

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin  
der Universität zu Lübeck

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Richter

---

Stellenwert der Positronenemissionstomographie mit  
einer Doppelkopf-Koinzidenz-Gammakamera in der  
Diagnostik des Mammakarzinoms

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

— **Aus der medizinischen Fakultät** —

Vorgelegt von  
Anne Trübger  
aus Münster

Lübeck 2003

1. Berichterstatter

Prof. Dr. med. Manfred Bähre

Klinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin  
der Universität zu Lübeck

2. Berichterstatter

Prof. Dr. med. Klaus Dietrich

Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Universität zu Lübeck

Tag der mündlichen Prüfung

4. Mai 2004

Zum Druck genehmigt am 4. Mai 2004

Prof. Dr. med. Eberhard Schwinger

Dekan der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Lübeck

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.2	Zielsetzung	3
<b>2</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>4</b>
2.1	Physikalische Grundlagen der Positronen-Emission	4
2.2	Chemische Grundlagen der Tracer-Synthese <sup>4</sup>	
2.3	Biologische Grundlagen der [ <sup>18</sup> F]FDG-Akkumulation in malignem Gewebe	5
2.4	Prinzip der Messung von Positronenstrahlen	7
2.5	Positronenemissionstomographen	8
2.5.1	Gammakamerakoinzidenzsysteme	9
2.5.2	Bildrekonstruktion	11
<b>3</b>	<b>Patientinnen, Material und Methoden</b>	<b>12</b>
3.1	Patientinnenkollektiv	12
3.2	Material und Methoden	14
3.2.1	Radiopharmakon	14
3.2.2	Datenakquisition	14
3.2.3	Auswertung der Tomographien	15
3.2.3.1	Semiquantitative Auswertung	16
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>18</b>
4.1	Ergebnisse der präoperativ durchgeführten Standardverfahren (Palpation, Mammographie, Sonographie) bei unklarem Mammabefund	18
4.2	Postoperative Befunde und Erkrankungsstadien	19
4.3	Ergebnisse der Beurteilung karzinomverdächtiger Brustdrüsenveränderungen	21
4.3.1	Palpation, Sonographie und Mammographie	21
4.3.2	KGK-PET	21
4.3.2.1	Visuelle Auswertung der PET	21
4.3.2.2	Ergebnisse der semiquantitativen Auswertung	23
4.3.3	Vergleich der Ergebnisse von Palpation, Sonographie und Mammographie mit den Ergebnissen der visuellen PET-Befundung in Abhängigkeit von der Läsionsgröße	27
4.4	Staginguntersuchungen durch die PET	30
4.4.1	Beurteilung der regionalen Lymphabflusswege durch die PET (N-Staging)	31
4.4.1.1	Axillärer Lymphabfluss	32
4.4.1.2	Beurteilung der übrigen regionalen Lymphabflussgebiete	34

4.4.2	Suche nach Fernmetastasen (M-Staging)	34
4.4.3	Suche nach Lokalrezidiven	35
4.4.4	Ergebnisse bei Patientinnen mit benignen Brustdrüsenveränderungen	37
4.5	Beurteilung nicht karzinomverdächtiger Mammae durch die PET	37
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>38</b>
5.1	Wahl der Methoden	38
5.2	Stellenwert der KGK-PET in der präoperativen Beurteilung karzinomverdächtiger Mammabefunde	39
5.2.1	Überlegungen zur Optimierung der Primärtumordiagnostik	41
5.2.2	Nutzen der semiquantitativen Bewertung karzinomverdächtiger Mammabefunde	46
5.2.2.1	Andere Ansätze zur quantitativen Analyse der PET	50
5.3	Tumorstaging	51
5.3.1	Lymphknotenstaging	51
5.3.2	Fernmetastasensuche	53
5.3.3	Suche nach Lokalrezidiven	55
5.4	Beurteilung nicht karzinomverdächtiger Mammae	56
5.5	Therapiemonitoring und Verlaufskontrolle	56
5.6	Risikobetrachtung der Strahlenbelastung durch die FDG-PET	58
5.7	Faktoren, die die Auswertung der Positronenemissionstomogramme beeinflussen	63
5.7.1	Biologisch begründbare Einflussfaktoren	63
5.7.2	Technische und physikalische Einflussfaktoren	64
5.8	PET-Detektorsysteme im Vergleich	65
5.9	Schlussfolgerung: Stellenwert der PET mit einer koinzidenzfähigen Doppelkopfkamera in der Diagnostik des Mammakarzinoms	69
5.10	Zukunftsorientierte Einsatzmöglichkeiten	73
5.11	Gesundheitspolitische Aspekte zum Einsatz der KGK-PET in der Mammakarzinomdiagnostik	76
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>Literatur</b>	<b>80</b>
	<b>Anhang Tabellen A1 – A4</b>	<b>91</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>96</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>97</b>

### Abkürzungsverzeichnis

Abb.	—	Abbildung
AF	—	axial frame
BET	—	brusterhaltende Therapie
BGO	—	Wismutgermanat
$^{11}\text{C}$	—	Positronen emittierendes Kohlenstoffisotop
Ca	—	Karzinom
CT	—	Computertomographie
DGN	—	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DNA	—	desoxyribonucleic acid
$E_{\text{max}}$	—	Maximalenergie
$^{18}\text{F}$	—	Positronen emittierendes Fluorisotop
FBP	—	filtered back projection
$[\text{}^{18}\text{F}]\text{FDG}$	—	2- $[\text{}^{18}\text{F}]$ Fluor-deoxy-D-Glukose
Glut	—	Glukosetransporter
Histo	—	Histologie
ICP	—	Institute for clinical PET
ISA	—	iteratives SPECT-Auswerte-Verfahren
KGK	—	koinzidenzfähige Doppelkopf-Gammakamera
LAW	—	Lymphabflusswege
LET	—	Lineares Energie-Transfervermögen
L	—	Lymphknoten
M	—	Mammographie
M-Staging	—	Metastasen-Staging
MRT	—	Magnetresonanztomographie
$^{13}\text{N}$	—	Positronen emittierendes Stickstoffisotop
Nal	—	Natriumjodid
n p W	—	negativer prädiktiver Wert
N-Staging	—	Lymphknoten-Staging
$^{15}\text{O}$	—	Positronen emittierender Sauerstoff
P	—	Palpation
Pat.	—	Patientin
PCa	—	primäres Karzinom
PET	—	Positronenemissionstomographie
p p W	—	positiver prädiktiver Wert
präop.	—	präoperativ
$R_{\text{avg}}$	—	durchschnittliche Reichweite
RC	—	recovery coefficient

