

# Zusätzliche Bildgebung bei der Brustkrebsfrüherkennung

*Dr. Joachim C. Zink*

Für Ärztinnen und Ärzte wie auch für Patientinnen und Patienten ist die wichtigste Forderung an ein Screeningverfahren, dass es Erkrankte möglichst zuverlässig erkennen soll. Leider wird die große Bedeutung der fälschlicherweise als krank Erkannten (sog. Falsch-Positiven) häufig unterschätzt.

Eine zu hohe Zahl falsch-positiver Ergebnisse bei der Anwendung eines Untersuchungsverfahrens kann die Akzeptanz eines Screenings erheblich beeinträchtigen und es aus gesundheitsökonomischer Sicht gefährden, wie die folgenden Ausführungen zeigen.

Die entscheidende Frage für Patientinnen und ihre behandelnden Ärzte lautet deshalb:

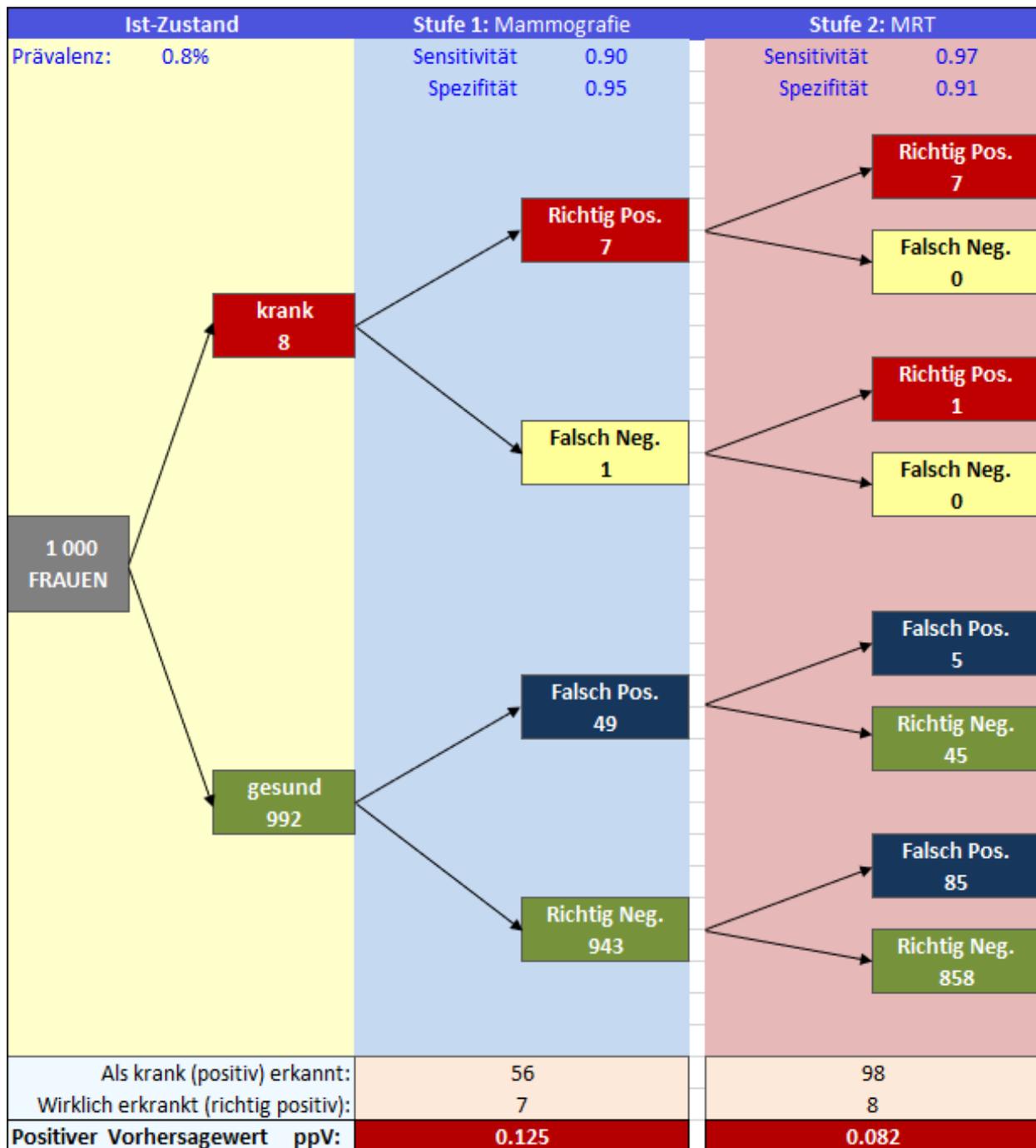
Liegt tatsächlich ein Tumor vor, wenn ein positiver Befund erhoben wird, oder ist dies möglicherweise falscher Alarm? Und wird durch zusätzlich durchgeführte Untersuchungen die Sicherheit der diagnostischen Aussage auch wirklich erhöht?

