilstudien waren anderen Teilstudien übergeordnet.

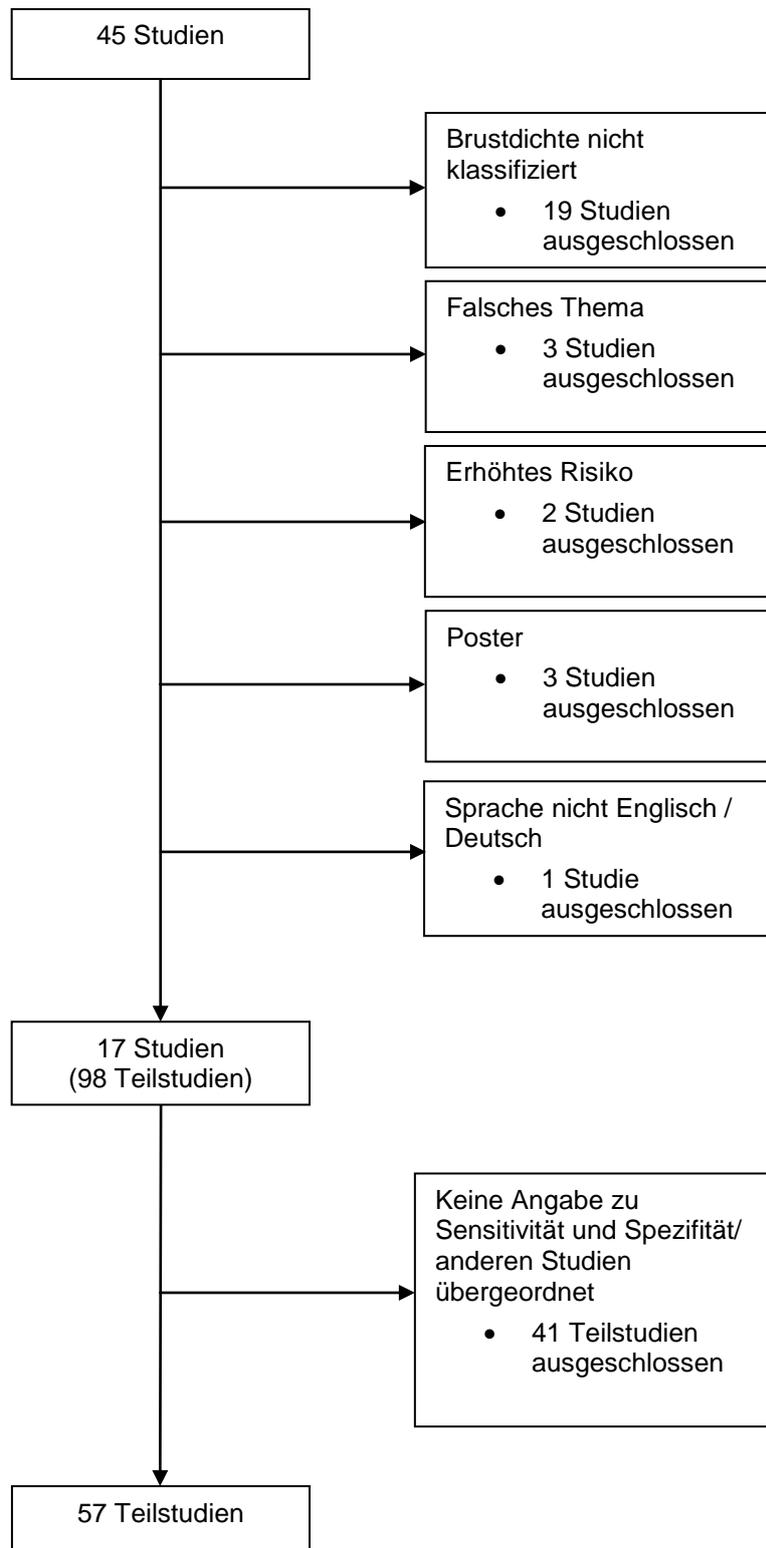


Abb. 3: Auswahlprozess

3.1 Sensitivität

Sensitivität bezüglich der Verfahren

Die Analyse für die Sensitivität der drei untersuchten Verfahren Mammographie, Ultraschall und Mammographie + Ultraschall ergab einen Mittelwert von 84,47% (Minimum 40,00%; Maximum 100%; Standardabweichung 22,84%).

Tabelle 3: Sensitivität bezüglich der Verfahren insgesamt

Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
57	84,47	40,00	100	22,84

Dabei wurde die Mammographie in 25 Teilstudien angewandt mit einem Mittelwert für die Sensitivität von 77,61% (Minimum 40,00%; Maximum 100%; Standardabweichung 25,16%). Für den Ultraschall ergab sich nach Auswertung der sechs Teilstudien ein Mittelwert von 77,62% (Minimum 65,90%; Maximum 100%; Standardabweichung 21,54%). Die Mammographie + Ultraschall wurde in 26 Teilstudien angewandt und ergab einen Mittelwert von 92,59% (Minimum 80,60%; Maximum 100%; Standardabweichung 9,89%).

Tabelle 4: Sensitivität bezüglich der Verfahren

Verfahren	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
MA	25	77,61	40,00	100	25,16
US	6	77,62	65,90	100	21,54
MA+US	26	92,59	80,60	100	9,89

Mit einer 1-faktoriellen Varianzanalyse konnte nachgewiesen werden, dass es bezüglich der Verfahren hochsignifikante Unterschiede gibt ($p < 0,0001$). Die Ergebnisse des Post-Hoc-Tests nach Tukey zeigen, dass sich die Verfahren MA und MA + US ($p < 0,0001$), sowie US und MA + US ($p = 0,0121$) unterscheiden. Zwischen MA und US ist kein Unterschied nachweisbar ($p = 1,0000$).

Sensitivität bezüglich der Brustdichte

Die Brustdichte wurde in die Kategorien „fatty“ (BIRADS D1 und D2 und „fatty“), und „dense“ (BIRADS D3 und D4 und „dense“) aufgeteilt. Dabei entspricht „fatty“ Brüsten mit einem hohen Fettgewebsanteil und „dense“ Brüsten mit einem hohen Drüsenanteil. In zwölf Teilstudien wurden Frauen mit der Brustdichte „fatty“

untersucht. Nach Analyse dieser ergab sich für die Sensitivität ein Mittelwert von 85,05% (Minimum 64,40%, Maximum 100%; Standardabweichung 21,52%). Frauen mit der Brustdichte „dense“ wurden in 15 Teilstudien untersucht. Dabei ergab sich ein Mittelwert von 76,45% (Minimum 40,00%; Maximum 98,30%; Standardabweichung 30,85%). In 30 Teilstudien wurden Frauen sowohl mit der Brustdichte „fatty“, als auch „dense“ untersucht. Der Mittelwert der Sensitivität betrug für diese Teilstudien 89,06% (Minimum 68,00%; Maximum 100%; Standardabweichung 14,29%).

Tabelle 5: Sensitivität bezüglich der Brustdichte

Brustdichte	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
fatty	12	85,05	64,40	100	21,52
dense	15	76,45	40,00	98,30	30,85
fatty + dense	30	89,06	68,00	100	14,29

Nach Anwendung des t-Tests war kein signifikanter Unterschied zwischen den Brustdichten „fatty“ und „dense“ nachweisbar ($p = 0,1613$).

Sensitivität bezüglich der Verfahren und der Brustdichte

In sechs Teilstudien wurden Frauen mit der Brustdichte „fatty“ der Mammographie, in zwei Teilstudien dem Ultraschall und in vier Teilstudien der Mammographie + Ultraschall zugeführt. Für die Mammographie ergab sich dabei ein Mittelwert von 82,35% (Minimum 64,40%; Maximum 98,00%; Standardabweichung 18,73%). Die Sensitivität für den Ultraschall betrug im Mittel 70,60% (Minimum 65,90%; Maximum 75,30%; Standardabweichung 11,51%) und für die Mammographie + Ultraschall 96,33% (Minimum 88,00%; Maximum 100%; Standardabweichung 9,86%).

In fünf Teilstudien wurden Frauen mit der Brustdichte „dense“ der Mammographie, in drei Teilstudien dem Ultraschall und in sieben Teilstudien der Mammographie + Ultraschall zugeführt. Für die Mammographie ergab sich dabei ein Mittelwert von 59,39% (Minimum 40,00%; Maximum 77,00%; Standardabweichung 28,25%). Die Sensitivität für den Ultraschall betrug im Mittel 74,83% (Minimum 67,00%; Maximum 81,40%; Standardabweichung 12,61%) und für die Mammographie + Ultraschall 89,70% (Minimum 80,60%; Maximum 98,30%; Standardabweichung 11,61%).

In 14 Teilstudien wurden Frauen mit den Brustdichtegraden „fatty“ und „dense“ der Mammographie, in einer Teilstudie dem Ultraschall und in 15 Teilstudien der Mammographie + Ultraschall zugeführt. Für die Mammographie ergab sich dabei ein Mittelwert von 83,68% (Minimum 68,00%; Maximum 100%; Standardabweichung 14,77%). Die Sensitivität für den Ultraschall betrug im Mittel 100% und für die Mammographie + Ultraschall 93,12% (Minimum 82,00%; Maximum 100%; Standardabweichung 8,34%).

Tabelle 6: Sensitivität bezüglich der Verfahren und der Brustdichte

Brustdichte	Verfahren	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
fatty	MA	6	82,35	64,40	98,00	18,73
	US	2	70,60	65,90	75,30	11,51
	MA+US	4	96,33	88,00	100	9,86
dense	MA	5	59,39	40,00	77,00	28,25
	US	3	74,83	67,00	81,40	12,61
	MA+US	7	89,70	80,60	98,30	11,61
fatty	MA	14	83,68	68,00	100	14,77
+	US	1	100	-	-	-
dense	MA+US	15	93,12	82,00	100	8,34

Mit einer 2-faktoriellen Varianzanalyse wurden die beiden Einflussfaktoren „Verfahren“ und „Brustdichte“ simultan untersucht. Hierbei wurden nur die Dichten „fatty“ und „dense“ berücksichtigt. Es geht hervor, dass das Verfahren der wichtigste Faktor ist ($p = 0,0001$). Zudem sind Interaktionen zwischen Verfahren und Brustdichte nachweisbar ($p = 0,0454$). Der Einfluss des Verfahrens auf die Sensitivität ist also abhängig von der jeweiligen Brustdichte. Daher wurden zusätzlich separate 1-faktorielle Varianzanalysen für die beiden Brustdichten durchgeführt. Bei der Brustdichte „fatty“ sind Unterschiede zwischen der Mammographie und dem Verfahren Mammographie + Ultraschall ($p = 0,0392$) und zwischen dem Ultraschall und dem Verfahren Mammographie + Ultraschall ($p = 0,0091$) nachweisbar. Bei der Brustdichte „dense“ unterscheidet sich vor allem die Mammographie von dem Verfahren Mammographie + Ultraschall ($p = 0,0003$). Die anderen Unterschiede sind schwach signifikant ($0,05 < p < 0,10$).

3.2 Spezifität

Spezifität der Verfahren

Die Analyse für die Spezifität der drei untersuchten Verfahren Mammographie, Ultraschall und Mammographie + Ultraschall ergab einen Mittelwert von 89,97% (Minimum 36,40%; Maximum 99,00%; Standardabweichung 22,30%).

Tabelle 7: Spezifität bezüglich der Verfahren insgesamt

Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
37	89,97	36,40	99,00	22,30

Dabei wurde die Mammographie in 16 Teilstudien angewandt mit einem Mittelwert für die Spezifität von 91,10% (Minimum 71,00%; Maximum 99,00%; Standardabweichung 14,80%). Für den Ultraschall ergab sich nach Auswertung der drei Teilstudien ein Mittelwert von 80,40% (Minimum 54,50%; Maximum 96,80%; Standardabweichung 39,31%). Die Mammographie + Ultraschall wurde in 18 Teilstudien angewandt und ergab einen Mittelwert von 90,64% (Minimum 36,40%; Maximum 99,00%; Standardabweichung 25,00%).

Tabelle 8: Spezifität bezüglich der Verfahren

Verfahren	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
MA	16	91,10	71,00	99,00	14,80
US	3	80,40	54,50	96,80	39,31
MA+US	18	90,64	36,40	99,00	25,00

Es sind keine Unterschiede bezüglich des Verfahrens nachweisbar ($p = 0,4141$).

Spezifität bezüglich der Brustdichte

In zwei Teilstudien wurden Frauen mit der Brustdichte „fatty“ untersucht. Nach Analyse dieser ergab sich für die Spezifität ein Mittelwert von 95,60% (Minimum 94,40%, Maximum 96,80%; Standardabweichung 2,94%). Frauen mit der Brustdichte „dense“ wurden in fünf Teilstudien untersucht. Dabei ergab sich ein Mittelwert von 91,39% (Minimum 87,70%; Maximum 98,70%; Standardabweichung 8,24%). In 30 Teilstudien wurden Frauen sowohl mit der Brustdichte „fatty“, als auch „dense“ untersucht. Der Mittelwert der Spezifität betrug für diese Teilstudien 89,09% (Minimum 36,40%; Maximum 99,00%; Standardabweichung 24,43%).

Tabelle 9: Spezifität bezüglich der Brustdichte

Brustdichte	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
fatty	2	95,60	94,40	96,80	2,94
dense	5	91,39	87,70	98,70	8,24
fatty + dense	30	89,09	36,40	99,00	24,43

Es sind keine Unterschiede bezüglich der Brustdichte nachweisbar ($p = 0,3438$).

Spezifität bezüglich der Verfahren und der Brustdichte

In einer Teilstudie wurden Frauen mit der Brustdichte „fatty“ dem Ultraschall und in einer Teilstudie der Mammographie + Ultraschall zugeführt. Für den Ultraschall ergab sich dabei ein Mittelwert von 96,80%. Für die Mammographie + Ultraschall betrug die Spezifität im Mittel 94,40%.

In zwei Teilstudien wurden Frauen mit der Brustdichte „dense“ der Mammographie, in einer Teilstudie dem Ultraschall und in zwei Teilstudien der Mammographie + Ultraschall zugeführt. Für die Mammographie ergab sich dabei ein Mittelwert von 92,81% (Minimum 91,40%; Maximum 95,15%; Standardabweichung 5,13%). Die Spezifität für den Ultraschall betrug im Mittel 89,90% und für die Mammographie + Ultraschall 91,83% (Minimum 87,70%; Maximum 98,70%; Standardabweichung 15,06%).