## Abkürzungsverzeichnis

---

Rez.	—	Rezidiv
ROC	—	receiver operating curve
ROI	—	region of interest
SPET	—	Single Proton Emission Tomography
St. D.	—	Standarddiagnostik
SUV	—	standard uptake value
T/NT-Q	—	Tumor/non-Tumor-Quotient
$T_{1/2}$	—	Halbwertszeit
Tab.	—	Tabelle
$^{99m}\text{Tc}$	—	metastabiles, Gammastrahlung emittierendes Technetiumisotop
TNM	—	TNM-Klassifikation maligner Tumore nach UICC (Union Internationale contre le cancer): T - tumor, N - node, M – metastasis
UNSCEAR	—	United Nations Report: Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
US	—	Ultraschall
V. a.	—	Verdacht auf
Z. n.	—	Zustand nach

## 1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist bei Frauen der häufigste maligne Tumor in den westlichen Industrieländern. Etwa jede zehnte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Derzeit muss in Deutschland jährlich mit etwa 40.000 Neuerkrankungen gerechnet werden (Scheidhauer und Scharl, 1999). Da Metastasen bereits früh im Rahmen der Tumorprogression auftreten, handelt es sich bei der Diagnosestellung oft schon um eine systemische Erkrankung (Bastert und Costa, 1996). Häufig führt ein tastbarer Knoten, der von den Patientinnen selbst entdeckt wird, zur Primärdiagnose.

In der Tumorfrüherkennung spielt heute neben der Palpation der Brust und der lokalen Lymphknotenstationen die Mammographie eine zentrale Rolle (Henderson et al., 1989; Koller et al. 2002 (a)). Die Einführung der Mammographie hat vor allem in der Altersgruppe der 50-70-jährigen die Mortalität signifikant – um etwa 30 % – gesenkt (Henderson et al., 1989; Bauer und Madjar, 2000 (a)). Die Mammographie ist derzeit ein unerlässliches Diagnostikum in der Vorsorge und bei der Abklärung suspekter Befunde, wie z. B. palpabler Tumore, Haut-einziehungen oder Mammillenretraktion. Bei klinisch auffälligem Befund und negativem Mammogramm wird ergänzend eine Sonographie durchgeführt. Außerdem dient die Sonographie zur Unterscheidung zwischen soliden und liquiden Tumoren bei auffälliger Mammographie und als Basisdiagnostikum bei jungen Frauen (unter 30 Jahren) mit positivem Tastbefund (Henderson et al., 1989; Bauer und Madjar, 2000 (b)).

Zur weiteren diagnostischen Abklärung pathologischer Befunde und ggf. zum Staging stehen heute Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Szintigraphie und Biopsie routinemäßig zur Verfügung (Henderson et al., 1989; Moore und Kinne, 1998). Zur Operationsplanung bei verdächtiger Mamillensekretion wird außerdem die Durchführung einer Galaktographie empfohlen (Keßler und Stäbler, 1998). Seit einigen Jahren besteht die Möglichkeit zur Mammaszintigraphie. Diskutiert wird, dass die Verwendung von  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestambi als Tracer klinisch von Bedeutung ist. Der Stellenwert dieser Methode ist zur Zeit noch nicht eindeutig definiert. Vor allem bei Patientinnen mit unklaren Mammographiebefunden, bzw. bei Patientinnen, deren Brüste mammographisch schlecht zu beurteilen sind, kann eine Mammaszintigraphie in bestimmten Fällen

indiziert sein (Tiling, 1998). In Zukunft dürfte auch die Kernspintomographie (MRT) zur Abklärung suspekter Mammaläsionen vermehrt eingesetzt werden. Derzeit wird ihr Einsatz in speziellen Fragestellungen, wie z. B. der Tumorfrüherkennung bei Patientinnen mit hohem genetischen Risiko, in der Tumornachsorge oder zum Ausschluss einer Multizentrität bei histologisch gesichertem Mammakarzinom diskutiert (Heywang-Köbrunner und Altland, 2002). Hier muss allerdings konstatiert werden, dass Mikrokalk als Indikator prämaligener Veränderungen im MRT nicht erkannt werden kann (Jonat, 2000).

Die Biopsie ist zur definitiven Bestätigung eines Karzinomverdachttes bzw. zu dessen Ausschluss unerlässlich, da ohne histologischen Malignomnachweis auch keine adäquate Tumorthherapie durchgeführt werden kann. Laut der derzeit gültigen Richtlinien zur Optimierung der Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland gilt die Stanzbiopsie als wenig invasives Verfahren mit hoher Sensitivität und guter Reproduzierbarkeit als Methode der Wahl zur histologischen Abklärung suspekter Mammabefunde (Schulz-Wendtland und Heywang-Köbrunner, 2002). Die Biopsie sollte jedoch in der Abklärungskaskade an letzter Stelle stehen, um unnötige Eingriffe möglichst zu vermeiden. Dennoch ist bei dem heute üblichen Procedere die Rate (richtig) negativer Biopsien relativ hoch (benigne : maligne = 1:1), da mit den zur vorgeschalteten Diagnostik zur Verfügung stehenden Methoden, vor allem durch deren additiven Einsatz, zwar hohe Sensitivitäten, jedoch geringe Spezifitäten erreicht werden (Keßler und Stäbler, 1998; Schreer 2002).