Mehr Screening bei weitgestellter Indikation führt nicht automatisch zu mehr Sicherheit in der Aussage. Mit jeder zusätzlichen Untersuchung im Zielkollektiv steigt nicht nur der diagnostische Gewinn – es kommen auch weitere „Falsch-Positive“ hinzu. Kein Untersuchungsverfahren erkennt Gesunde zu 100%.

Und da sich in einem (unselektierten) Zielkollektiv normalerweise mehr Gesunde als Kranke befinden, zumindest bei Brustkrebs, werden bei großem Screeningvolumen auch mehr Falsch-Positive detektiert als wirklich Erkrankte.

Die Auswirkungen zeigen sich deutlich, wenn der positive Vorhersagewert (ppV, positive predictive value) berechnet wird (Bayesscher Ansatz).

Die folgende Abbildung – zur Vereinfachung wird nur die Kombination von Mammografie und MRT ohne Sonografie betrachtet – illustriert dies (gerundete Werte):



Von 1 000 asymptomatischen Frauen zwischen 50 und 69 Jahren sind im Mittel 8 an Brustkrebs erkrankt (Prävalenz). Die Mammografie hat eine Erkennungsrate (Sensitivität) von ca. 90%, d.h. 10% der an einem Brustkrebs leidenden Frauen werden bei diesem Verfahren übersehen.

Mit der Mammografie (1. Stufe) entdeckt werden sieben erkrankte Frauen, eine Tumor-positive Frau wird nicht erkannt. Von den 992 gesunden Frauen

werden aber nur 943 als tatsächlich gesund erkannt und rund 49 fälschlicherweise als erkrankt eingestuft. Das Maß hierfür ist die Spezifität (Robustheit), die angibt, mit welcher Rate Gesunde als solche erkannt werden.

Das Risiko auf der ersten Stufe, dass eine Frau mit positivem Mammografiebefund tatsächlich an einem Mamma-Karzinom leidet, liegt bei 7 (krank und erkannt) von insgesamt 56 (positiv Getesteten), also bei rund 12.5% (positive predictive value: ppV = 7/56).

Oder anders formuliert: fast 88% der Frauen mit einem erstmaligen, positiven Mammografie-Screening-Befund haben *keinen* Brustkrebs.

Die Situation ändert sich, wenn ein zweites Untersuchungsverfahren angeschlossen wird, um „die bisherigen Ergebnisse durch ergänzende Bildgebung weiter zu verbessern.“ Würde man *alle* 1 000 Frauen mit dem MRT nachuntersuchen (wird man aus Kostengründen nicht tun, das Beispiel soll nur das Prinzip aufzeigen), so würde auf der 2. Stufe auch die *eine*, mit der Mammografie nicht entdeckte Tumorpatientin mit dem MRT sicher diagnostiziert. Insgesamt ergäben sich acht tatsächlich Erkrankte, aber rund 90 Falsch-Positive.

Durch die große Zahl neu hinzugekommener Falsch-Positiver (im Vergleich zu nur einer Richtig-Positiven) würde der Vorhersagewert auf rund 8.2% absinken (ppV = 8/98) und die Sicherheit der diagnostischen Aussage somit schlechter.

Man muss sich klar machen, dass nach der 1. Stufe des Diagnostikprozesses (Mammografie) bereits über 90% der tatsächlich Erkrankten (richtig) erkannt sind und nur noch nach 1 von 1 000 Frauen gefahndet wird. Mit jedem weiteren Zusatzdiagnostikschritt (an in der Mehrzahl Gesunden) trägt dessen Falsch-Positiv-Rate erheblich zur Erhöhung der Zahl insgesamt positiv Getesteter bei.

Die Abbildung zeigt, dass die angestrengte Zusatzdiagnostik letztlich dazu dient, die *eine* der Mammografie entgangene Patientin zu identifizieren. Und diese gehört möglicherweise (mit einer 10-20%-igen Wahrscheinlichkeit) in die Gruppe der „Überdiagnosen“, die von einer Entdeckung gar nicht profitiert. Dem möglichen Nutzen für *eine* unerkannt Erkrankte von 1 000 Frauen steht ein potentieller Schaden für eine Vielzahl von Gesunden, aber Falsch-Positiven gegenüber.