In 14 Teilstudien wurden Frauen mit den Brustdichtegraden „fatty“ und „dense“ der Mammographie, in einer Teilstudie dem Ultraschall und in 15 Teilstudien der Mammographie + Ultraschall zugeführt. Für die Mammographie ergab sich dabei ein Mittelwert von 90,73% (Minimum 71,00%; Maximum 99,00%; Standardabweichung 15,77%). Die Spezifität für den Ultraschall betrug im Mittel 54,50% und für die Mammographie + Ultraschall 90,13% (Minimum 36,40%; Maximum 99,00%; Standardabweichung 27,17%).

Tabelle 10: Spezifität bezüglich der Verfahren und der Brustdichte

Brustdichte	Verfahren	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
fatty	US	1	96,80	-	-	-
	MA+US	1	94,40	-	-	-
dense	MA	2	92,81	91,40	95,15	5,13
	US	1	89,90	-	-	-
	MA+US	2	91,83	87,70	98,70	15,06
fatty	MA	14	90,73	71,00	99,00	15,77
+	US	1	54,50	-	-	-
dense	MA+US	15	90,13	36,40	99,00	27,17

Auch mit einer 2-faktoriellen Varianzanalyse ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse (Verfahren: $p = 0,9358$; Brustdichte: $p = 0,5105$; Verfahren*Brustdichte: $p = 0,7518$).

3.3 Youden-Index

Youden-Index der Verfahren

Der Youden-Index ist definiert als die Summe aus Sensitivität und Spezifität reduziert um 1. Demnach ist 1 der maximale Wert des Youden-Index. Ein Youden-Index von 0 besagt, dass die Güte des untersuchten Verfahrens lediglich so gut ist wie der Zufall. Die Analyse des Youden-Index für die drei untersuchten Verfahren Mammographie, Ultraschall und Mammographie + Ultraschall ergab einen Mittelwert von 0,76 (Minimum 0,35; Maximum 0,94; Standardabweichung 0,24).

Tabelle 11: Youden-Index bezüglich der Verfahren insgesamt

Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
37	0,76	0,35	0,94	0,24

Dabei wurde die Mammographie in 16 Teilstudien angewandt mit einem Mittelwert für den Youden-Index von 0,71 (Minimum 0,35 Maximum 0,87; Standardabweichung 0,20). Für den Ultraschall ergab sich nach Auswertung der drei Teilstudien ein Mittelwert von 0,61 (Minimum 0,55; Maximum 0,72; Standardabweichung 0,17). Die Mammographie + Ultraschall wurde in 18 Teilstudien angewandt und ergab einen Mittelwert von 0,83 (Minimum 0,36; Maximum 0,94; Standardabweichung 0,22).

Tabelle 12: Youden-Index bezüglich der Verfahren

Verfahren	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
MA	16	0,71	0,35	0,87	0,20
US	3	0,61	0,55	0,72	0,17
MA+US	18	0,83	0,36	0,94	0,22

Der Youden-Index hängt vom Verfahren ab ($p = 0,0040$). Die Ergebnisse des Post-Hoc-Tests nach Tukey zeigen, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Verfahren Mammographie + Ultraschall und Mammographie ($p = 0,0204$) und zwischen den Verfahren Mammographie + Ultraschall und Ultraschall ($p = 0,0174$) besteht. Keinen signifikanten Unterschied gab es zwischen den beiden Verfahren Mammographie und Ultraschall ($p = 0,4115$).

Youden-Index bezüglich der Brustdichte

In zwei Teilstudien wurden Frauen mit der Brustdichte „fatty“ untersucht. Nach Analyse dieser ergab sich für den Youden-Index ein Mittelwert von 0,83 (Minimum 0,72; Maximum 0,94; Standardabweichung 0,27). Frauen mit der Brustdichte „dense“ wurden in fünf Teilstudien untersucht. Dabei ergab sich ein Mittelwert von 0,66 (Minimum 0,35; Maximum 0,80; Standardabweichung 0,34). In 30 Teilstudien wurden Frauen sowohl mit der Brustdichte „fatty“, als auch „dense“ untersucht. Der Mittelwert des Youden-Index betrug für diese Teilstudien 0,78 (Minimum 0,36; Maximum 0,93; Standardabweichung 0,21).

Tabelle 13: Youden-Index bezüglich der Brustdichte

Brustdichte	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
fatty	2	0,83	0,72	0,94	0,27
dense	5	0,66	0,35	0,80	0,34
fatty + dense	30	0,78	0,36	0,93	0,21

Die Brustdichte hat keinen Einfluss auf den Youden-Index ($p = 0,3136$).

Youden-Index bezüglich der Verfahren und der Brustdichte

In einer Teilstudie wurden Frauen mit der Brustdichte „fatty“ dem Ultraschall und in einer Teilstudie der Mammographie + Ultraschall zugeführt. Für den Ultraschall ergab sich dabei ein Mittelwert von 0,72. Für die Mammographie + Ultraschall betrug der Youden-Index im Mittel 0,94. In zwei Teilstudien wurden Frauen mit der Brustdichte „dense“ der Mammographie, in einer Teilstudie dem Ultraschall und in zwei Teilstudien der Mammographie + Ultraschall zugeführt. Für die Mammographie ergab sich dabei ein Mittelwert von 0,56 (Minimum 0,35; Maximum 0,68; Standardabweichung 0,46). Der Youden-Index für den Ultraschall betrug im Mittel 0,57 und für die Mammographie + Ultraschall 0,80 (Minimum 0,80; Maximum 0,80; Standardabweichung 0,0014).

In 14 Teilstudien wurden Frauen mit den Brustdichtegraden „fatty“ und „dense“ der Mammographie, in einer Teilstudie dem Ultraschall und in 15 Teilstudien der Mammographie + Ultraschall zugeführt. Für die Mammographie ergab sich dabei ein Mittelwert von 0,74 (Minimum 0,63; Maximum 0,87; Standardabweichung 0,12). Der Youden-Index für den Ultraschall betrug im Mittel 0,55 und für die Mammographie + Ultraschall 0,83 (Minimum 0,36; Maximum 0,93; Standardabweichung 0,24).

Tabelle 14: Youden-Index bezüglich der Verfahren und der Brustdichte

Brustdichte	Verfahren	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
fatty	US	1	0,72	-	-	-
	MA+US	1	0,94	-	-	-
dense	MA	2	0,56	0,35	0,68	0,46
	US	1	0,57	-	-	-
	MA+US	2	0,80	0,80	0,80	0,0014
fatty	MA	14	0,74	0,63	0,87	0,12
+	US	1	0,55	-	-	-
dense	MA+US	15	0,83	0,36	0,93	0,24

Auch mit der 2-faktoriellen Varianzanalyse ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse (Verfahren: $p = 0,4096$; Brustdichte: $p = 0,4728$; Verfahren*Brustdichte: $p = 0,9909$).

3.4 Korrelationskoeffizienten

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Sensitivität mit der Studiengröße korreliert ($r = -0,30052$; $p = 0,0231$). Demnach gehen umfangreichere Studien tendenziell mit einer geringeren Sensitivität einher. Das Erscheinungsjahr der Studie hat dagegen keinen Einfluss auf die Sensitivität ($r = -0,05859$; $p = 0,6651$).

Die Spezifität steigt mit der Studiengröße an. ($r = 0,44213$; $p = 0,0061$) und wird im Laufe der Zeit tendenziell geringer ($r = -0,30592$; $p = 0,0656$).

Beim Youden-Index war ein schwach signifikanter Zusammenhang zum Erscheinungsjahr nachweisbar ($r = -0,30003$; $p = 0,0712$).

Bei den Korrelationskoeffizienten, die die Stärke des Zusammenhangs zwischen Sensitivität und Spezifität quantifizieren, erkennt man: Je größer die Sensitivität ist, umso kleiner ist tendenziell die Spezifität. Und je größer die Spezifität ist, umso kleiner ist tendenziell die Sensitivität.

Tabelle 15: Korrelationskoeffizienten nach Pearson

	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
Sensitivität	-	$r = -0,37325$ $p = 0,0229$	$r = 0,51851$ $p = 0,0010$
Spezifität	-	-	$r = 0,59974$ $p < 0,0001$

3.5 Vorhersagewerte

Um die Vorhersagewerte ermitteln zu können, müssen sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität bekannt sein. Dies war in 37 Teilstudien der Fall, sodass diese für die Berechnungen berücksichtigt werden konnten. Es wurde dann für verschiedene Prävalenzen der positive und negative Vorhersagewert berechnet.

3.5.1 Positiver Vorhersagewert

Der positive Vorhersagewert $P(T_+)$ berechnet sich als der Anteil der richtig-positiven Testbefunde bezogen auf alle positiven Testbefunde. Die dazugehörige Formel lautet:

$$P(T_+) = \frac{\text{Präv} \cdot \text{Sens}}{\text{Präv} \cdot \text{Sens} + (1 - \text{Präv}) \cdot (1 - \text{Spez})}$$

Der Zähler dieser Formel ist die Wahrscheinlichkeit für ein richtig-positives Testergebnis als das Produkt der Prävalenz und der Sensitivität. Im Nenner steht die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Testbefund, die sich additiv zusammensetzt aus den Wahrscheinlichkeiten für einen richtig-positiven und einen falsch-positiven Befund. Die Wahrscheinlichkeit für einen falsch-positiven Befund ist das Produkt aus der Wahrscheinlichkeit $(1 - \text{Präv})$, dass eine beliebige Screeningteilnehmerin kein Karzinom aufweist, und der aus der Spezifität berechneten Wahrscheinlichkeit $(1 - \text{Spez})$, dass eine nicht-erkrankte Teilnehmerin einen positiven Befund erhält.

Prävalenz 4 von 1000

Hierbei wurde davon ausgegangen, dass vier von 1000 Frauen die Diagnose Brustkrebs erhalten. Dieser geringe Wert gilt annäherungsweise für junge Frauen [35]. In den 37 Teilstudien ergab die Berechnung des positiven Vorhersagewertes für diese Prävalenz einen Mittelwert von 7,75% (Median 6,69%; Minimum 0,36%; Maximum 27,19%).

Tabelle 16: Positiver Vorhersagewert insgesamt – Prävalenz 4 von 1000

Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
37	7,75	6,69	0,36	27,19

Dabei wurde die Mammographie in 16 Teilstudien angewandt mit einem Mittelwert für den positiven Vorhersagewert von 6,69% (Median 5,85%; Minimum 1,26%; Maximum 21,45%). Für den Ultraschall ergab sich nach Auswertung der drei Teilstudien ein Mittelwert von 4,03% (Median 2,59%; Minimum 0,87%; Maximum 8,63%). Die Mammographie + Ultraschall wurde in 18 Teilstudien angewandt und ergab einen Mittelwert von 9,32% (Median 7,66%; Minimum 0,63%; Maximum 27,19%).

Tabelle 17: Positiver Vorhersagewert bezüglich der Verfahren – Prävalenz 4 von 1000

Verfahren	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
MA	16	6,69	5,85	1,26	21,45
US	3	4,03	2,59	0,87	8,63
MA+US	18	9,32	7,66	0,63	27,19

In zwei Teilstudien wurden Frauen mit der Brustdichte „fatty“ untersucht. Für diese ergab die Berechnung des positiven Vorhersagewertes einen Mittelwert von 7,66% (Median 7,66%; Minimum 6,69%, Maximum 8,63%). Frauen mit der Brustdichte „dense“ wurden in fünf Teilstudien untersucht. Dabei ergab sich ein Mittelwert von 6,44% (Median 3,21%; Minimum 2,59%; Maximum 20,01%). In 30 Teilstudien wurden Frauen sowohl mit der Brustdichte „fatty“, als auch „dense“ untersucht. Der Mittelwert des positiven Vorhersagewertes betrug für diese Teilstudien 7,98% (Median 6,78%; Minimum 0,63%; Maximum 27,19%).

Tabelle 18: Positiver Vorhersagewert bezüglich der Brustdichte – Prävalenz 4 von 1000

Brustdichte	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
fatty	2	7,66	7,66	6,69	8,63
dense	5	6,44	3,21	2,59	20,01
fatty + dense	30	7,98	6,78	0,63	27,19

Aus der Berechnung der Korrelationskoeffizienten geht hervor, dass die Spezifität einen starken Einfluss auf den positiven Vorhersagewert hat ($r = 0,59318$; $p = 0,0001$). Bei der Sensitivität ist dagegen kein Einfluss auf den positiven Vorhersagewert nachweisbar ($p = 0,5004$). Anhand einer 1-faktoriellen

Varianzanalyse wurde überprüft, ob es signifikante Unterschiede bezüglich der Verfahren gibt. Diese waren nicht nachweisbar ($p = 0,2978$). Auch gibt es keine signifikanten Einflüsse bezüglich der Brustdichte ($p = 0,8910$). Mit einer multiplen Regressionsanalyse wurden dann die Einflussvariablen „Sensitivität“, „Spezifität“, „Verfahren“ und „Dichte“ simultan analysiert. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass die Spezifität der wichtigste Einflussfaktor ist ($p = 0,0017$). Alle anderen Einflussfaktoren sind nicht signifikant.

Prävalenz 8 von 1000

Hierbei wurde davon ausgegangen, dass acht von 1000 Frauen die Diagnose Brustkrebs erhalten. Dieser Wert gilt etwa für Frauen in der Altersgruppe 50 bis 69 Jahre [36]. In den 37 Teilstudien ergab die Berechnung des positiven Vorhersagewertes für diese Prävalenz einen Mittelwert von 13,82% (Median 12,59%; Minimum 1,25%; Maximum 42,86%).

Tabelle 19: Positiver Vorhersagewert insgesamt – Prävalenz 8 von 1000

Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
37	13,82	12,59	1,25	42,86

Dabei wurde die Mammographie in 16 Teilstudien angewandt mit einem Mittelwert für den positiven Vorhersagewert von 12,15% (Median 11,08%; Minimum 2,49%; Maximum 35,42%). Für den Ultraschall ergab sich nach Auswertung der drei Teilstudien ein Mittelwert von 7,59% (Median 5,08%; Minimum 1,74%; Maximum 15,95%). Die Mammographie + Ultraschall wurde in 18 Teilstudien angewandt und ergab einen Mittelwert von 16,35% (Median 14,26%; Minimum 1,25%; Maximum 42,86%).

Tabelle 20: Positiver Vorhersagewert bezüglich der Verfahren – Prävalenz 8 von 1000

Verfahren	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
MA	16	12,15	11,08	2,49	35,42
US	3	7,59	5,08	1,74	15,95
MA+US	18	16,35	14,26	1,25	42,86

In zwei Teilstudien wurden Frauen mit der Brustdichte „fatty“ untersucht. Für diese ergab die Berechnung des positiven Vorhersagewertes einen Mittelwert von 14,27% (Median 14,27%; Minimum 12,59%, Maximum 15,59%). Frauen mit der Brustdichte

„dense“ wurden in fünf Teilstudien untersucht. Dabei ergab sich ein Mittelwert von 11,44% (Median 6,24%; Minimum 5,08%; Maximum 33,44%). In 30 Teilstudien wurden Frauen sowohl mit der Brustdichte „fatty“, als auch „dense“ untersucht. Der Mittelwert des positiven Vorhersagewertes betrug für diese Teilstudien 14,19% (Median 12,74%; Minimum 1,25%; Maximum 42,86%).