Mit der Positronenemissionstomographie (PET) steht heute ein weiteres nicht invasives diagnostisches Verfahren zur Verfügung, das die Möglichkeit bietet, primäre Karzinome, regionäre und Fernmetastasen sowie Lokalrezidive aufzuspüren, aber auch die Wirksamkeit einer Chemotherapie frühzeitig zu beurteilen (Adler et al., 1998; Moore und Kinne, 1998; Wahl, 1998; Reske und Kotzerke, 2001). Im Gegensatz zur sonst üblichen bildgebenden Diagnostik wie Röntgen und Sonographie sowie Schnittbildverfahren wie CT und MRT, die unterschiedliche physikalische Eigenschaften des Gewebes (Strahlentransparenz bzw. Protonengehalt) darstellen, können mit der PET durch Einsatz spezifischer Tracer verschiedene Stoffwechselprozesse erfasst werden (Dormeier et al., 2000). Für die onkologische Diagnostik wird in der Regel mit [<sup>18</sup>F]Fluor markierte Deoxyglukose ([<sup>18</sup>F]FDG) als Tracer verwendet. [<sup>18</sup>F]FDG wird in Geweben mit



hohem Glucoseumsatz und hoher Expression zellmembranständiger Glukose-transportproteine akkumuliert, was für viele maligne Tumore typisch ist (Warburg, 1956; Weber et al., 1961; Hiraki et al., 1988; Strauss und Conti, 1991; Minn et al., 1995). Auffällige [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-Anreicherungen können mit der PET dargestellt werden und liefern Informationen über die Stoffwechsellistung verdächtiger Bereiche. Die Methode PET ist keineswegs so neu, wie oft angenommen wird. Bereits 1962 beschrieben Rankowitz et al. sowie Robertson und Neil tomographische Bilddarstellungen mit Positronenstrahlern zur Untersuchung des Gehirns (Rankowitz et al., 1962; Robertson und Neil, 1962).

Seit April 1997 wird in der Klinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin des Lübecker Universitätsklinikums in gynäkologisch-onkologischen Fragestellungen die PET mit einem Gammakamera-Koinzidenzsystem (KGK-PET) eingesetzt. In der Mammakarzinomdiagnostik wird diese Methode zur präoperativen Beurteilung von Mammatumoren, aber auch zum Tumorstaging bei histologisch gesicherten Malignomen verwendet.

## 1.2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, den Stellenwert der PET mit einer koinzidenzfähigen Doppelkopfkamera (Typ Prism 2000 XP PCD, Picker / Marconi) bei der Diagnostik des Mammakarzinoms zu evaluieren. Es werden die Möglichkeiten des Nachweises bzw. Ausschlusses primärer Mammakarzinome im Vergleich zu den bisher üblichen diagnostischen Methoden untersucht, wobei insbesondere die alleinige visuelle Beurteilung der Tomogramme quantitativen Bewertungsverfahren gegenübergestellt wird. Ziel war es weiterhin, die Möglichkeit der Metastasen- bzw. Rezidivsuche sowie die Möglichkeiten der Optimierung tumorverkleinernder adjuvanter, neoadjuvanter und palliativer Therapiemaßnahmen mit Hilfe der KGK-PET zu überprüfen. Außerdem sollten gesundheitspolitische Aspekte angesprochen werden, die heute zunehmend Bedeutung gewinnen. Neben der Belastung der Patientinnen durch die PET bzw. andere Untersuchungen stehen hier ökonomische Gesichtspunkte, wie z. B. die Möglichkeit der Kostenreduktion durch die Einsparung von Zusatzdiagnostik, im Vordergrund.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Physikalische Grundlagen der Positronen-Emission

Positronenstrahler sind Atomkerne, die relativ zu ihrem Neutronengehalt einen Protonenüberschuss besitzen. Sie zerfallen unter Emission eines Positrons und eines Neutrinos zu einem stabilen Nuklid. Das Neutrino entweicht von seinem Entstehungsort (hier: dem Gewebe eines Patienten) ohne weitere Wechselwirkungen. Das Positron wird jedoch 0,2-2,6 mm von seinem Entstehungsort entfernt durch Streuprozesse nahezu abgebremst. Kommt es beinahe zur Ruhe, bildet es mit einem Elektron aus seinem Umfeld ein Positronium, welches allerdings nur eine sehr kurze Lebensdauer hat. In einem nachfolgenden Prozess, der als Annihilation bezeichnet wird, wandeln sich die Massen von Positron und Elektron in Energie um. Es entstehen je zwei Quanten mit einer Energie von jeweils 511 keV, die aufgrund des Impuls- und Energieerhaltungssatzes unter einem Winkel von nahezu 180° emittiert werden (Newiger et al., 1998; Ziegler, 1999; Schelper et al., 2000).

### 2.2 Chemische Grundlagen der Tracer-Synthese

PET-Tracer sind Radiopharmaka, bei denen Positronen emittierende Isotope an Biomoleküle gekoppelt sind (s. a. Punkt 2.3). Diese Tracer dienen dann als Substrate in verschiedenen Stoffwechselprozessen. Die klinisch einsetzbaren PET-Radionuklide werden in einem Zyklotron produziert und haben eine physikalische Halbwertszeit, die im Minutenbereich liegt. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die für die PET verwendeten Positronenstrahler.

	$T_{1/2}$ (min)	$E_{\max}$ (MeV)	$R_{\text{avg}}$ (mm H <sub>2</sub> O)
<sup>11</sup> C	20,4	0,97	0,3
<sup>13</sup> N	9,9	1,19	1,4
<sup>15</sup> O	2,05	1,72	1,5
<sup>18</sup> F	109,7	0,64	0,2

**Tabelle 1:** In der PET am häufigsten eingesetzte Positronenstrahler und ihre Eigenschaften: Halbwertszeit  $T_{1/2}$ , maximale Positronenenergie  $E_{\max}$  und mittlere Reichweite in Wasser  $R_{\text{avg}}$  (nach Scheidhauer und Scharl, 1999)