Was zudem vielfach übersehen wird ist, dass es sich beim Mammografie-Screening ja auch um einen stochastischen Prozess (Bernoullikette ) handelt, um die *mehrfache* Anwendung eines „Zufallsexperimentes“.

Wie hoch ist das Risiko für eine gesunde Frau, dass sie fälschlicherweise mindestens einmal als krank eingestuft wird, wenn sie, wie vorgesehen, 10-mal am Programm teilnimmt? Aus der Abbildung ist ersichtlich:

Bei einer einmaligen Mammografie liegt die Wahrscheinlichkeit, dass eine gesunde Frau auch als solche erkannt wird, bei  $p_1 = 943/992 \approx 95\%$ . Bei 10-maliger Wiederholung beträgt diese Wahrscheinlichkeit aber nur noch  $p_{10} = (943/992)^{10} = 60.3\%$ . Dies ist also die Wahrscheinlichkeit, als Gesunde nach einem 10-stufigen Diagnostikprozess noch immer als gesund zu gelten.

Die Gegenwahrscheinlichkeit ( $1 - p_{10}$ ) gibt an, wie hoch das Risiko ist, mindestens einmal in diesem 10-Stufenprozess fälschlicherweise als positiv getestet zu werden. Diese Wahrscheinlichkeit liegt bei  $100\% - 60.3\% = 39.7\%$ .

**Das heißt:**

**Rund jede 3. Frau ohne Brustkrebs, die wie vorgesehen regelmäßig am Mammografie-Screening teilnimmt, muss damit rechnen, mindestens einmal einen falsch-positiven Befund zu erhalten.**

Entscheidend wird also sein, welche und wie viele Frauen man für weitere Untersuchungsschritte auswählt, da die Gesetzmäßigkeiten der Bernoullikette unausweichlich sind.

Die Unsicherheiten aller eingesetzten Untersuchungsverfahren werden mit jeder Screeningrunde vergrößert, sofern man undifferenziert und mit weiter Indikation Zusatzdiagnostik betreibt.

*Sofern dies geschieht, sollte ergänzt werden:*

„Im Gegenzug deutlich erhöht wird jedoch der Grad an Unsicherheit für gesunde Frauen, die am Programm teilnehmen.“

## Fazit:

Gänzlich ohne Diagnostik liegt das Risiko für Brustkrebs bei einer Frau zwischen 50 und 69 Jahren bei ca. 0.8% (Prävalenz oder sog. Vortest-Wahrscheinlichkeit).

Mit der Mammografie auf der ersten Stufe steigt diese Krankheitswahrscheinlichkeit auf 12.5%, sofern ein positiver Screeningbefund erhoben wird.

Auf der nächsten Stufe der Diagnostik, dem MRT, sinkt aber die Sicherheit der diagnostischen Aussage wieder, auf rund 8.2%. Dies konterkariert das ärztliche Bestreben, mit zusätzlichen Untersuchungen die Sicherheit der diagnostischen Aussage zu erhöhen.

Wie müsste die Eingangsfrage nach dem Risiko einer Brustkrebserkrankung bei positivem Befund beantwortet werden?

(1) Wird bei einer asymptomatischen Frau zwischen 50 und 69 Jahren erstmalig ein positiver Mammografie-Befund erhoben, so heißt dies, dass rund 88% der Frauen in gleicher Situation *keinen* Brustkrebs haben (ppV = 12.5%).

Eine betroffene Frau, die dies nicht weiß, wird in dieser Situation zutiefst erschrecken.

(2) Zusatzuntersuchungen sind nicht unproblematisch, wenn die Indikation hierzu großzügig gestellt wird oder gar *alle* in einem ersten Schritt Getesteten nachuntersucht werden (zusätzliche Falsch-Positive, sinkender ppV).

(3) Bei regelmäßiger Teilnahme am Mammografie-Screening muss nahezu jede dritte Frau ohne Brustkrebs damit rechnen, wenigstens einmal fälschlicherweise als krank eingestuft zu werden. Diese Wahrscheinlichkeit steigt noch an, je mehr Untersuchungsverfahren an Gesunden eingesetzt werden.

Dr. Joachim C. Zink  
FA für Innere Medizin  
FA für Allgemeinmedizin  
Sozialmedizin  
Medizin. Informatik

Laisweg 9  
79111 Freiburg  
E-Mail: [j.zink@gmx.de](mailto:j.zink@gmx.de)