Tabelle 21: Positiver Vorhersagewert bezüglich der Brustdichte – Prävalenz 8 von 1000

Brustdichte	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
fatty	2	14,27	14,27	12,59	15,59
dense	5	11,44	6,24	5,08	33,44
fatty + dense	30	14,19	12,74	1,25	42,86

Auch bei einer Prävalenz von acht von 1000 geht hervor, dass die Spezifität einen starken Einfluss auf den positiven Vorhersagewert hat ($r = 0,62479$; $p < 0,0001$). Bei der Sensitivität ist kein Einfluss auf den positiven Vorhersagewert nachweisbar ($p = 0,4684$). Es gibt keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Verfahren ($p = 0,2972$). Es sind auch keine signifikanten Einflüsse bezüglich der Brustdichte nachweisbar ($p = 0,8691$). Aus der multiplen Regressionsanalyse geht hervor, dass die Spezifität der wichtigste Einflussfaktor ist ($p = 0,0007$). Alle anderen Einflussfaktoren sind nicht signifikant.

Prävalenz 20 von 1000

Hierbei wurde davon ausgegangen, dass 20 von 1000 Frauen die Diagnose Brustkrebs erhalten. In den 37 Teilstudien ergab die Berechnung des positiven Vorhersagewertes für diese Prävalenz einen Mittelwert von 26,69% (Median 26,71%; Minimum 3,11%; Maximum 65,49%).

Tabelle 22: Positiver Vorhersagewert insgesamt – Prävalenz 20 von 1000

Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
37	26,69	26,71	3,11	65,49

Dabei wurde die Mammographie in 16 Teilstudien angewandt mit einem Mittelwert für den positiven Vorhersagewert von 24,24% (Median 23,92%; Minimum 6,08%; Maximum 58,12%). Für den Ultraschall ergab sich nach Auswertung der drei Teilstudien ein Mittelwert von 16,22% (Median 11,92%; Minimum 4,29%; Maximum 32,44%). Die Mammographie + Ultraschall wurde in 18 Teilstudien angewandt und

ergab einen Mittelwert von 30,61% (Median 29,56%; Minimum 3,11%; Maximum 65,49%).

Tabelle 23: Positiver Vorhersagewert bezüglich der Verfahren – Prävalenz 20 von 1000

Verfahren	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
MA	16	24,24	23,92	6,08	58,12
US	3	16,22	11,92	4,29	32,44
MA+US	18	30,61	29,56	3,11	65,49

In zwei Teilstudien wurden Frauen mit der Brustdichte „fatty“ untersucht. Für diese ergab die Berechnung des positiven Vorhersagewertes einen Mittelwert von 29,58% (Median 29,58%; Minimum 26,71%, Maximum 32,44%). Frauen mit der Brustdichte „dense“ wurden in fünf Teilstudien untersucht. Dabei ergab sich ein Mittelwert von 22,20% (Median 14,41%; Minimum 11,92%; Maximum 55,98%). In 30 Teilstudien wurden Frauen sowohl mit der Brustdichte „fatty“, als auch „dense“ untersucht. Der Mittelwert des positiven Vorhersagewertes betrug für diese Teilstudien 27,25% (Median 26,97%; Minimum 3,11%; Maximum 65,49%).

Tabelle 24: Positiver Vorhersagewert bezüglich der Brustdichte – Prävalenz 20 von 1000

Brustdichte	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
fatty	2	29,58	29,58	26,71	32,44
dense	5	22,20	14,41	11,92	55,98
fatty + dense	30	27,25	26,97	3,11	65,49

Bei einer Prävalenz von 20 von 1000 geht hervor, dass die Spezifität einen sehr starken Einfluss auf den positiven Vorhersagewert hat ($r = 0,68829$; $p < 0,0001$). Bei der Sensitivität ist kein Einfluss nachweisbar ($p = 0,4037$). Es gibt keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Verfahren ($p = 0,3028$). Es sind auch keine signifikanten Einflüsse bezüglich der Brustdichte nachweisbar ($p = 0,8106$). Aus der multiplen Regressionsanalyse geht hervor, dass die Spezifität der wichtigste Einflussfaktor ist ($p < 0,0001$). Alle anderen Einflussfaktoren sind nicht signifikant.

Prävalenz 50 von 1000

Hierbei wurde davon ausgegangen, dass 50 von 1000 Frauen die Diagnose Brustkrebs erhalten. In den 37 Teilstudien ergab die Berechnung des positiven Vorhersagewertes für diese Prävalenz einen Mittelwert von 44,56% (Median 48,45%; Minimum 7,64%; Maximum 83,04%).

Tabelle 25: Positiver Vorhersagewert insgesamt – Prävalenz 50 von 1000

Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
37	44,56	48,45	7,64	83,04

Dabei wurde die Mammographie in 16 Teilstudien angewandt mit einem Mittelwert für den positiven Vorhersagewert von 41,97% (Median 44,64%; Minimum 14,31%; Maximum 78,16%). Für den Ultraschall ergab sich nach Auswertung der drei Teilstudien ein Mittelwert von 30,52% (Median 25,88%; Minimum 10,37%; Maximum 55,33%). Die Mammographie + Ultraschall wurde in 18 Teilstudien angewandt und ergab einen Mittelwert von 49,21% (Median 51,87%; Minimum 7,64%; Maximum 83,04%).

Tabelle 26: Positiver Vorhersagewert bezüglich der Verfahren – Prävalenz 50 von 1000

Verfahren	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
MA	16	41,97	44,64	14,31	78,16
US	3	30,52	25,88	10,37	55,33
MA+US	18	49,21	51,87	7,64	83,04

In zwei Teilstudien wurden Frauen mit der Brustdichte „fatty“ untersucht. Für diese ergab die Berechnung des positiven Vorhersagewertes einen Mittelwert von 51,89% (Median 51,89%; Minimum 48,45%, Maximum 55,33%). Frauen mit der Brustdichte „dense“ wurden in fünf Teilstudien untersucht. Dabei ergab sich ein Mittelwert von 38,61% (Median 30,27%; Minimum 25,88%; Maximum 76,63%). In 30 Teilstudien wurden Frauen sowohl mit der Brustdichte „fatty“, als auch „dense“ untersucht. Der Mittelwert des positiven Vorhersagewertes betrug für diese Teilstudien 45,07% (Median 48,79%; Minimum 7,64%; Maximum 83,04%).

Tabelle 27: Positiver Vorhersagewert bezüglich der Brustdichte – Prävalenz 50 von 1000

Brustdichte	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
fatty	2	51,89	51,89	48,45	55,33
dense	5	38,61	30,27	25,88	76,63
fatty + dense	30	45,07	48,79	7,64	83,04

Bei einer Prävalenz von 50 von 1000 geht hervor, dass die Spezifität einen sehr starken Einfluss auf den positiven Vorhersagewert hat ($r = 0,77226$; $p < 0,0001$). Bei der Sensitivität ist kein Einfluss nachweisbar ($p = 0,3096$). Es gibt keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Verfahren ($p = 0,3134$). Es sind auch keine signifikanten Einflüsse bezüglich der Brustdichte nachweisbar ($p = 0,7377$). Aus der multiplen Regressionsanalyse geht hervor, dass die Spezifität der wichtigste Einflussfaktor ist ($p < 0,0001$). Alle anderen Einflussfaktoren sind nicht signifikant.

Prävalenz 100 von 1000

Hierbei wurde von einer Hochrisikogruppe ausgegangen, in der 100 von 1000 Frauen die Diagnose Brustkrebs erhalten. In den 37 Teilstudien ergab die Berechnung des positiven Vorhersagewertes für diese Prävalenz einen Mittelwert von 59,65% (Median 66,49%; Minimum 14,87%; Maximum 91,18%).

Tabelle 28: Positiver Vorhersagewert insgesamt – Prävalenz 100 von 1000

Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
37	59,65	66,49	14,87	91,18

Dabei wurde die Mammographie in 16 Teilstudien angewandt mit einem Mittelwert für den positiven Vorhersagewert von 57,55% (Median 62,88%; Minimum 26,06%; Maximum 88,31%). Für den Ultraschall ergab sich nach Auswertung der drei Teilstudien ein Mittelwert von 44,80% (Median 42,43%; Minimum 19,63%; Maximum 72,33%). Die Mammographie + Ultraschall wurde in 18 Teilstudien angewandt und ergab einen Mittelwert von 64,00% (Median 69,40%; Minimum 14,87%; Maximum 91,18%).

Tabelle 29: Positiver Vorhersagewert bezüglich der Verfahren – Prävalenz 100 von 1000

Verfahren	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
MA	16	57,55	62,88	26,06	88,31
US	3	44,80	42,43	19,63	72,33
MA+US	18	64,00	69,40	14,87	91,18

In zwei Teilstudien wurden Frauen mit der Brustdichte „fatty“ untersucht. Für diese ergab die Berechnung des positiven Vorhersagewertes einen Mittelwert von 69,41% (Median 69,41%; Minimum 66,49%, Maximum 72,33%). Frauen mit der Brustdichte „dense“ wurden in fünf Teilstudien untersucht. Dabei ergab sich ein Mittelwert von 54,57% (Median 47,82%; Minimum 42,43%; Maximum 87,38%). In 30 Teilstudien wurden Frauen sowohl mit der Brustdichte „fatty“, als auch „dense“ untersucht. Der Mittelwert des positiven Vorhersagewertes betrug für diese Teilstudien 59,85% (Median 66,79%; Minimum 14,87%; Maximum 91,18%).

Tabelle 30: Positiver Vorhersagewert bezüglich der Brustdichte – Prävalenz 100 von 1000

Brustdichte	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
fatty	2	69,41	69,41	66,49	72,33
dense	5	54,57	47,82	42,43	87,38
fatty + dense	30	59,85	66,79	14,87	91,18

Bei einer Prävalenz von 100 von 1000 geht hervor, dass die Spezifität einen sehr starken Einfluss auf den positiven Vorhersagewert hat ($r = 0,84242$; $p < 0,0001$). Bei der Sensitivität ist kein Einfluss nachweisbar ($p = 0,2262$). Es gibt keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Verfahren ($p = 0,3168$). Es sind auch keine signifikanten Einflüsse bezüglich der Brustdichte nachweisbar ($p = 0,7152$). Aus der multiplen Regressionsanalyse geht hervor, dass die Spezifität der wichtigste Einflussfaktor ist ($p < 0,0001$). Alle anderen Einflussfaktoren sind nicht signifikant.

Tabelle 31: Einflussfaktoren auf den positiven Vorhersagewert

	Prävalenz 4/1000	Prävalenz 8/1000	Prävalenz 20/1000	Prävalenz 50/1000	Prävalenz 100/1000
Sensitivität	p = 0,5004	p = 0,4684	p = 0,4037	p = 0,3096	p = 0,2262
Spezifität	p = 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001
Verfahren	p = 0,2978	p = 0,2972	p = 0,3028	p = 0,3134	p = 0,3168
Dichte	p = 0,8910	p = 0,8691	p = 0,8106	p = 0,7377	p = 0,7152
multiple Analyse:					
Sensitivität	p = 0,5885	p = 0,5770	p = 0,5613	p = 0,5510	p = 0,5578
Spezifität	p = 0,0017	p = 0,0007	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001
Verfahren	p = 0,3164	p = 0,3057	p = 0,2915	p = 0,2769	p = 0,2554
Dichte	p = 0,4263	p = 0,3863	p = 0,3077	p = 0,2218	p = 0,1760

3.5.2 Negativer Vorhersagewert

Der negative Vorhersagewert $P(T_-)$ ergibt sich aus dem Anteil der richtig-negativen Testbefunde bezogen auf die Gesamtheit der negativen Befunde. Die Formel lautet:

$$P(T_-) = \frac{(1 - \text{Präv}) \cdot \text{Spez}}{(1 - \text{Präv}) \cdot \text{Spez} + \text{Präv} \cdot (1 - \text{Sens})}$$

Der Zähler dieser Formel quantifiziert die Wahrscheinlichkeit $(1 - \text{Präv})$, dass eine beliebige Screening-Teilnehmerin ein Karzinom hat und einen negativen Testbefund erhält. Im Nenner findet man die Gesamtwahrscheinlichkeit für einen negativen Testbefund, die die Summe darstellt aus den Wahrscheinlichkeiten für einen richtig-negativen und einen falsch-negativen Befund.

Prävalenz 4 von 1000

Analog wurde beim negativen Vorhersagewert vorgegangen. Zu Beginn wurde davon ausgegangen, dass vier von 1000 Frauen die Diagnose Brustkrebs erhalten. In den 37 Teilstudien ergab die Berechnung des negativen Vorhersagewertes für diese Prävalenz einen Mittelwert von 99,94% (Median 99,96%; Minimum 99,75%; Maximum 100%).

Tabelle 32: Negativer Vorhersagewert insgesamt – Prävalenz 4 von 1000

Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
37	99,94	99,96	99,75	100

Dabei wurde die Mammographie in 16 Teilstudien angewandt mit einem Mittelwert für den negativen Vorhersagewert von 99,92% (Median 99,92%; Minimum 99,75%; Maximum 100%). Für den Ultraschall ergab sich nach Auswertung der drei Teilstudien ein Mittelwert von 99,92% (Median 99,90%; Minimum 99,85%; Maximum 100%). Die Mammographie + Ultraschall wurde in 18 Teilstudien angewandt und ergab einen Mittelwert von 99,97% (Median 99,97%; Minimum 99,92%; Maximum 100%).

Tabelle 33: Negativer Vorhersagewert bezüglich der Verfahren – Prävalenz 4 von 1000

Verfahren	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
MA	16	99,92	99,92	99,75	100
US	3	99,92	99,90	99,85	100
MA+US	18	99,97	99,97	99,92	100

In zwei Teilstudien wurden Frauen mit der Brustdichte „fatty“ untersucht. Für diese ergab die Berechnung des negativen Vorhersagewertes einen Mittelwert von 99,95% (Median 99,95%; Minimum 99,90%, Maximum 100%). Frauen mit der Brustdichte „dense“ wurden in fünf Teilstudien untersucht. Dabei ergab sich ein Mittelwert von 99,88% (Median 99,90%; Minimum 99,75%; Maximum 99,96%). In 30 Teilstudien wurden Frauen sowohl mit der Brustdichte „fatty“, als auch „dense“ untersucht. Der Mittelwert des negativen Vorhersagewertes betrug für diese Teilstudien 99,95% (Median 99,96%; Minimum 99,87%; Maximum 100%).