$^{18}\text{F}$  kommt in der onkologischen Diagnostik eine besondere Bedeutung zu, da seine Halbwertszeit 110 Minuten beträgt und damit eine Anlieferung aus externen Produktionsstätten möglich wird. So kann bei entsprechender Infrastruktur ein Zyklotron mehrere PET-Zentren mit  $^{18}\text{F}$  versorgen. Außerdem ermöglicht diese relativ lange Halbwertszeit, komplexe chemische Reaktionen durchzuführen und so verschiedene  $^{18}\text{F}$ -markierte Radiopharmaka zu synthetisieren. Ein weiterer Vorteil des  $^{18}\text{F}$  ist die vergleichsweise geringe Energie des emittierten Positrons und damit die geringe mittlere Reichweite bis zur Annihilation, die letztlich zu einer guten bildlichen Auflösung beiträgt. [ $^{18}\text{F}$ ]Fluor-deoxy-D-Glukose ist zur Zeit der gebräuchlichste PET-Tracer und wird hergestellt, indem ein Wasserstoffatom der Deoxyglukose durch [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid substituiert wird. Ausgehend von der Tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethan-sulfonyl-D-mannopyranose entsteht durch nukleophilen Austausch von [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid die Tetra-O-acetyl-2-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluor-deoxy-D-Glukose, die weiter zu der diagnostisch nutzbaren 2-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluor-deoxy-D-Glukose ([ $^{18}\text{F}$ ]FDG) hydrolysiert wird.

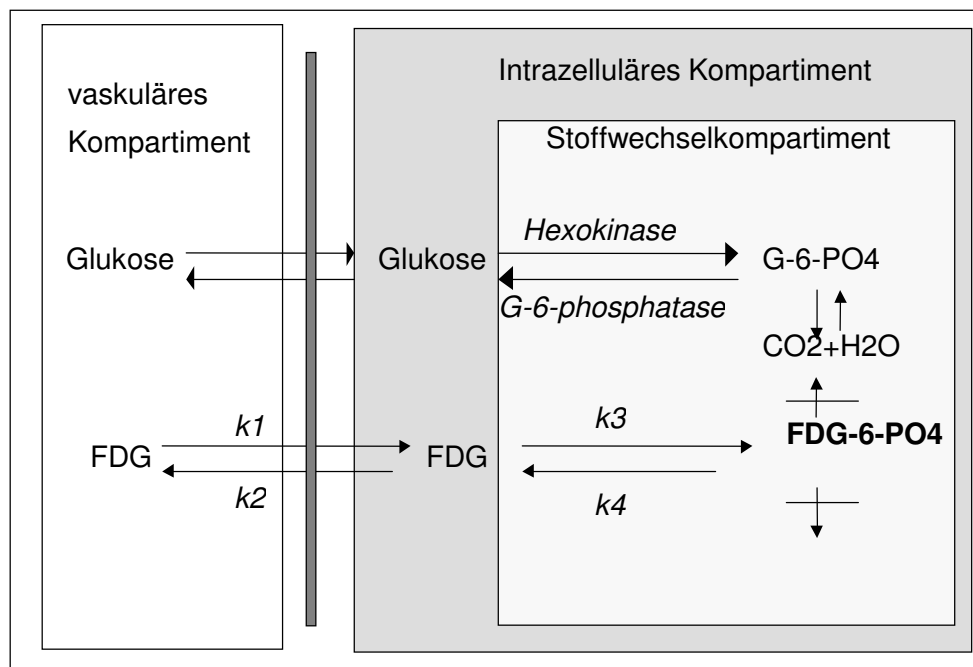
Durch den Einsatz verschiedener spezifischer Tracer sind unterschiedliche Stoffwechselprozesse darstellbar (Wahl, 1998). Mit  $^{18}\text{F}$  kann z. B. auch rezeptor-spezifisches Östradiol oder Progesteron markiert werden (Mintun et al., 1996). Rezeptornegative Tumore, Tumoranteile oder Metastasen können hiermit allerdings nicht dargestellt werden. In der Mammakarzinomdiagnostik steht heute [ $^{18}\text{F}$ ]FDG im Vordergrund.

### **2.3 Biologische Grundlagen der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-Akkumulation in malignem Gewebe**

Neben charakteristischen Veränderungen in der Zellmorphologie geht die maligne Transformation mit Veränderungen im Zellmetabolismus einher, die von Weber et al. als „metabolic phenotype of malignancy“ beschrieben wurden. Es finden sich eine Zunahme der DNA-Syntheserate, eine gesteigerte Utilisation von Aminosäuren und eine verstärkte Glykolyse (Weber et al., 1961). Es gibt Hinweise darauf, dass ein gesteigerter Glukosestoffwechsel ein frühes Zeichen für eine beginnende maligne Transformation ist, und dass die Intensität des gesteigerten Stoffwechsels mit der Tumoraggressivität im Zusammenhang steht (Hiraki et al., 1988; Strauss und Conti, 1991; Minn et al., 1995).

Im Gegensatz zu den meisten Geweben, die die Glykolyse vorwiegend unter anaeroben Bedingungen zur Energiegewinnung nutzen, findet sich in Tumorzellen auch eine verstärkte aerobe Glykolyse. Dieses Phänomen wurde bereits 1926 von Otto Warburg beschrieben und ist mit einer Zunahme zellmembranassoziierter Glukosetransportproteine und einer gesteigerten Aktivität der die Glykolyse kontrollierenden Enzyme verbunden (Warburg, 1956).

Es sind sieben Systeme für den transmembranösen Glukosetransport bekannt (Glut 1-7), die in unterschiedlicher Verteilung in den Geweben vorkommen (Yamato et al., 1990; Pauwels et al., 2002). In Tumorzellen wird insbesondere der insulinabhängige Glukosetransporter Glut 1 verstärkt exprimiert (Brown und Wahl, 1993). Außerdem finden sich erhöhte Glukosephosphorylierungsraten sowie relativ geringe Raten der Glukose-6-Phosphat-Dephosphorylierung (Weber et al., 1961; Hatanka et al., 1970; Monakhov et al., 1978; Flier et al., 1987; Graham et al., 1989; Fukunage et al., 1993). Das 3-Kompartimentmodell von Sokoloff (Abb. 1) veranschaulicht schematisch die Glukose- bzw. [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-Aufnahme in eine Zelle.



**Abbildung 1:** Biokinetik des FDG: Aus dem Intravasalraum wird FDG entsprechend der Transportrate  $k_1$  in die Zelle aufgenommen bzw. zurücktransportiert ( $k_2$ ). Nach der Phosphorylierung ( $k_3$ ) kommt es zu einer intrazellulären Akkumulation von FDG-6-PO<sub>4</sub>, da die Dephosphorylierung ( $k_4$ ) sehr langsam abläuft (umgezeichnet nach Sokoloff et al. 1977).

[<sup>18</sup>F]FDG wird analog zu Glukose in die Zelle aufgenommen und phosphoryliert. Intrazellulär wird es akkumuliert, da die Dephosphorylierung sehr langsam stattfindet und das phosphorylierte [<sup>18</sup>F]FDG ([<sup>18</sup>F]FDG-6-PO<sub>4</sub>) weder Substrat für die Glykogensynthese noch für den Pentosephosphatzyklus ist (Avril et al., 1998). Berücksichtigt man zusätzlich noch die oben genannten Besonderheiten im Glukosestoffwechsel der Tumorzellen, wird die diagnostisch nutzbare starke [<sup>18</sup>F]FDG-Akkumulation in malignem Gewebe verständlich.

Die Anreicherung von [<sup>18</sup>F]FDG ist allerdings nicht spezifisch für maligne Tumore, sie spiegelt vielmehr die Stoffwechselaktivität eines Gewebes wieder. So findet sich z. B. auch in entzündlichen Veränderungen wie Abszessen und aktiven granulomatösen Prozessen (z. B. Sarkoidose) eine vermehrte [<sup>18</sup>F]FDG-Aufnahme (Tahara et al., 1989; Lewis und Salma, 1994). Auch in Tumoren ist ein erheblicher Anteil der [<sup>18</sup>F]FDG-Aufnahme nicht auf den Stoffwechsel der Tumorzellen selbst, sondern auf die entzündliche Begleitreaktion zurückzuführen (Kubota et al., 1992; Bos et al., 2002).

## 2.4 Prinzip der Messung von Positronenstrahlen

Soll der Zerfall von Positronenstrahlern gemessen werden, geschieht das durch den Nachweis der beiden bei der Annihilation entstehenden Vernichtungsquanten. Dies erfolgt mit zwei gegenüberliegenden und in Koinzidenz geschalteten Szintillationsdetektoren. Es werden nur diejenigen Quanten registriert, die im Gesichtsfeld der beiden Detektoren emittiert und innerhalb von 10-15 ns (der Dauer des sogenannten Koinzidenzzeitfensters) in beiden Detektoren nachgewiesen werden. Der Ort der Annihilation liegt somit in einem Punkt auf der Verbindungslinie zwischen den beiden Detektoren (der Koinzidenzlinie). Durch diese elektronische Kollimierung erübrigt sich der Einsatz von Bleikollimatoren, wie sie bei der Einzelphotonentomographie (Single Photon Emission Tomography, SPET) verwendet werden. Ohne diese Kollimatoren, die im hohen Masse Quanten absorbieren, wird die Empfindlichkeit des Messsystems sehr viel höher (Faktor >100).

Um die tatsächliche Aktivitätsverteilung innerhalb eines Objektes bestimmen zu können, muss die summierte Information aus sehr vielen Winkeln aufgenommen

werden. Die räumliche Verteilung der Aktivitätskonzentration kann dann – wie in Punkt 2.5.2 beschrieben – mittels verschiedener mathematischer Verfahren aus den anschließend berechneten Projektionsdaten (Rebinning) rekonstruiert werden (Ziegler, 1999). Da die ermittelte Zählrate und die tatsächliche Aktivität direkt proportional zueinander sind, ermöglicht die PET somit auch eine quantitative Aussage über z. B. das Stoffwechselgeschehen eines Tumors (Cherry, 1997).

## 2.5 Positronenemissionstomographen

Detektoren eines konventionellen PET-Scanners bestehen aus speziellen Szintillationskristallen, die von Photomultipliern ausgelesen werden (Ziegler, 1999). Um eine möglichst gute Photoabsorption bei 511 keV zu erreichen, muss das Material der Kristalle aus Stoffen hoher Dichte und Ordnungszahl bestehen. Neben guter Ortsauflösung ist auch eine gute Energieauflösung des Messsystems notwendig, um die eigentlichen Vernichtungsquanten vom Untergrundrauschen zu diskriminieren. Ferner ist eine möglichst kurze Abklingzeit des Szintillationslichtes erwünscht. Je kürzer sie ist, desto besser sind Zeitauflösung und Zählratenverhalten und desto enger kann das Koinzidenzzeitfenster gewählt werden, wodurch die Anzahl der zufälligen Koinzidenzen reduziert wird. Die höchsten Anforderungen werden von Vollringtomographen aus Wismutgermanat (BGO)-Blockdetektoren (z. B. Siemens / CTI ECAT; General Electric Advance) erfüllt (DeGrado et al., 1994; Wienhard et al., 1994; Adam et al., 1997).

Der zunehmende klinische Einsatz der PET hat dazu geführt, dass die Nachfrage nach kostengünstigen Kamerasystemen gestiegen ist. Eine Möglichkeit zur Senkung der Herstellungskosten von Vollringtomographen ist die Verwendung von NaI (Natriumjodid) anstelle von BGO als Detektormaterial. Um die hochenergetische Photonenstrahlung registrieren zu können, müssen hier vergleichsweise dicke Kristalle verwendet werden. Empfindlichkeit und somit auch die im klinischen Betrieb resultierenden Zählraten sind jedoch geringer als beim BGO-Vollringtomographen (Ziegler, 1999). Eine andere kostengünstigere Alternative ist der Sektortomograph: Er besteht aus einer reduzierten Anzahl von BGO-Blockdetektoren, die einen Winkel von  $165^\circ$  abdecken und die kompletten Projektionsdaten durch Rotation aufnehmen (Townsend et al., 1993; Bailey et al., 1997).