Tabelle 34: Negativer Vorhersagewert bezüglich der Brustdichte – Prävalenz 4 von 1000

Brustdichte	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
fatty	2	99,95	99,95	99,90	100
dense	5	99,88	99,90	99,75	99,96
fatty + dense	30	99,95	99,96	99,87	100

Aus der Berechnung der Korrelationskoeffizienten geht hervor, dass die Sensitivität einen sehr starken Einfluss auf den negativen Vorhersagewert hat ($r = 0,99739$; $p < 0,0001$). Auch die Spezifität spielt eine Rolle bei dem negativen Vorhersagewert ($r = -0,35754$; $p = 0,0298$). Das Verfahren ($p = 0,0037$) und die Brustdichte

($p = 0,0057$) haben ebenfalls einen Einfluss. Bei der multiplen Regressionsanalyse erkennt man aber, dass nur die Sensitivität signifikant ist ($p < 0,0001$). Alle anderen Einflussfaktoren sind nicht signifikant.

Prävalenz 8 von 1000

Hierbei wurde davon ausgegangen, dass acht von 1000 Frauen die Diagnose Brustkrebs erhalten. In den 37 Teilstudien ergab die Berechnung des negativen Vorhersagewertes für diese Prävalenz einen Mittelwert von 99,89% (Median 99,92%; Minimum 99,49%; Maximum 100%).

Tabelle 35: Negativer Vorhersagewert insgesamt – Prävalenz 8 von 1000

Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
37	99,89	99,92	99,49	100

Dabei wurde die Mammographie in 16 Teilstudien angewandt mit einem Mittelwert für den negativen Vorhersagewert von 99,83% (Median 99,84%; Minimum 99,49%; Maximum 100%). Für den Ultraschall ergab sich nach Auswertung der drei Teilstudien ein Mittelwert von 99,83% (Median 99,79%; Minimum 99,70%; Maximum 100%). Die Mammographie + Ultraschall wurde in 18 Teilstudien angewandt und ergab einen Mittelwert von 99,94% (Median 99,95%; Minimum 99,84%; Maximum 100%).

Tabelle 36: Negativer Vorhersagewert bezüglich der Verfahren – Prävalenz 8 von 1000

Verfahren	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
MA	16	99,83	99,84	99,49	100
US	3	99,83	99,79	99,70	100
MA+US	18	99,94	99,95	99,84	100

In zwei Teilstudien wurden Frauen mit der Brustdichte „fatty“ untersucht. Für diese ergab die Berechnung des negativen Vorhersagewertes einen Mittelwert von 99,90% (Median 99,90%; Minimum 99,79%, Maximum 100%). Frauen mit der Brustdichte „dense“ wurden in fünf Teilstudien untersucht. Dabei ergab sich ein Mittelwert von 99,75% (Median 99,80%; Minimum 99,49%; Maximum 99,93%). In 30 Teilstudien wurden Frauen sowohl mit der Brustdichte „fatty“, als auch „dense“ untersucht. Der Mittelwert des negativen Vorhersagewertes betrug für diese Teilstudien 99,91% (Median 99,92%; Minimum 99,74%; Maximum 100%).

Tabelle 37: Negativer Vorhersagewert bezüglich der Brustdichte – Prävalenz 8 von 1000

Brustdichte	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
fatty	2	99,90	99,90	99,79	100
dense	5	99,75	99,80	99,49	99,93
fatty + dense	30	99,91	99,92	99,74	100

Es geht hervor, dass die Sensitivität einen sehr starken Einfluss auf den negativen Vorhersagewert hat ($r = 0,99738$; $p < 0,0001$). Auch die Spezifität spielt eine Rolle ($r = -0,35782$; $p = 0,0297$). Das Verfahren ($p = 0,0037$) und die Brustdichte ($p = 0,0057$) haben ebenfalls einen Einfluss. Bei der multiplen Regressionsanalyse erkennt man aber, dass nur die Sensitivität signifikant ist ($p < 0,0001$). Alle anderen Einflussfaktoren sind nicht signifikant.

Prävalenz 20 von 1000

Hierbei wurde davon ausgegangen, dass 20 von 1000 Frauen die Diagnose Brustkrebs erhalten. In den 37 Teilstudien ergab die Berechnung des negativen Vorhersagewertes für diese Prävalenz einen Mittelwert von 99,71% (Median 99,79%; Minimum 98,73%; Maximum 100%).

Tabelle 38: Negativer Vorhersagewert insgesamt – Prävalenz 20 von 1000

Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
37	99,71	99,79	98,73	100

Dabei wurde die Mammographie in 16 Teilstudien angewandt mit einem Mittelwert für den negativen Vorhersagewert von 99,58% (Median 99,60%; Minimum 98,73%; Maximum 100%). Für den Ultraschall ergab sich nach Auswertung der drei Teilstudien ein Mittelwert von 99,58% (Median 99,48%; Minimum 99,26%; Maximum 100%). Die Mammographie + Ultraschall wurde in 18 Teilstudien angewandt und ergab einen Mittelwert von 99,85% (Median 99,87%; Minimum 99,61%; Maximum 100%).

Tabelle 39: Negativer Vorhersagewert bezüglich der Verfahren – Prävalenz 20 von 1000

Verfahren	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
MA	16	99,58	99,60	98,73	100
US	3	99,58	99,48	99,26	100
MA+US	18	99,85	99,87	99,61	100

In zwei Teilstudien wurden Frauen mit der Brustdichte „fatty“ untersucht. Für diese ergab die Berechnung des negativen Vorhersagewertes einen Mittelwert von 99,74% (Median 99,74%; Minimum 99,48%, Maximum 100%). Frauen mit der Brustdichte „dense“ wurden in fünf Teilstudien untersucht. Dabei ergab sich ein Mittelwert von 99,38% (Median 99,49%; Minimum 98,73%; Maximum 99,81%). In 30 Teilstudien wurden Frauen sowohl mit der Brustdichte „fatty“, als auch „dense“ untersucht. Der Mittelwert des negativen Vorhersagewertes betrug für diese Teilstudien 99,76% (Median 99,81%; Minimum 99,34%; Maximum 100%).

Tabelle 40: Negativer Vorhersagewert bezüglich der Brustdichte – Prävalenz 20 von 1000

Brustdichte	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
fatty	2	99,74	99,74	99,48	100
dense	5	99,38	99,49	98,73	99,81
fatty + dense	30	99,76	99,81	99,34	100

Es geht hervor, dass die Sensitivität einen sehr starken Einfluss auf den negativen Vorhersagewert hat ($r = 0,99736$; $p < 0,0001$). Auch die Spezifität spielt eine Rolle ($r = -0,35867$; $p = 0,0293$). Das Verfahren ($p = 0,0037$) und die Brustdichte ($p = 0,0058$) haben ebenfalls einen Einfluss. Bei der multiplen Analyse erkennt man, dass nur die Sensitivität signifikant ist ($p < 0,0001$). Alle anderen Einflussfaktoren sind nicht signifikant.

Prävalenz 50 von 1000

Hierbei wurde davon ausgegangen, dass 50 von 1000 Frauen die Diagnose Brustkrebs erhalten. In den 37 Teilstudien ergab die Berechnung des negativen Vorhersagewertes für diese Prävalenz einen Mittelwert von 99,26% (Median 99,46%; Minimum 96,79%; Maximum 100%).

Tabelle 41: Negativer Vorhersagewert insgesamt – Prävalenz 50 von 1000

Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
37	99,26	99,46	96,79	100

Dabei wurde die Mammographie in 16 Teilstudien angewandt mit einem Mittelwert für den negativen Vorhersagewert von 98,92% (Median 98,96%; Minimum 96,79%; Maximum 100%). Für den Ultraschall ergab sich nach Auswertung der drei Teilstudien ein Mittelwert von 98,93% (Median 98,67%; Minimum 98,10%; Maximum

100%). Die Mammographie + Ultraschall wurde in 18 Teilstudien angewandt und ergab einen Mittelwert von 99,62% (Median 99,67%; Minimum 99,00%; Maximum 100%).

Tabelle 42: Negativer Vorhersagewert bezüglich der Verfahren – Prävalenz 50 von 1000

Verfahren	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
MA	16	98,92	98,96	96,79	100
US	3	98,93	98,67	98,10	100
MA+US	18	99,62	99,67	99,00	100

In zwei Teilstudien wurden Frauen mit der Brustdichte „fatty“ untersucht. Für diese ergab die Berechnung des negativen Vorhersagewertes einen Mittelwert von 99,34% (Median 99,34%; Minimum 98,67%, Maximum 100%). Frauen mit der Brustdichte „dense“ wurden in fünf Teilstudien untersucht. Dabei ergab sich ein Mittelwert von 98,42% (Median 98,69%; Minimum 96,79%; Maximum 99,52%). In 30 Teilstudien wurden Frauen sowohl mit der Brustdichte „fatty“, als auch „dense“ untersucht. Der Mittelwert des negativen Vorhersagewertes betrug für diese Teilstudien 99,40% (Median 99,51%; Minimum 98,33%; Maximum 100%).

Tabelle 43: Negativer Vorhersagewert bezüglich der Brustdichte – Prävalenz 50 von 1000

Brustdichte	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
fatty	2	99,34	99,34	98,67	100
dense	5	98,42	98,69	96,79	99,52
fatty + dense	30	99,40	99,51	98,33	100

Die Sensitivität hat einen sehr starken Einfluss auf den negativen Vorhersagewert ($r = 0,99726$; $p < 0,0001$). Auch die Spezifität hat einen Einfluss ($r = -0,36087$; $p = 0,0282$). Das Verfahren ($p = 0,0035$) und die Brustdichte ($p = 0,0059$) spielen ebenfalls eine Rolle. Bei der multiplen Analyse erkennt man, dass nur die Sensitivität signifikant ist ($p < 0,0001$). Alle anderen Einflussfaktoren sind nicht signifikant.

Prävalenz 100 von 1000

Hierbei wurde von einer Hochrisikogruppe ausgegangen, in der 100 von 1000 Frauen die Diagnose Brustkrebs erhalten. In den 37 Teilstudien ergab die Berechnung des negativen Vorhersagewertes für diese Prävalenz einen Mittelwert von 98,46% (Median 98,87%; Minimum 93,45%; Maximum 100%).

Tabelle 44: Negativer Vorhersagewert insgesamt – Prävalenz 100 von 1000

Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
37	98,46	98,87	93,45	100

Dabei wurde die Mammographie in 16 Teilstudien angewandt mit einem Mittelwert für den negativen Vorhersagewert von 97,76% (Median 97,84%; Minimum 93,45%; Maximum 100%). Für den Ultraschall ergab sich nach Auswertung der drei Teilstudien ein Mittelwert von 97,77% (Median 97,24%; Minimum 96,08%; Maximum 100%). Die Mammographie + Ultraschall wurde in 18 Teilstudien angewandt und ergab einen Mittelwert von 99,20% (Median 99,30%; Minimum 97,91%; Maximum 100%).

Tabelle 45: Negativer Vorhersagewert bezüglich der Verfahren – Prävalenz 100 von 1000

Verfahren	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
MA	16	97,76	97,84	93,45	100
US	3	97,77	97,24	96,08	100
MA+US	18	99,20	99,30	97,91	100

In zwei Teilstudien wurden Frauen mit der Brustdichte „fatty“ untersucht. Für diese ergab die Berechnung des negativen Vorhersagewertes einen Mittelwert von 98,62% (Median 98,62%; Minimum 97,24%, Maximum 100%). Frauen mit der Brustdichte „dense“ wurden in fünf Teilstudien untersucht. Dabei ergab sich ein Mittelwert von 96,74% (Median 97,28%; Minimum 93,45%; Maximum 98,98%). In 30 Teilstudien wurden Frauen sowohl mit der Brustdichte „fatty“, als auch „dense“ untersucht. Der Mittelwert des negativen Vorhersagewertes betrug für diese Teilstudien 98,74% (Median 98,97%; Minimum 96,53%; Maximum 100%).

Tabelle 46: Negativer Vorhersagewert bezüglich der Brustdichte – Prävalenz 100 von 1000

Brustdichte	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
fatty	2	98,62	98,62	97,24	100
dense	5	96,74	97,28	93,45	98,98
fatty + dense	30	98,74	98,97	96,53	100

Die Sensitivität hat einen sehr starken Einfluss auf den negativen Vorhersagewert ($r = 0,99697$; $p < 0,0001$). Auch die Spezifität hat einen Einfluss ($r = -0,36473$; $p = 0,0265$). Das Verfahren ($p = 0,0033$) und die Brustdichte ($p = 0,0063$) spielen

ebenfalls eine Rolle. Bei der multiplen Analyse erkennt man, dass nur die Sensitivität signifikant ist ($p < 0,0001$). Alle anderen Einflussfaktoren sind nicht signifikant.

Tabelle 47: Einflussfaktoren auf den negativen Vorhersagewert

	Prävalenz 4/1000	Prävalenz 8/1000	Prävalenz 20/1000	Prävalenz 50/1000	Prävalenz 100/1000
Sensitivität	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
Spezifität	$p = 0,0298$	$p = 0,0297$	$p = 0,0293$	$p = 0,0282$	$p = 0,0265$
Verfahren	$p = 0,0037$	$p = 0,0037$	$p = 0,0037$	$p = 0,0035$	$p = 0,0033$
Dichte	$p = 0,0057$	$p = 0,0057$	$p = 0,0058$	$p = 0,0059$	$p = 0,0063$
multiple Analyse:					
Sensitivität	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
Spezifität	$p = 0,1849$	$p = 0,1971$	$p = 0,2380$	$p = 0,3695$	$p = 0,6754$
Verfahren	$p = 0,2669$	$p = 0,2589$	$p = 0,2360$	$p = 0,1876$	$p = 0,1319$
Dichte	$p = 0,3087$	$p = 0,3112$	$p = 0,3194$	$p = 0,3428$	$p = 0,3894$

4 DISKUSSION

4.1 Vergleich

Zusammenfassend lassen sich die untersuchten Studien drei Gruppen zuordnen.