Eine weitere preiswertere Lösung ist die Verwendung von koinzidenzfähigen Doppelkopf-Gammakameras (KGK), die nicht nur für die Positronenemissionstomographie bzw. für die Positronenganzkörperszintigraphie, sondern auch für die konventionelle Einzelphotonenszintigraphie (SPET, Ganzkörper- und planare Szintigraphie) genutzt werden können. Für die Einzelphotonentomographie ist lediglich die Verwendung eines Parallellochkollimators notwendig, der für die Messung vor den Detektorkopf gesetzt werden muss (Reske, 1996). Alle in dieser Arbeit ausgewerteten Tomogramme wurden mit einer solchen Koinzidenzkamera erstellt.

### **2.5.1 Gammakamerakoinzidenzsysteme**

Die Idee, zwei unter  $180^\circ$  angeordnete Gammakameramessköpfe ohne Kollimatoren unter Ausnutzung der elektronischen Kollimation der Vernichtungsquanten für die tomographische Abbildung von Positronenstrahlern zu nutzen, wurde schon 1963 von Anger vorgeschlagen (Anger, 1963).

Das räumliche Auflösungsvermögen einer typischen Gammakamera der ersten Generation (z. B. Prism 2000 XP PCD, Picker / Marconi) im PET-Betrieb liegt bei ca. 6,7 mm im Mittel über alle drei Raumdimensionen und ist damit durchaus dem von Ringtomographen vergleichbar (Kunze et al., 2000; Schelper et al., 2002). So beträgt die Ortsauflösung gebräuchlicher dedizierter Systeme beispielsweise ca. 4,5 mm bei der Siemens Exact HR bzw. ca. 6 mm bei der Siemens Art: (Wienhard et al., 1994; Bailey et al., 1997; Brix et al., 1997). Neuere Koinzidenzkameras (Marconi AXIS) versprechen sogar eine Auflösungsverbesserung auf  $<4,7$  mm (Schelper et al., 2002).

Die schwerwiegendste Einschränkung dieser NaI-basierenden Kamerasysteme für ihren Einsatz in der PET waren zunächst ihre eingeschränkte Empfindlichkeit und Zählratenkapazität (Newiger et al., 1998; Phelbs und Cherry, 1998). Da die Anzahl der wahren Koinzidenzen nur einen kleinen Anteil der in den Kameraköpfen registrierten Gesamtzählraten beträgt (0,5-2 % in Patienten) ist eine Erhöhung derselben notwendig, um signifikante Effekte auf die Koinzidenzzählrate zu bewirken (Hämisch, 1999). Dies wurde erst in jüngster Zeit durch die Digitalisierung von Gammakameradetektoren und die Entwicklung leistungsfähiger

und schneller Prozessoren für die Signalverarbeitung ermöglicht. Die Systemeffizienz gammakamerabasierender Systeme liegt jedoch mit einem Faktor von 4-8 immer noch deutlich unter der von Vollringtomographen (Newiger et al., 1998; Kunze et al., 2000). Um diese weiter zu steigern, werden derzeit weitere Verbesserungsmöglichkeiten erforscht. Möglichkeiten bieten sich hier z. B. durch die Optimierung des Detektormaterials, schnellere Verarbeitungselektronik und die gruppenweise Schaltung von Photomultipliern, wodurch Totzeiteffekte auf einzelne Detektorabschnitte begrenzt werden, und die Signalverarbeitung im übrigen Detektor möglich bleibt (Bähre, 1999; Schelper et al., 2000).

Für die Koinzidenztechnik wurden zunächst Detektoren aus NaI verwendet. Diese müssen jedoch wesentlich dicker als für die SPET sein. In der konventionellen SPET werden Szintillationskristalle von nur ca. 0,95 mm Stärke verwendet, um eine gute Ortsauflösung zu erzielen. Die Ausbeute an Koinzidenzquanten wächst jedoch quadratisch mit der Stärke des Szintillationskristalles, so dass für den Koinzidenzmodus 15-19 mm dicke Kristalle verwendet werden (Newiger et al., 1998; Bähre, 1999).

Ähnlich den im 2D-Modus der konventionellen PET verwendeten Wolframsepten bieten einige Hersteller von Koinzidenzkameras ebenfalls Aufsätze mit Septen an, die vor den Szintillationskristall gesetzt werden. Diese auch als „axial frame“ (AF) bezeichneten Vorsätze mit transversal ausgerichteten Lamellen absorbieren 511 keV-Quanten mit hoher Effektivität. Zwischen den Lamellen besteht ein Öffnungswinkel von maximal  $19^\circ$ , so dass aus flachen Winkeln einfallende Störstrahlung intensiv speichernder Organe wie Gehirn und Harnblase absorbiert wird (Schelper et al., 2000). Zusätzlich ist in dem AF ein Absorptionsaufsatz enthalten, der niederenergetische Photonen, wie sie durch Streuprozesse im Patienten entstehen, absorbiert. So wird erreicht, dass der Detektor in einem geringeren Maße durch nicht bildgebungswirksame Photonen (Stör- und Streustrahlung) belastet wird, und der Anteil der eigentlichen Koinzidenzen relativ ansteigt (Schelper et al., 2000). Hierdurch lässt sich ein höherer Kontrast zwischen Speicherherden und Hintergrund erzielen. Dem Patienten können höhere Aktivitäten verabreicht werden, um eine höhere Zählrate zu erreichen, bzw. bei gleicher Quantenausbeute (und vermehrtem Kontrast) kann die



Untersuchungszeit verkürzt werden. Bei allen hier untersuchten Patientinnen wurde ein AF verwendet.

### **2.5.2 Bildrekonstruktion**

Wie bereits erwähnt (s. Punkt 2.2), muss die eigentliche Radioaktivitätsverteilung anhand der gemessenen Projektionsdaten rekonstruiert werden. Hierzu wird neben der gefilterten Rückprojektion (engl.: filtered back projection FBP) das für die PET angepasste iterative Rekonstruktionsverfahren (ISA) verwendet, das von Luig et al. ursprünglich für die Bildrekonstruktion bei der SPET entwickelt wurde (Luig, 1991; Bähre et al., 1998). Hier werden in einem sogenannten Rebinning-Prozess die akquirierten Rohdaten zu einem der Parallellochprojektion äquivalenten Datensatz – wie er in der SPET üblich ist – aufbereitet. In einem weiteren Schritt werden diese rebinnten Daten zu Transversalschnitten iterativ rekonstruiert. Andere Darstellungen, wie beispielsweise longitudinale und koronare Schnitte oder dreidimensionale Rekonstruktionen sind ebenfalls möglich. Alle in dieser Arbeit verwendeten Tomogramme wurden unter Anwendung dieses Rekonstruktionsverfahrens erstellt.

### 3 Patientinnen, Material und Methoden

#### 3.1 Patientinnenkollektiv

In dieser prospektiv angelegten Studie kamen im Zeitraum von April 1997 bis April 2000 96 konsekutive Patientinnen der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit Verdacht auf ein primäres Mammakarzinom bzw. auf ein Rezidiv zur präoperativen PET-Untersuchung. Die Untersuchungsbefunde und Diagnosen wurden aus den Patientenakten der Klinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin sowie der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Lübecker Universitätsklinikums entnommen. Bei allen Patientinnen lagen neben den PET-Akquisitionsdaten eine ausführliche Anamnese sowie Ergebnisse der körperlichen und gynäkologischen Untersuchung vor. Karzinomverdächtige Mammabefunde wurden palpatorisch, mammographisch, sonographisch und histologisch beurteilt. Alle Patientinnen wurden ausführlich über den Untersuchungsablauf der PET und die mit der Untersuchung einhergehende geringe Strahlenbelastung (6 mSV) aufgeklärt.

Die Akquisitionsdaten von fünf Patientinnen konnten in der Gesamtauswertung nicht berücksichtigt werden. Bei einer Patientin wurde die PET zur Primärtumorsuche bei unbekanntem Primarius und positivem axillären Lymphknotenbefall eingesetzt. Bei einer anderen Patientin fand man bei der histologischen Untersuchung des verdächtigen Tumors eine Melanommetastase. Zwei weitere Patientinnen wurden ausgeschlossen, da die Untersuchungen nicht vollständig durchgeführt werden konnten. Die Aufnahmen einer Patientin konnten nicht berücksichtigt werden, da diese die vierstündige Nahrungskarenz vor der Untersuchung nicht eingehalten hatte.

Abzüglich der fünf Patientinnen, die ausgeschlossen werden mussten, wurden die Positronenemissionstomogramme von insgesamt 91 Patientinnen ausgewertet. Das Alter Patientinnen betrug im Median 55 Jahre (27 bis 79 Jahre, Durchschnitt: 52,3 Jahre).

Ausgehend von diesen 91 Patientinnen, die in die Studie einbezogen werden konnten, bestand bei 69 Patientinnen in 74 nicht vorerkrankten Mammæ ein hochgradiger Karzinomverdacht. Bei diesen 69 Patientinnen führten wir mit der PET eine präoperative Beurteilung der verdächtigen Mammabefunde durch.

Bei weiteren 17 Patientinnen wurde die PET zur Suche eines Lokalrezidivs zur Verlaufskontrolle und Metastasensuche bei bekanntem Mammakarzinom eingesetzt.

Bei fünf Patientinnen konnte ausschließlich die Bewertung der klinisch als unverdächtig geltenden Mammae in der Auswertung berücksichtigt werden, da die verdächtigen Herde nicht operativ entfernt und histologisch beurteilt wurden und somit nicht geklärt werden konnte, ob es sich um ein malignes und damit auch potentiell metastasierendes Geschehen handelte. Insgesamt beurteilten wir 71 klinisch unauffällige Mammae.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die jeweiligen Indikationen für die PET.

Patientinnen	Indikation für die PET
<b>69</b>	karzinomverdächtiger Mammabefund
davon: 60	- V. a. primäres Karzinom (pCa)
9	- Z. n. Karzinom, V. a. kontralaterales Karzinom
<b>17</b>	Verlaufskontrolle; Lokalrezidiv- oder Fernmetastasensuche
davon: 4	- V. a. Lymphknotenrezidiv
3	- V. a. Lokalrezidiv
10	- Z. n. Karzinom, Verlaufskontrolle / Restaging
<b>5</b>	Malignomsuche; nur nicht karzinomverdächtige Mammae bewertet, da unklarer Mammabefund ohne Histologie
<b>Summe 91</b>	

**Tabelle 2:** Anzahl der mit der PET untersuchten Patientinnen und der Indikationen für die Untersuchung

Die Tabelle A1 im Anhang gibt eine Übersicht über alle Patientinnen dieser Studie, deren Untersuchungsbefunde und die von uns durchgeführten Auswertungen.

## 3.2 Material und Methoden

### 3.2.1 Radiopharmakon

Mit [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid markierte Deoxyglukose ([ $^{18}\text{F}$ ]FDG) wird analog nicht markierter Glukose in die Zelle aufgenommen und dort akkumuliert (s. Abb. 1). Daher ist [ $^{18}\text{F}$ ]FDG geeignet, die Stoffwechselaktivität im Gewebe darzustellen. Das von uns verwendete [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid stammt aus dem Zyklotron des Universitätsklinikums

Hamburg. Daraus wird im Bereich Nuklearmedizin • Molekulare Bildgebung am Lübecker Universitätsklinikum die diagnostisch nutzbare [ $^{18}\text{F}$ ]FDG synthetisiert. Gewichtsadaptiert wurde den Patientinnen 250-350 MBq [ $^{18}\text{F}$ ]FDG intravenös appliziert.