4.1.1 MA mit zusätzlichem US

Zonderland et al. 1999 bestimmte den Nutzen der Ultraschalluntersuchung als Ergänzung zur Mammographie für die Diagnose von Brustkrebs. In einer zweijährigen prospektiven Studie wurden 4.811 Mammographien nach dem Grad des Verdachts auf eine maligne Erkrankung klassifiziert. Ultraschalluntersuchungen wurden durchgeführt, um umschriebene Läsionen, möglicherweise Zysten, tastbare Läsionen die bei der Mammographie sichtbar sind, tastbare Läsionen die bei der Mammographie nicht sichtbar sind und nicht tastbare Läsionen die bei der Mammographie sichtbar sind, zu analysieren. Nach der Ultraschalluntersuchung wurden in 1.103 Fällen die Fälle nach dem Grad des Verdachts neu klassifiziert. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass in 338 Fällen Brustkrebs diagnostiziert wurde. Der Anstieg der kombinierten Sensitivität sei signifikant gewesen. Bei Frauen unter 50 Jahren sei der Anstieg am höchsten. Der positive prädiktive Wert für die Mammographie sei hoch, was eine hohe Schwelle für eine Biopsie widerspiegeln könnte. Dies könnte die Wirksamkeit des Ultraschalls erhöht haben. Es wird geschlossen, dass die Verwendung von Ultraschall als Ergänzung zur Mammographie zu einer Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit führe [22].

Leconte et al. 2003 hatte zum Ziel, den Stellenwert der Mammographie mit anschließender Sonographie für die Erkennung nicht tastbarer Brustkarzinome jeweils in den Dichtegraden fettreich, dicht und in allen Dichtegraden zusammen zu bestimmen. Die Ergebnisse der körperlichen, mammographischen und sonographischen Untersuchungen von 4.236 Patientinnen wurden ausgewertet, um die Sensitivität der Mammographie und Sonographie für die Erkennung von nicht palpablen Brustkarzinomen zu bestimmen. Das relative Risiko für die Erkennung von nicht palpablen Brustkarzinomen mittels Sonographie im Vergleich zur Mammographie wurde berechnet. Die Sonographie wurde nach mammographischer

Befundung durchgeführt. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass das relative Risiko für die Erkennung nicht tastbarer Brustkarzinome mittels Sonographie insgesamt und in dichten Brüsten statistisch signifikant höher als das mittels Mammographie sei, jedoch nicht in Brüsten mit geringer Dichte. Es wird geschlussfolgert, dass die Sonographie eine nützliche Ergänzung nach der Mammographie zum Nachweis von nicht tastbaren Karzinomen sei, insbesondere in dichten Brüsten [25].

Ziel bei Zanello et al. 2011 war es, die Befunde und die diagnostische Güte der Ultraschalluntersuchung nach einer Mammographie der Kategorie BIRADS 0 zu bewerten (BIRADS 0: weitere Bildgebung notwendig; 1: negativ; 2: gutartiger Befund; 3: vermutlich gutartiger Befund; 4: verdächtig, Biopsie empfohlen; 5: hochverdächtig, Biopsie notwendig; 6: Malignität nachgewiesen). In dieser retrospektiven Studie wurden 4.384 Patientinnen untersucht. 391 der 4.384 Untersuchungen wurden als BIRADS 0 klassifiziert. 241 Patientinnen erhielten nach Anwendung der Ausschlusskriterien eine anschließende Sonographie. Die Ultraschalluntersuchung galt als diagnostisch, wenn die BIRADS-Kategorie auf 2, 4 oder 5 geändert wurde, und sie galt als unbestimmt (BIRADS 3), wenn die Ergebnisse darauf hindeuteten, dass die Patienten eine mammographische Nachuntersuchung erhalten sollten. Die Ergebnisse dieser Patienten wurden bewertet, um die diagnostische Güte der Ultraschalluntersuchung zu beurteilen. Von den 241 Patienten wurde die Ultraschalluntersuchung bei 146 Patienten als diagnostisch angesehen und bei 95 Patienten als unbestimmt. In der diagnostischen Gruppe hatten 111 von 146 Patienten ein Ultraschallergebnis der BIRADS-Kategorie 2 nach einer zweijährigen Nachuntersuchung ohne Nachweis einer Malignität. Darüber hinaus hatten 35 von 146 Patienten ein verdächtiges Ultraschallbild mit einem Ergebnis der BIRADS-Kategorie 4. Nach einem Gewebeentnahmeverfahren wurde bei zehn Patientinnen Brustkrebs bestätigt und 25 hatten nach einer zweijährigen Nachbeobachtung gutartige histopathologische Befunde ohne Anzeichen von Malignität. Es wird geschlussfolgert, dass auf der Grundlage des Auflösungsgrades und der diagnostischen Güte festgestellt wurde, dass die Ultraschalluntersuchung eine ausgezeichnete Methode für die nachfolgende Auswertung von BIRADS 0-Mammographien sei [34].

Die Studien Zonderland et al. 1999, Leconte et al. 2003 und Zanello et al. 2011 untersuchen allesamt den Nutzen des Ultraschalls als Ergänzung zur Mammographie. Alle drei Studien kommen zu einem vergleichbaren Ergebnis. Nämlich dass der Ultraschall zu einer Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit führe und es insbesondere in dichten Brüsten zum Nachweis von signifikant mehr Karzinomen komme. Auch die vorliegende Arbeit kommt zu dem Ergebnis, dass die Kombination der beiden Verfahren Mammographie und Ultraschall eine signifikant höhere Sensitivität hat als die beiden Verfahren allein. Die Schlussfolgerungen der drei Studien decken sich also mit dem Ergebnis dieser Metaanalyse.

4.1.2 MA mit zusätzlichem US bei Frauen mit dichter Brust

Zweck der Studie Buchberger et al. 1999 war es, festzustellen, wie oft die hochauflösende Sonographie nicht tastbare Läsionen der Brust erkennen kann, die durch die Mammographie nicht aufgedeckt wurden. Ein sonographisches Klassifikationsschema wurde dabei auf seine Genauigkeit getestet, die Malignität von zufällig entdeckten Brustläsionen vorhersagen zu können. Dabei wurden 6.113 asymptomatische Frauen mit Brustdichtegraden 2 bis 4 und 687 Patientinnen mit palpablen oder mammographisch erkennbaren Läsionen zusätzlich zur Mammographie sonographisch untersucht. Alle sonographisch nachgewiesenen Brustläsionen, die klinisch und mammographisch okkult waren und bei denen es sich nicht um einfache Zysten handelte, wurden prospektiv in benigne, unbestimmte oder maligne Kategorien eingeteilt. Die Diagnosen wurden dann durch sonographisch gesteuerte Feinnadelaspiration oder Kernnadelbiopsie bestätigt. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass bei 6.113 asymptomatischen Frauen 23 maligne Tumore in 21 Patienten allein mit der Sonographie entdeckt wurden. Fünf zusätzliche maligne Läsionen wurden in der Gruppe von Patienten gefunden, bei denen zu Beginn eine Läsion palpabel oder mammographisch eine Indexläsion nachgewiesen werden konnte. Die mittlere Größe der nur sonographisch entdeckten invasiven Malignome betrug 9,1mm. Dies unterschied sich nicht signifikant von der mittleren Größe der mammographisch entdeckten Karzinome. Schließlich schlussfolgert die Studie, dass die Verwendung einer hochauflösenden Sonographie als Ergänzung zur Mammographie bei Frauen mit dichter Brust zum Nachweis einer signifikanten Anzahl ansonsten okkult Malignome führen könne, welche sich in ihrer Größe nicht

von nicht palpablen, mammographisch entdeckten Läsionen unterscheiden würden. Die prospektive Klassifizierung dieser Läsionen auf Grundlage sonographischer Merkmale würde zu einer signifikanten Verringerung unnötiger Biopsien führen [23].

Buchberger et al. 2000 untersucht erneut, wie oft die hochauflösende Sonographie nicht tastbare Läsionen der Brust erkennen kann, die durch die Mammographie nicht aufgedeckt wurden. Fortschritte in der Ultraschalltechnologie haben das Potenzial der hochauflösenden Sonographie in Untersuchungen von Frauen mit dichter Brust erhöht. 8.970 Frauen mit Brustdichtegraden 2 bis 4 unterzogen sich einer hochauflösenden Sonographie um festzustellen, wie oft die Sonographie nicht tastbare Läsionen der Brust erkennen kann, die durch die Mammographie nicht aufgedeckt wurden. Alle sonographisch nachgewiesenen, klinisch und mammographisch okkulten Brustläsionen, die keine einfachen Zysten waren, wurden prospektiv in benigne, unbestimmte oder bösartige Kategorien eingeteilt. Die Diagnosen wurden durch ultraschallgesteuerte Feinnadelaspiration, Kernnadelbiopsie oder chirurgische Biopsie bestätigt. Bei 8.103 Frauen mit normalem Befund in der Mammographie und der körperlicher Untersuchung wurden 32 Karzinome und 330 benigne Läsionen bei 273 Patienten allein mit der Sonographie festgestellt. Acht weitere Karzinome wurden bei 867 Patienten mit einer palpablen oder mammographisch nachgewiesenen Indexläsion gefunden. Die Gesamtprävalenz der mit dem Sonographie-Screening entdeckten Karzinome betrug 0,41%. Der Anteil der sonographisch entdeckten Karzinome an der Gesamtzahl der nicht tastbaren Karzinome betrug 22%. Die mittlere Größe der invasiven Karzinome, die nur durch Sonographie entdeckt wurden, betrug 9,1mm und unterschied sich statistisch nicht von der mittleren Größe der invasiven Karzinome, die durch Mammographie entdeckt wurden. Zusammenfassend ließe sich sagen, dass die Verwendung einer hochauflösenden Sonographie als Ergänzung zur Mammographie bei Frauen mit dichten Brüsten zum Nachweis einer signifikanten Anzahl von ansonsten okkulten Karzinomen führen könne, die sich in ihrer Größe nicht von den nicht palpablen mammographisch nachgewiesenen Karzinomen unterscheiden würden [7].

Kaplan et al. 2001 hatte zum Ziel, den klinischen Nutzen einer Ultraschalluntersuchung der ganzen Brust als Zusatzuntersuchung zur Mammographie bei asymptomatischen Frauen mit dichtem Brustgewebe (BIRADS

D3 oder D4) zu untersuchen. Es wurden 1.862 Patientinnen mit unauffälliger klinischer Untersuchung, negativem mammographischem Ergebnissen und dichtem Brustgewebe auf okkulte zystische und feste Massen, Bereiche mit struktureller Schädigung und auf Schallschatten untersucht. Die Befunde wurden mit den Gewebediagnosen aus ultraschallgesteuerten Kernbiopsie-Proben verglichen. Die Ultraschalluntersuchung wurde im Vorfeld von einem Ultraschall- oder Mammographie-Spezialisten durchgeführt. Die durchschnittliche Zeit für die Durchführung der Untersuchung betrug etwa zehn Minuten. Auffällige Befunde wurden von einem auf Brustbildung spezialisierten Radiologen überprüft und bestätigt. Bei den 1.862 durch Ultraschall untersuchten Frauen wurden bei 56 Patientinnen 57 Biopsien durchgeführt. Bei 51 der 56 Patientinnen lagen Folgedaten vor. Sechs Brustkarzinome wurden entdeckt. Die Studie schließt daraus, dass eine bilaterale Ultraschalluntersuchung der ganzen Brust bei Patientinnen mit dichtem Gewebe bei der Erkennung von Karzinomen nützlich sei. Diese Karzinome seien bei einer Mammographie oder klinischen Brustuntersuchung nicht entdeckt worden. Die Krebserkennungsrate sei vergleichbar mit der des Mammographie-Screenings und mit der in früheren Studien, welche die bilaterale Ultraschalluntersuchungen der ganzen Brust untersuchten, veröffentlichten Krebserkennungsrate [30].

Kolb et al. 2002 untersuchte zum einen die Güte der Mammographie, Sonographie und der körperlichen Untersuchung, zum anderen analysiert die Studie den Einfluss von Alter, Hormonstatus und Brustdichte und vergleicht die Größe und das Stadium der mit den einzelnen Methoden festgestellten Tumore. Zudem wurde untersucht, welche Methode oder Kombination von Methoden die Krebserkennung optimieren. Insgesamt 11.130 asymptomatische Frauen unterzogen sich dafür 27.825 Vorsorgeuntersuchungen, bestehend aus Mammographie und anschließender körperlicher Untersuchung. Frauen mit dichtem Brustgewebe durchliefen danach zusätzlich das Ultraschall-Screening. Auffällige Befunde wurden als positiv gewertet, wenn der Biopsiebefund eine maligne Erkrankung zeigte, und als negativ, wenn der Biopsiebefund oder alle Screeninguntersuchungen negativ waren. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass bei 221 Frauen 246 Karzinome gefunden wurden. Die Ultraschalluntersuchung erhöhte die Zahl der Frauen, bei denen nicht palpable invasive Karzinome diagnostiziert wurden, von 30 auf 71. Die mammographische Sensitivität nahm mit zunehmender Brustdichte (48% für die dichtesten Brüste) und

bei jüngeren Frauen mit dichtem Brustgewebe signifikant ab. Mammographie und US zusammen hatten eine signifikant höhere Sensitivität als Mammographie und körperliche Untersuchung zusammen. Die bei der Mammographie und/oder US festgestellten Tumore waren signifikant kleiner und in einem niedrigeren Stadium als die bei der körperlichen Untersuchung festgestellten Tumore. Es wird geschlussfolgert, dass die mammographische Sensitivität für Brustkrebs mit zunehmender Brustdichte signifikant abnehme. Der Zusatz der Ultraschalluntersuchung erhöhe die Erkennung von kleinen Karzinomen in niedrigerem Stadium signifikant. Die körperliche Untersuchung erkenne extrem wenige Karzinome. Hormoneller Status habe keinen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit des Screenings unabhängig von der Brustdichte [21].

Ziel der Studie Crystal et al. 2003 war es, die Rolle der Sonografie als Zweitlinien-Screeningtest bei Frauen mit mammografisch dichtem Brustgewebe zu evaluieren. Hierfür unterzogen sich 1.517 asymptomatische Frauen mit dichtem Brustgewebe und normalem Mammographie- und Untersuchungsbefund einer Ultraschalluntersuchung als begleitenden Screeningtest. Innerhalb der Studiengruppe hatten 318 Frauen eine familiäre oder persönliche Vorgeschichte von Brustkrebs ersten Grades. Diese Frauen gehörten zur Hochrisiko-Untergruppe. Die Entdeckungsrate von Brustkrebs in dieser Hochrisiko-Untergruppe wurde mit der Entdeckungsrate in der übrigen Studienpopulation verglichen. Von 1.517 untersuchten Frauen wurden sieben Karzinome diagnostiziert. Vier Karzinome wurden bei Hochrisikofrauen und drei bei den übrigen Frauen festgestellt. Die Krebsentdeckungsrate in der Untergruppe der Hochrisikofrauen lag mit 1,3% signifikant höher als die Krebsentdeckungsrate von 0,25% in der Untergruppe mit normalem Risiko. Alle Karzinome befanden sich im T1-Stadium. Die Sentinel-Lymphknoten waren bei sechs von sieben Karzinomen negativ. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass das Sonographie-Screening in der Population von Frauen mit dichtem Brustgewebe nützlich sei, um kleine Karzinome zu erkennen, die in der Mammographie oder der klinischen Untersuchung nicht erkannt werden. Der Einsatz der Sonographie als Ergänzung zur Mammographie bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko und dichtem Brustgewebe könne besonders vorteilhaft sein [24].

Corsetti et al. 2006 hatte zum Ziel, den Nutzen einer Routine-Sonographie bei Frauen mit negativer Mammographie und dichten Brüsten (BIRADS D3 oder D4) zu beurteilen. Dazu wurde routinemäßig eine Sonographie für Patientinnen mit dichter Brust und negativer Mammographie durchgeführt. Nach Auswertung durch interne und externe Gutachter der durch Ultraschall erkannten Karzinome wurden die zusätzliche Krebserkennungsrate und die Kosten bestimmt. Aus insgesamt 17.883 Mammographien wurden 167 Karzinome diagnostiziert. Aus 257 verdächtigen Mammographien wurden 138 Karzinome erkannt. Von 17.626 negativen Mammographien wurden 6.449 als dichte Brust klassifiziert und einer Ultraschalluntersuchung unterzogen. Dabei wurden 29 Karzinome entdeckt. Die Kosten pro zusätzliches, allein durch Ultraschall entdecktes Karzinom betragen 25.847,85€, während die Kosten pro untersuchte Frau 21,68€ betragen. Im Ergebnis bestätigte die Studie die Möglichkeit, dass die Ultraschalluntersuchung mammographisch okkulte Karzinome in dichten Brüsten entdecken kann. Die Evidenz sei aber unzureichend, um den Ultraschall als Routine-Screening in die Praxis einzuführen. Sie lege aber nahe, dass zumindest in der gegenwärtigen, klinischen Praxis eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung bei dichten Brüsten nützlich sein könne, trotz der erheblichen Kosten [29].

Die Studie Brancato et al. 2007 hatte das Ziel, die Rolle einer ergänzenden Ultraschalluntersuchung bei radiologisch dichter Brust und negativem Mammographieergebnis zu beurteilen. Dabei wurden aus insgesamt 49.044 Mammographien von asymptomatischen Frauen mit negativem Ergebnis 25.665 als dicht klassifiziert und in BIRADS D3 oder D4 eingestuft, weshalb eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung empfohlen wurde. Die Ultraschalluntersuchung wurde sofort oder, in 5.227 Fällen aufgrund organisatorischer Schwierigkeiten, innerhalb eines Monats durchgeführt. Zwei Karzinome wurden bei der sofortigen Ultraschalluntersuchung entdeckt. Die Krebsentdeckungsrate bei Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren betrug 0,002% und bei Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren 0,07%. Die benigne Biopsierate bei Kernbiopsien betrug 0,5% und bei chirurgischen Biopsien 0,02%. Die Kosten für eine Ultraschalluntersuchung betragen 56,05€. Die Kosten für eine zusätzliche Mammographie bei auffälliger Ultraschalluntersuchung betragen 146,49€. Im Fall der beiden Karzinome wurden die Mammographien von einem Experten blind überprüft und als negativ eingestuft. Die Studie kommt zu dem

Ergebnis, dass die Krebsentdeckungsraten niedrig und die Kosten hoch sind. Eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung in dichten Brüsten sollte daher nicht in die Routinepraxis aufgenommen werden, bevor die Ergebnisse laufender klinischer Studien verfügbar sind [6].

De Felice et al. 2007 hatte zum Ziel, den diagnostischen Nutzen und die zusätzlichen Kosten einer kombinierten Sonographie und Mammographie bei der Untersuchung asymptomatischer Frauen mit mammographisch dichten Brüsten zu ermitteln. Von 5.108 asymptomatischen Frauen, die sich einer Mammographie unterzogen, hatten 1.754 dichte Brüste (BIRADS D3 oder D4) und ein negatives mammographisches Ergebnis. Die Ultraschalluntersuchung der Brust wurde unmittelbar nach der Mammographie durchgeführt. Die bei der Ultraschalluntersuchung festgestellten Läsionen wurden zytologisch/histologisch untersucht. Mammographien von Frauen, bei denen bei der Ultraschalluntersuchung ein Karzinom diagnostiziert wurde, wurden von einem externen Radiologen begutachtet. Die Kosten pro diagnostiziertes Karzinom und pro untersuchter Frau wurden auf der Grundlage der damaligen regionalen Gebühren berechnet. Insgesamt wurden 67 Karzinome erkannt. Bei der Mammographie wurden 55 Karzinome und bei der Ultraschalluntersuchung von Frauen mit dichten Brüsten zwölf Karzinome erkannt. Die Ultraschalluntersuchung identifizierte bei 1.567 von 1.754 Frauen eine gutartige Erkrankung (925 ohne fokale Läsionen; 438 einfache Zysten; 56 duktale Ektasien; 148 gutartige feste Läsionen). Zudem 97 komplexe Zysten, 52 Läsionen, die nicht als flüssige oder feste Läsionen unterschieden werden konnten, und 38 feste Läsionen, die bei den verbleibenden 187 von 1.754 Patientinnen einen Verdacht auf Bösartigkeit ergaben. Die Zytologie/Histologie bestätigte ein Karzinom bei zwölf Frauen. Die zusätzlichen Kosten waren 6.123,45€ pro entdecktem Karzinom und 41,89€ pro mit Ultraschall untersuchter Frau. Schließlich wird geschlussfolgert, dass eine Ultraschalluntersuchung der Brust unmittelbar nach der Mammographie bei Frauen mit dichten Brüsten nützlich sei, selbst wenn dieses Verfahren mit erhöhten Kosten verbunden ist [27].

Corsetti et al. 2008 untersuchte den Nutzen von Ultraschall zur Erkennung von Brustkrebs bei Frauen mit dichter Brust und negativem Mammographieergebnis. Von 25.572 Frauen hatten 9.157 eine dichte Brust (BIRADS D3 oder D4) mit negativer

Mammographie und wurden daher einer Ultraschalluntersuchung zugeführt. Durch die Ultraschalluntersuchung wurden 37 Karzinome erkannt. Der größere Anteil der Karzinome wurde bei Patienten unter 50 Jahren festgestellt. Nur durch Ultraschall entdeckte Karzinome wiesen ein günstigeres Stadium auf als Karzinome, die in der Mammographie entdeckt wurden. Durch die Ultraschalluntersuchung wurden zusätzliche Untersuchungen notwendig. Die Kosten pro durch Ultraschall gescreenter Frau und pro durch Ultraschall festgestelltem Karzinom lagen zwischen 59 bis 62€ und 14.618 bis 15.234€. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass der Ultraschall Karzinome bei Frauen mit dichter Brust und negativer Mammographie im Frühstadium erkenne. Der Nutzen sei besonders bei Frauen unter 50 Jahren von Bedeutung [32].

Kelly et al. 2010a beschreibt, dass die Mammographie viele Karzinome übersehe, insbesondere bei Frauen mit dichtem Brustgewebe. Die Studie vergleicht die Leistung und die diagnostische Güte der Mammographie allein und im Vergleich zu einem automatisierten Ultraschall der gesamten Brust (AWBU) plus Mammographie bei Frauen mit dichtem Brustgewebe und/oder mit erhöhtem Brustkrebsrisiko. Das AWBU-Screening wurde an 4.419 Frauen mit routinemäßiger Mammographie getestet. Krebserkrankungen, die während der Studie und der anschließenden 1-Jahres-Nachbeobachtung auftraten, wurden evaluiert. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass sich die Entdeckung von Karzinomen von 23 auf 46 in 6.425 Untersuchungen unter Verwendung von AWBU mit Mammographie verdoppelt habe, was zu einer Erhöhung der diagnostischen Leistung von 3,6 pro 1.000 mit Mammographie allein auf 7,2 pro 1.000 durch zusätzliche AWBU führe. Die Zahl der entdeckten invasiven Karzinome mit einer Größe von 10mm oder weniger verdreifachte sich von sieben auf 21, nachdem die AWBU-Befunde zur Mammographie hinzugefügt wurden. Schließlich wird geschlussfolgert, dass die AWBU zu einer signifikanten Verbesserung der Krebserkennung im Vergleich zur Mammographie allein führe. Die zusätzliche Entdeckung und die geringere Größe der invasiven Karzinome können den Aufwand dieser Methode für Frauen mit dichtem Brustgewebe und/oder hohem Brustkrebsrisiko rechtfertigen [33].

Corsetti et al. 2011 beschreibt, dass die Überwachung von Intervallkarzinomen ein Maß für die Wirksamkeit des Brustscreenings liefere. Eine erhöhte Brustdichte sei ein

Prädiktor des Brustkrebsrisikos und des Risikos von Intervallkarzinomen im Screening. Die Verbesserung der Screening-Sensitivität bei Frauen mit dichten Brüsten durch zusätzlichen Ultraschall könne möglicherweise Intervallkarzinome reduzieren. Die Studie erfasst Intervallkarzinome im ersten Jahr in einer retrospektiven Kohorte von 8.865 Frauen. Frauen mit fettreicher Brust (BIRADS D1 und D2) erhielten ein Mammographie-Screening und Frauen mit dichter Brust (BIRADS D3 und D4) erhielten zusätzlich ein Ultraschall. Zur Identifizierung von Intervallkarzinomen wurde eine Datenverknüpfung mit den Krankenhausentlassungsunterlagen und den Datenbanken des Krebsregisters vorgenommen. Die Krebserkrankungen, die innerhalb eines Jahres nach dem Screening beobachtet wurden, lagen bei 6,3 pro 1000 Untersuchungen in der D1-D2-Gruppe und bei 8,3 pro 1000 Untersuchungen in der D3-D4-Gruppe. In der Kategorie D3 und D4 hatte der Ultraschall der Brüste eine zusätzliche Krebsentdeckungsrate von 4,4 pro 1000 Untersuchungen. Es gab 21 Intervallkarzinome im ersten Jahr. Bei den Intervallkarzinomen handelte es sich um Karzinome im Frühstadium. Die Studie zeige, dass die Einbeziehung von Ultraschall als begleitendes Screening bei Frauen mit D3-D4-Brüsten die Intervallkarzinomrate auf ein ähnliches Niveau bringen würde, wie bei D1-D2-Brüsten. Dies lege nahe, dass eine zusätzliche Krebserkennung mittels Ultraschall den Nutzen des Screenings bei dichten Brüsten wahrscheinlich verbessere [20].

Youk et al. 2011 hatte zum Ziel, die Leistung des Ultraschalls auf der Grundlage der BIRADS-Kategorien bei Frauen mit mammographisch negativem und dichtem Brustgewebe zu untersuchen. Von 3.820 Patienten mit mammographisch negativem und dichtem Brustgewebe und anschließendem Ultraschall bildeten insgesamt 1.046 Frauen, bei denen eine Biopsie oder ein mindestens zweijähriger Kontroll-Ultraschall durchgeführt wurde, die Grundlage dieser retrospektiven Studie. Die Krebsrate jeder BIRADS-Kategorie wurde bestimmt. Es wurden des Weiteren drei Gruppen gebildet. Eine allgemeine, eine screeningbehandelte und eine diagnostische Gruppe. In diesen Gruppen wurden die medizinischen Untersuchungen durchgeführt. Insgesamt wurden 43 Fälle als maligne Erkrankung bestätigt. Die Krebsrate unter den BIRADS-Kategorien und in den drei Gruppen war signifikant unterschiedlich. Am höchsten war sie in der Diagnostikgruppe. Die Rate der auffälligen Befunde, der positive prädiktive Wert der durchgeführten Biopsie, die Entdeckungsrate von

Karzinomen und die Rate von Karzinomen im Frühstadium sowie die Größe des invasiven Karzinoms waren in den drei Gruppen signifikant unterschiedlich und in der Diagnostikgruppe am höchsten. Hinsichtlich der Karzinommerkmale war der Anteil des fortgeschrittenen Karzinoms in der Diagnostikgruppe am höchsten. Es wird geschlussfolgert, dass die Ultraschalluntersuchung der Brust auf der Basis von BIRADS als Ergänzung zu einer negativen Mammographie bei Frauen mit dichtem Brustgewebe zur Früherkennung von Malignomen nützlich sein könne [31].

Ohuchi et al. 2016 untersucht die Wirksamkeit der zusätzlichen Ultraschalluntersuchung bei Frauen mit dichtem Brustgewebe. Dazu wurden asymptomatische Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren an 42 Studienzentren in 23 Präfekturen registriert. Die teilnahmeberechtigten Frauen hatten in den vorangegangenen fünf Jahren keine Krebserkrankung in der Anamnese und hatten eine Lebenserwartung von mehr als fünf Jahren. Die Teilnehmerinnen wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 randomisiert, um sich innerhalb von zwei Jahren zweimal einer Mammographie und Ultraschalluntersuchung (Interventionsgruppe) oder nur einer Mammographie (Kontrollgruppe) zu unterziehen. Die wichtigsten Untersuchungsergebnisse waren Sensitivität, Spezifität, Krebserkennungsrate und Stadienverteilung bei der ersten Runde des Screenings. Von 72.998 registrierten Frauen wurden 36.859 in die Interventionsgruppe und 36.139 in die Kontrollgruppe eingeteilt. Die Sensitivität war in der Interventionsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe, während die Sensitivität bei bestimmten Städten signifikant niedriger war. In der Interventionsgruppe wurden mehr Karzinome festgestellt als in der Kontrollgruppe. Diese Karzinome waren häufiger im Stadium 0 und 1. In der Interventionsgruppe wurden 18 Intervallkarzinome festgestellt, verglichen mit 35 in der Kontrollgruppe. Es wird geschlussfolgert, dass die adjuvante Ultraschalluntersuchung die Sensitivität und die Entdeckungsrate von Karzinomen im Frühstadium erhöhe [26].

Die in diesem Abschnitt dargelegten Studien untersuchten, was für einen Nutzen ein zusätzlicher Ultraschall bei Frauen mit dichter Brust hat. Elf Studien kamen zu dem Ergebnis, dass ein zusätzlicher Ultraschall bei dichtem Brustgewebe nützlich sei. Zwei Studien schlussfolgerten, dass der Nutzen nicht überwiege und konnten daher keine Empfehlung aussprechen. So schreibt Brancato et al. 2007, dass die Krebsentdeckungsrate niedrig und die Kosten hoch seien. Daher solle eine

zusätzliche Ultraschalluntersuchung nicht in die Routinepraxis aufgenommen werden. Corsetti et al. 2006 bestätigt zwar die Möglichkeit, dass die Ultraschalluntersuchung okkulte Karzinome in dichten Brüsten erkennen könne, die Evidenz sei aber unzureichend, um den Ultraschall als Routine-Screening in die Praxis einzuführen. Anders sehen es im Vergleich dazu die Studien Buchberger et al. 1999, Buchberger et al. 2000, Kaplan et al. 2001, Kolb et al. 2002, Crystal et al. 2003, De Felice et al. 2007, Corsetti et al. 2008, Kelly et al. 2010a, Corsetti et al. 2011, Youk et al. 2011 und Ohuchi et al. 2016. Die Studien Buchberger et al. 1999 und Buchberger et al. 2000 kommen zu dem Ergebnis, dass die ergänzende Sonographie zum Nachweis einer signifikant höheren Anzahl von ansonsten okkulten Karzinomen führe. Auch Kaplan et al. 2001 bewertet den Ultraschall als nützlich und schreibt, dass die Krebsentdeckungsrate vergleichbar mit der der Mammographie sei. In den Studien Kolb et al. 2002, Crystal et al. 2003 und Kelly et al. 2010a erhöhe ein zusätzlicher Ultraschall die Erkennung von kleinen Karzinomen im niedrigen Stadium signifikant. Ohuchi et al. 2016 schlussfolgert, dass die Sensitivität und Entdeckungsrate von Karzinomen im Frühstadium erhöht wird. De Felice et al. 2007 bewertet das zusätzliche Verfahren trotz der erhöhten Kosten als nützlich. In der Studie Corsetti et al. 2008 profitieren besonders Frauen unter 50 Jahren von einem zusätzlichen Ultraschall. In Corsetti et al. 2011 bringe die Sonographie die Intervallkarzinomrate in dichten Brüsten auf ein ähnliches Niveau wie bei fettreichen Brüsten. Und Youk et al. 2011 kommt zu dem Ergebnis, dass ein ergänzender Ultraschall auf der Basis von BIRADS zur Früherkennung nützlich sein könne.

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit stützt die Schlussfolgerungen der genannten elf Studien dahingehend, dass die Kombination der Verfahren Mammographie und Ultraschall eine signifikant höhere Sensitivität hat und damit mehr Karzinome diagnostiziert. Dies ist unabhängig von der Brustdichte der Fall. Allerdings kommt die Arbeit auch zu dem Ergebnis, dass der Ultraschall die schlechteste Spezifität hat. Die hohe Sensitivität in Kombination mit der niedrigen Spezifität führt zu einer hohen Anzahl an falsch-positiven Befunden.

4.1.3 US als primäre Screening-Methode

Ohlinger et al. 2006 entwarf eine prospektive doppelblinde Studie, um zu ermitteln, ob ein primäres Brustkrebs-Screening mittels Ultraschall in der Lage ist, Brustkrebs unabhängig von der Gewebedichte zu erkennen und ob die Rate unnötiger Biopsien akzeptabel bleibt, wenn die Diagnostik auf Ultraschall basiert. Die bilaterale Ultraschalluntersuchung der Brust wurde bei 448 asymptomatischen Frauen als erste diagnostische Methode durchgeführt. Die Ultraschallbilder wurden anhand einer Reihe von standardisierten diagnostischen Kriterien interpretiert. Anschließend wurden Mammographien durchgeführt. Die Radiologen, die die Mammographien auswerteten, waren hinsichtlich der sonographischen Ergebnisse blind. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass insgesamt drei nicht tastbare Brustkarzinome mittels Ultraschall und Mammographie nachgewiesen wurden. Alle drei ultrasonographisch nachgewiesenen Brustkarzinome waren kleiner als 1cm. Alle drei Karzinome wurden mit beiden Methoden korrekt erkannt. Bei der Ultraschalluntersuchung betrug die falsch-positive Rate 1,1% (n=5) und bei der Mammographie 0,6% (n=3). Wenn beide Methoden kombiniert wurden, betrug die Rate der unnötigen offenen Biopsien 1,6% (n=7). Es wird geschlussfolgert, dass ohne vorherige Mammographie die primäre hochauflösende Sonographie der Brust in der Lage sei, nicht palpable Mammakarzinome bei asymptomatischen Frauen in einem frühen Stadium zu erkennen. Die Rate unnötiger offener Biopsien sei gering und das Verhältnis von benignen zu malignen Biopsien akzeptabel [28].

Im Vergleich dazu kommt die vorliegende Arbeit zu dem Ergebnis, dass der Ultraschall bezüglich der Sensitivität ähnliche Werte wie die Mammographie erzielt. Allerdings weist der Ultraschall hinsichtlich der Spezifität die schlechtesten Ergebnisse auf.

4.2 Interpretation

Auswahl Literatur

In diese Metaanalyse wurden Studien eingeschlossen, deren Studiendesign nicht randomisiert kontrolliert war. Grund hierfür ist, dass andernfalls zahlreiche Studien ausgeschlossen werden müssten. Es stellt sich die Frage, warum die meisten Studien ein anderes Design wählen. Warum gibt es nicht mehr randomisiert kontrollierte Studien? Eine Antwort darauf könnte sein, dass man keiner Frau zumuten kann, den Zufall entscheiden zu lassen, ob sie sich regelmäßig screenen lässt oder nicht. Bei diesem sensiblen Thema hat jede Frau ihre individuelle Meinung. Aus diesem Grund sind randomisiert kontrollierte Studien in der Praxis kaum realisierbar. Wenn dennoch eine randomisiert kontrollierte Studie durchgeführt werden würde, wäre der Teilnehmerkreis selektiert. Eine solche Studie hätte keinen hohen Aussagewert. Deshalb sollte man Beobachtungsstudien nicht ausschließen. Die Konsequenz des Cochrane Collaboration, dass Beobachtungsstudien nicht berücksichtigt werden, ist für Screening-Untersuchungen nicht zielführend. Damit blieben Erfahrungen von Millionen von Frauen unbeachtet, und das nur wegen des Studiendesigns.

Die wichtigsten Ergebnisse

Die Sensitivität und die Spezifität sind für jede Kombination der Untersuchungstechniken zu bestimmen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Sensitivität in erster Linie durch das Untersuchungsverfahren bestimmt wird und nicht durch die Brustdichte. Dass der p-Wert für die Brustdichte nicht signifikant ist, könnte an der geringen Fallzahl liegen, da nur wenige Studien verglichen werden konnten. Zudem streut die Sensitivität der Verfahren bei dichten Brüsten sehr stark. Wegen der breiten Streuung ist es schwierig, einen Unterschied nachzuweisen. Tendenziell jedoch ist der Mittelwert der Sensitivität bei dichten Brüsten geringer. Das Verfahren MA+US ist bezüglich Sensitivität den beiden anderen Verfahren signifikant überlegen. Das gilt allgemein als auch für die beiden Brustdichten „fatty“ und „dense“ separat. Allerdings wird die Sensitivität erhöht auf Kosten der Spezifität. Es ist nicht sinnvoll, allein die Sensitivität eines Verfahrens zu betrachten ohne die Spezifität zu berücksichtigen (oder umgekehrt).

Bei der Spezifität ist kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verfahren nachweisbar, wobei der Ultraschall hier die schlechtesten Werte aufweist. Die Spezifität wird im Laufe der Zeit geringer, ohne dass ein Anstieg der Sensitivität nachzuweisen ist. Demnach gibt es weniger richtig-negative Befunde und mehr falsch-positive.

Der positive Vorhersagewert hängt stark von der Spezifität ab. Das war zu erwarten, da eine hohe Spezifität bedeutet, dass es wenig falsch-positive Befunde gibt. Die Spezifität spielt beim negativen Vorhersagewert auch eine Rolle. Stark abhängig ist der negative Vorhersagewert aber von der Sensitivität. Auch das ergibt Sinn, denn eine hohe Sensitivität bedeutet, dass es wenig falsch-negative Befunde gibt. Es lässt sich sagen, je höher die Sensitivität und je geringer die Spezifität, desto höher ist der negative Vorhersagewert. Das Verfahren und die Dichte haben einen Einfluss auf den negativen, aber keinen Einfluss auf den positiven Vorhersagewert. Das gilt, wenn das Verfahren oder die Dichte allein analysiert werden. Bei den multiplen Analysen sind diese beiden Faktoren nicht mehr signifikant. Allein die Sensitivität ist kausal mit dem negativen Vorhersagewert verbunden.

Der Grund hierfür liegt darin, dass die anderen Einflussgrößen mit der Sensitivität assoziiert sind. Je höher die Sensitivität, desto geringer die Spezifität. Die Sensitivität hängt auch mit dem Verfahren und mit der Dichte zusammen. Deshalb bringen diese Variablen – wenn sie zusammen mit der Sensitivität analysiert werden – keine zusätzlichen Informationen mehr. Der statistische Einfluss dieser Variablen ist dann nicht mehr relevant.

Einordnung

Ein Grund, warum Frauen am Screening teilnehmen, ist der psychologische Effekt. Es ist ein beruhigendes Gefühl, einen unauffälligen Befund mitgeteilt zu bekommen. Entscheidend sollte aber sein, dass man eher einen Nutzen als einen Schaden durch das Screening hat. Es stellt sich also die Frage, von welchen Kriterien die Nützlichkeit des Screenings abhängt. Damit das Screening nützlich ist, muss es zum einen eine hohe Sensitivität haben, also möglichst viele Erkrankte erkennen, und zum anderen durch eine hohe Spezifität möglichst selten einen falsch-positiven Befund liefern. Aus den Ergebnissen der Arbeit geht hervor, dass die Sensitivität in

erster Linie vom Verfahren abhängt. Das Kombinationsverfahren MA+US ist den beiden anderen Verfahren signifikant überlegen. Und das sowohl bei der Brustdichte „fatty“ als auch „dense“. Wenn es also darum geht, möglichst viele Erkrankte zu finden, erscheint das Verfahren MA+US am nützlichsten. Allerdings muss die Sensitivität zusammen mit der Spezifität betrachtet werden.

Erfolgversprechend ist ein Screening nur dann, wenn es neben einem guten Suchtest mit einer hohen Sensitivität, welcher mit dem Verfahren MA+US gegeben wäre, auch aus einem guten Bestätigungstest mit einer hohen Spezifität bestünde. So ein Bestätigungstest fehlt derzeit jedoch. Gemäß der Analyse dieser Arbeit ist die Spezifität im Laufe der Zeit sogar geringer geworden.

Da es derzeit noch keinen Test gibt, der herausfinden kann, wie sich ein positiver Befund in der Zukunft entwickeln wird, wird jede Auffälligkeit therapiert, selbst wenn der Befund zu Lebzeiten nicht relevant geworden wäre. Dadurch gibt es im Vergleich zum Nutzen eine hohe Anzahl an falsch-positiven Befunden. Ingrid Mühlhauser schreibt in Ihrer Veröffentlichung „Screening auf Brustkrebs/Mammographie-Screening“, dass durch das Mammographie-Screening etwa eine von 2000 Frauen weniger an Brustkrebs stirbt, wobei etwa zehn von 2000 Frauen eine Brustkrebsdiagnose erhalten und behandelt werden, was ihnen ohne Screening erspart geblieben wäre [36]. Wenn eine von 2000 Frauen gerettet wird und zehn Frauen unnötig behandelt werden, dann ist es wahrscheinlicher, dass man durch die Teilnahme am Screening eher einen Schaden als einen Nutzen haben wird. Diese Wahrscheinlichkeit wird größer, je öfter man am Screening teilnimmt. Etwa zehn von 2000 Frauen werden umsonst biopsiert, bestrahlt, chemotherapiert, mastektomiert oder anderweitig behandelt und dadurch enormen psychischen und emotionalen Belastungen ausgesetzt. Diese unnötigen Behandlungen sind außerdem mit Unmengen an Kosten verbunden. Überdiagnosen und Übertherapien schaden also nicht nur der Frau, sondern der gesamten Gesellschaft. Das sind die Schwachpunkte des derzeitigen Mammographie-Screenings.

Der fehlende Bestätigungstest ist ein Faktor, warum falsche Befunde erhoben werden. Um den Anteil an falsch-positiven Befunden zu reduzieren, muss man die Vorhersagewerte betrachten. Die Vorhersagewerte steigen mit der Prävalenz. Da die

Prävalenz in der Bevölkerung insgesamt nicht hoch (genug) ist, sind die Vorhersagewerte auch niedrig. Für ein erfolgreiches Screening müsste also die Prävalenz in der untersuchten Population höher sein. In dieser Arbeit wurde für die Prävalenz von acht Karzinomen pro 1000 Patienten für die Mammographie ein positiver Vorhersagewert von 11,08% im Median berechnet. Die Prävalenz von acht von 1000 gilt in etwa für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren [36], also die Altersgruppe, in der das Mammographie-Screening in Deutschland angeboten wird. Die Wahrscheinlichkeit, dass jemand in der Screening-Population des deutschen Mammographie-Screening-Programms mit einem positiven Testergebnis tatsächlich erkrankt ist, beträgt laut vorliegendem Ergebnis im Median also nur 11,08%. Geht man nun von einer Hochrisikogruppe aus, bei der 100 Brustkrebsdiagnosen pro 1000 Patienten gestellt werden, erhöht sich dieser positive Vorhersagewert im Median auf 62,88%. Daher ist ein Screening eher für die Population der Risikopatienten erfolgversprechend. Also beispielsweise Frauen mit einem genetischen Risiko, mit entsprechender Familienanamnese, einer Hormonersatztherapie und Frauen mit sonstigen Risikofaktoren.

Die Untersuchung der Studien in dieser Metaanalyse legt nahe, dass die Mammographie nicht generell für alle Frauen zwischen 50 bis 69 Jahren angeboten werden sollte. Es sollten nur noch Frauen untersucht werden, die ein bestimmtes Risikoprofil erfüllen, unabhängig vom Alter. Dazu wäre ein Score hilfreich, bei dem für jeden Risikofaktor, je nach Schwere des Faktors, ein oder mehr Punkte vergeben werden. Risikofaktoren, die in diesen Score eingeschlossen würden, könnten unter anderem sein: Genetisches Risiko, Familienanamnese, Hormonersatztherapie, Rauchen, Adipositas, Ernährung. Erst bei Erreichen eines bestimmten Punktwertes würde das Screening empfohlen werden. Das könnte den Anteil der Überdiagnosen und der unnötigen Therapien in der Population reduzieren und das Mammographie-Screening sicherer und damit nützlicher machen.

Der Nutzen des Screening-Programms wird desweiteren nicht nur vom frühzeitigen Erkennen einer Erkrankung, sondern auch vom verminderten Auftreten von unerwünschten Spätfolgen, wie beispielsweise der Progression der Krankheit oder der Mortalität, bestimmt. Um unerwünschte Spätfolgen zu reduzieren, ist eine adäquate Therapie erforderlich. Die Tauglichkeit einer solchen Therapie sollte in

einer gesonderten Arbeit untersucht werden. Dieser zweite Schritt bleibt bei der Bewertung des Nutzens von Screening-Maßnahmen oft unerwähnt. Vielmehr wird auf die hohe Sensitivität verwiesen, was jedoch nicht ausreichend ist.

4.3 Schwachpunkte

Ein Schwachpunkt dieser Arbeit ist die geringe Fallzahl. Von 45 Studien mussten 28 ausgeschlossen werden. Nicht alle Studien der verbliebenen 17 machten vollständige Angaben über Sensitivität und Spezifität, sodass für die Berechnung der Vorhersagewerte weitere Teilstudien ausgeschlossen werden mussten, weshalb die Fallzahl nochmals geringer wurde. Des Weiteren wurden die Studien zwischen den Jahren 1999 bis 2016 durchgeführt, also in unterschiedlichen Zeiten mit unterschiedlichem Equipment und unterschiedlichen Bedingungen. Und zuletzt haben nicht alle Studien dasselbe Ziel untersucht. Einige untersuchten den Effekt auf die Krebsentdeckungsrate allgemein und andere den Effekt auf Intervallkarzinome. Einige boten den Ultraschall allen Frauen an, andere nur Frauen mit dichtem Brustgewebe. Durch diese Unterschiede wird die Vergleichbarkeit erschwert. Um dennoch eine faire Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurden größere Studien in kleinere Teilstudien mit homogenen Studienpopulationen unterteilt.

4.4 Konklusion

Für die Zukunft wäre es wünschenswert, eine groß angelegte prospektive Studie mit Cross-over-Design durchzuführen, in der man die Verfahren Mammographie und Ultraschall miteinander vergleicht. Jede Frau, die am Screening teilnimmt, sollte mit beiden Verfahren untersucht werden. Dazu werden die Teilnehmerinnen randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe erhält zuerst eine Ultraschalluntersuchung. Der Befund und die auf diesem Befund basierende Behandlungsoption beziehungsweise das weitere Vorgehen werden dokumentiert. Danach erhält jede Frau, egal ob die erste Untersuchung positiv oder negativ ausgefallen ist, eine Mammographie. Auch hier werden der Befund und die auf diesem Befund basierende Behandlungsoption / das weitere Vorgehen dokumentiert. Anschließend wird verglichen, ob der Ultraschall und die Mammographie zu denselben Befunden und zum selben weiteren Vorgehen gelangt sind, oder ob sich

nach Anwendung der Mammographie die Entscheidung bezüglich der Weiterbehandlung geändert hat. In der zweiten Gruppe wird analog vorgegangen, wobei die Frauen als erstes die Mammographie und im Anschluss die Ultraschalluntersuchung erhalten. So eine Studie wäre auch ethisch nicht problematisch, denn Frauen, die sich screenen lassen, werden generell mit der Mammographie untersucht.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die weltweit am häufigsten diagnostizierte maligne Erkrankung bei Frauen ist Brustkrebs. In Deutschland erkrankten 2016 etwa 69.000 Frauen und etwa 19.000 Frauen sind an Brustkrebs gestorben. Im europaweiten Vergleich liegt Deutschland bezüglich Inzidenz und Mortalität über dem EU-Durchschnitt im oberen Mittelfeld. 2009 wurde das Mammographie-Screening-Programm für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren vollständig bundesweit umgesetzt. Die Teilnehmerquote liegt seit 2009 bei etwa 50%. Der Nutzen des Mammographie-Screenings ist allerdings umstritten.

Nach Überprüfung aller 45 Studien und Anwendung der Einschlusskriterien konnten 17 Studien aus den Jahren 1999 bis 2016 eingeschlossen werden. Diese wurden in 98 Teilstudien aufgeteilt, wovon 57 in die Analyse einfließen. Es wurden auch Studien eingeschlossen, deren Studiendesign nicht randomisiert kontrolliert war. Grund hierfür ist, dass andernfalls zahlreiche Studien ausgeschlossen werden müssten. Zudem kann man keiner Frau zumuten, den Zufall entscheiden zu lassen, ob sie sich regelmäßig untersuchen lässt oder nicht. Bei diesem sensiblen Thema hat jede Frau ihre individuelle Meinung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Sensitivität in erster Linie durch das Untersuchungsverfahren bestimmt wird. Das Verfahren Mammographie + Ultraschall ist bezüglich Sensitivität den beiden anderen Verfahren signifikant überlegen. Allerdings wird die Sensitivität erhöht auf Kosten der Spezifität. Bei der Spezifität ist kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verfahren nachweisbar, wobei der Ultraschall hier die schlechtesten Werte aufweist. Der negative Vorhersagewert hängt kausal allein von der Sensitivität ab. Der positive Vorhersagewert hängt stark von der Spezifität ab.

Damit ein Brustkrebs-Screening erfolgversprechend ist, sollte er aus einem guten Such- und Bestätigungstest bestehen. Ein Suchtest mit einer hohen Sensitivität wäre durch das Kombinationsverfahren Mammographie + Ultraschall gegeben. Es fehlt jedoch ein Bestätigungstest mit einer hohen Spezifität. Dadurch gibt es viele falsch-positive Befunde mit entsprechend folgender Übertherapie. Nur eine von 2000

Frauen hat durch das Mammographie-Screening einen Nutzen, während zehn von 2000 Frauen umsonst bestrahlt, chemotherapiert oder anderweitig behandelt und dadurch enormen psychischen und emotionalen Belastungen ausgesetzt werden. Diese unnötigen Behandlungen sind außerdem mit Unmengen an Kosten verbunden. Übertherapien schaden also nicht nur der Frau, sondern der gesamten Gesellschaft.

Um den Anteil an falsch-positiven Befunden zu reduzieren, müsste die Prävalenz in der untersuchten Population höher sein. Die Wahrscheinlichkeit, dass jemand in der Screening-Population des deutschen Mammographie-Screening-Programms mit einem positiven Testergebnis tatsächlich erkrankt ist, beträgt laut vorliegendem Ergebnis im Median nur 11,08%. Geht man von einer Hochrisikogruppe aus, bei der 100 Brustkrebsdiagnosen pro 1000 Patienten gestellt werden, erhöht sich dieser positive Vorhersagewert im Median auf 62,88%. Daher ist ein Screening eher für die Population der Risikopatienten erfolgversprechend. Also beispielsweise Frauen mit einem genetischen Risiko, einer entsprechenden Familienanamnese, einer Hormonersatztherapie oder mit sonstigen Risikofaktoren. Zukünftig könnte ein Score hilfreich sein, bei dem für jeden Risikofaktor, je nach Schwere des Faktors, ein oder mehr Punkte vergeben werden. Erst bei Erreichen eines bestimmten Punktwertes würde das Screening empfohlen werden. Das könnte den Anteil der Überdiagnosen und der unnötigen Therapien in der Population reduzieren und das Mammographie-Screening sicherer und damit nützlicher machen.

Für die Zukunft wäre es außerdem wünschenswert, eine groß angelegte prospektive Studie mit Cross-over-Design durchzuführen, in der man die Verfahren Mammographie und Ultraschall miteinander vergleicht. Es sollte verglichen werden, ob der Ultraschall beziehungsweise die Mammographie zu denselben Befunden und zum selben weiteren Vorgehen gelangt sind, oder ob sich nach Anwendung des zweiten Verfahrens die Entscheidung bezüglich der Weiterbehandlung geändert hat. So eine Studie wäre auch ethisch nicht problematisch, denn Frauen, die sich screenen lassen, werden generell mit der Mammographie untersucht.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. World Health Organization. *Cancer*. 2018 [23.06.2020]; Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. *Brustkrebs*. 2019 [23.06.2020]; Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html.
3. Barnes, B., et al., *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. 2016, Robert Koch-Institut. p. 36-39.
4. Malek, D. and V. Kääh-Sanyal, *Implementation of the German Mammography Screening Program (German MSP) and First Results for Initial Examinations, 2005-2009*. *Breast Care (Basel)*, 2016. **11**(3): p. 183-7.
5. Gøtzsche, P.C. and K.J. Jørgensen, *Screening for breast cancer with mammography*. *Database Syst Rev*, 2013. **2013**(6): p. Cd001877.
6. Brancato, B., et al., *Negligible advantages and excess costs of routine addition of breast ultrasonography to mammography in dense breasts*. *Tumori*, 2007. **93**(6): p. 562-6.
7. Buchberger, W., et al., *Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography*. *Semin Ultrasound CT MR*, 2000. **21**(4): p. 325-36.
8. AMBOSS-Bibliothek. *Diagnostik in der Gynäkologie: Abstract*. 2020 [21.04.2020 [23.06.2020]; Available from: <https://next.amboss.com/de/article/SN0y0g#G6bBmu>.
9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft, and Deutsche Krebshilfe. *Früherkennung von Brustkrebs: Eine Entscheidungshilfe für Frauen*. 2010 [23.06.2020]; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/077-001-OL-p1_S3_Brustkrebs_Fruherkennung.pdf.
10. AMBOSS-Bibliothek. *Röntgen: Technischer Hintergrund*. 2020 [08.05.2020 [23.06.2020]; Available from: <https://next.amboss.com/de/article/in0JGg#xjXEcy>.
11. AMBOSS-Bibliothek. *Diagnostik in der Gynäkologie: Radiologische Diagnostik*. 2020 [21.04.2020 [23.06.2020]; Available from: <https://next.amboss.com/de/article/SN0y0g#sxXtBZ0>.
12. Deutsches Krebsforschungszentrum. *Mammographie zur Früherkennung von Brustkrebs*. 2015 [02.12.2018 [23.06.2020]; Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/mammographie-frueherkennung.php>.
13. AMBOSS-Bibliothek. *Nuklearmedizin und Strahlenschutz: Technischer Hintergrund*. 2019 [15.05.2019 [23.06.2020]; Available from: <https://next.amboss.com/de/article/Mn0MFg#Y1581c5dbf319f4c303b9610f31425275>.
14. Deutsches Krebsforschungszentrum. *Mammographie: So wird die Röntgenuntersuchung der Brust durchgeführt*. 2015 [16.07.2016 [23.06.2020]; Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/bildgebung/mammographie-durchfuehrung.php>.

15. Løberg, M., et al., *Benefits and harms of mammography screening*. Breast Cancer Res, 2015. **17**(1): p. 63.
16. AMBOSS-Bibliothek. *Röntgen: Komplikationen*. 2020 08.05.2020 23.06.2020]; Available from: https://next.amboss.com/de/article/in0JGg#_jX51y.
17. Leinmüller, R., *Zusätzlicher Ultraschall bei dichter Brust gefordert*. Deutsches Ärzteblatt, 2010. **107**(46): p. 2287-2288.
18. Evans, A., et al., *Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging*. Insights Imaging, 2018. **9**(4): p. 449-461.
19. Gartlehner, G., et al., *Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk*. Database Syst Rev, 2013. **2013**(4): p. Cd009632.
20. Corsetti, V., et al., *Evidence of the effect of adjunct ultrasound screening in women with mammography-negative dense breasts: interval breast cancers at 1 year follow-up*. Eur J Cancer, 2011. **47**(7): p. 1021-6.
21. Kolb, T.M., J. Lichy, and J.H. Newhouse, *Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations*. Radiology, 2002. **225**(1): p. 165-75.
22. Zonderland, H.M., et al., *Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography*. Radiology, 1999. **213**(2): p. 413-22.
23. Buchberger, W., et al., *Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup*. AJR Am J Roentgenol, 1999. **173**(4): p. 921-7.
24. Crystal, P., et al., *Using sonography to screen women with mammographically dense breasts*. AJR Am J Roentgenol, 2003. **181**(1): p. 177-82.
25. Leconte, I., et al., *Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density*. AJR Am J Roentgenol, 2003. **180**(6): p. 1675-9.
26. Ohuchi, N., et al., *Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial*. Lancet, 2016. **387**(10016): p. 341-348.
27. De Felice, C., et al., *Diagnostic utility of combined ultrasonography and mammography in the evaluation of women with mammographically dense breasts*. J Ultrasound, 2007. **10**(3): p. 143-51.
28. Ohlinger, R., et al., *Non-palpable breast lesions in asymptomatic women: diagnostic value of initial ultrasonography and comparison with mammography*. Anticancer Res, 2006. **26**(5b): p. 3943-55.
29. Corsetti, V., et al., *Role of ultrasonography in detecting mammographically occult breast carcinoma in women with dense breasts*. Radiol Med, 2006. **111**(3): p. 440-8.
30. Kaplan, S.S., *Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue*. Radiology, 2001. **221**(3): p. 641-9.
31. Youk, J.H., et al., *Performance of hand-held whole-breast ultrasound based on BI-RADS in women with mammographically negative dense breast*. Eur Radiol, 2011. **21**(4): p. 667-75.
32. Corsetti, V., et al., *Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost*. Eur J Cancer, 2008. **44**(4): p. 539-44.

33. Kelly, K.M., et al., *Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts*. Eur Radiol, 2010. **20**(3): p. 734-42.
34. Zanello, P.A., et al., *Breast ultrasound diagnostic performance and outcomes for mass lesions using Breast Imaging Reporting and Data System category 0 mammogram*. Clinics (Sao Paulo), 2011. **66**(3): p. 443-8.
35. Kerlikowske, K., *Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit*. J Natl Cancer Inst Monogr, 1997(22): p. 79-86.
36. Mühlhauser, I., *Screening auf Brustkrebs/Mammografie-Screening*. Deutsche Zeitschrift für Onkologie, 2013. **45**: p. 80-85.

7 DANKSAGUNG

Ich möchte Frau Prof. Dr. Christel Weiß meinen großen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten. Besonderen Dank schulde ich ihr auch für die hervorragende Betreuung, die sehr angenehme Zusammenarbeit und die Möglichkeit, mich jederzeit mit Fragen bei ihr zu melden, was zu vielen interessanten und aufschlussreichen Besprechungen führte. Zudem danke ich ihr für die Durchsicht meiner Arbeit und die Hinweise, die zur Vollendung derselben beigetragen haben. Nicht zuletzt haben mir die vielen motivierenden Worte große Freude an der Arbeit bereitet.

Danken möchte ich auch Frau Dr. Svetlana Hetjens, die mir zum Verständnis vieler Quellen verhalf und mir wichtige sachliche Hinweise gab.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Ulrich Placzek für den freundlichen Empfang in München und die anschließende sehr lehrreiche und inspirierende Vorlesung zum Thema.

Zu guter Letzt danke ich meinem Ehemann Michael, der mich durch die ganze Zeit unterstützt und mir den Rücken frei gehalten hat, wodurch ich mich ganz auf diese Arbeit konzentrieren konnte.