### 3.2.2 Datenakquisition

Für die Datenakquisition wurde eine koinzidenzfähige Doppelkopfkamera der ersten Generation (Prism 2000 XP PCD, Picker / Marconi) mit einem 19 mm NaI-Kristall und einem Gesichtsfeld von 37 X 51 cm verwendet. Da die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-Aufnahme unter anderem vom Blutglukosespiegel abhängt, mussten die Patientinnen vor der Untersuchung mindestens vier Stunden nüchtern sein (BZ-Werte <120 mg/dl). Beginnend 60 Minuten nach Applikation des Tracers erfolgten bei jeder Patientin Aufnahmen, welche die Körperregionen von der Schädelbasis bis zum kleinen Becken umfassten. Hierfür waren in Abhängigkeit von der Körpergröße der Patientin Messungen in zwei bzw. drei verschiedenen Bettpositionen notwendig. Die Bettpositionen wurden so gewählt, dass die Messfelder mit einer geringen Überlappung aneinander grenzten. Die Datenerfassung je Bettposition betrug 40-45 Minuten, so dass die Gesamtmessdauer für jede Patientin zwischen einer Stunde, 30 Minuten und zwei Stunden, 15 Minuten lag. Soweit möglich wurden die Tomographien mit elevierten Armen durchgeführt. Die Patientinnen wurden angehalten, während der Aufnahmen ein Bustier zu tragen. Die Tomogramme wurden in 180° Rotation mit Winkelschritten von 6° und 80 Sekunden Dauer zerfallskorrigiert aufgenommen. Alle Tomogramme wurden mit einer der PET angepassten Variante des iterativen Rekonstruktionsverfahrens nach Luig rekonstruiert (s. a. Punkt 2.5.2). Das Verfahren beinhaltet eine mathematische Absorptionskorrektur.

Die nachfolgende Abbildung (Abb. 2) zeigt die zur Datenakquisition verwendete Koinzidenzkamera.



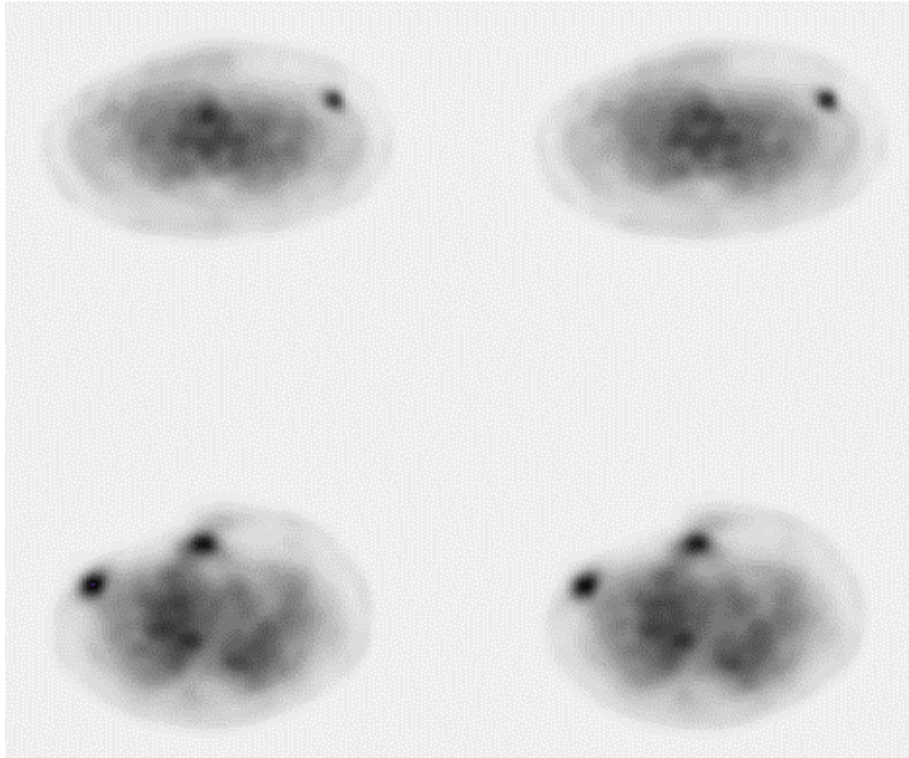
**Abbildung 2:** Koinzidenzfähige Doppelkopfgammakamera (Prism 2000 XP PCD, Picker / Marconi)

### 3.2.3 Auswertung der Tomographien

Die erstellten Tomogramme wurden visuell von zwei erfahrenen und mit der PET vertrauten Nuklearmedizinern ausgewertet. Beurteilt wurden alle dargestellten Körperregionen. Ein Befund wurde als positiv im Sinne eines Malignoms bewertet, wenn eine fokale Anreicherung festzustellen war, die eindeutig gegen normales Gewebe abgegrenzt werden konnte. Alle nicht eindeutig negativen PET-Befunde wurden in der Gesamtauswertung als karzinomverdächtig gewertet. Auf diese fraglichen Befunde sowie auf Faktoren, die die Beurteilbarkeit der PET erschweren können, wird unter Punkt 5.8 näher eingegangen. Auffälligkeiten, die auf andere Erkrankungen hinwiesen, wurden ebenfalls dokumentiert.

Um die Ergebnisse der PET mit den in der Mammakarzinomdiagnostik üblichen diagnostischen Schritten vergleichen zu können, wurden die PET-Befunde unter verschiedenen Gesichtspunkten zusammengefasst und mit den anderen jeweils durchgeführten Untersuchungen verglichen und ausgewertet (s. Punkt 4). Getrennt beurteilt wurden die präoperative Bewertung primärer Brustdrüsen-

veränderungen und im Sinne des Tumorstaging die Beurteilung der lokalen Lymphabflusswege der Mamma und der übrigen dargestellten Körperregionen. Die nachfolgende Abbildung (Abb. 3) zeigt positronenemissionstomographische Aufnahmen einer Patientin mit einem bereits metastasierten Mammakarzinom.



**Abbildung 3:** Thorakale Aufnahmen, transversale Schichten, bei einer Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom; deutlich erkennbar sind [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-speichernde Herde im Bereich der rechten und linken Thoraxwand sowie im Sternum

### 3.2.3.1 Semiquantitative Auswertung

Bei 35 Patientinnen, die mit dem Verdacht auf ein primäres Mammakarzinom untersucht wurden, führten wir neben der visuellen Bewertung zusätzlich eine semiquantitative Auswertung der verdächtigen Mammabefunde durch, sofern diese einen Mindestdurchmesser von 15 mm in der Histologie hatten. Bei zwei Patientinnen bestand der Verdacht auf ein bilaterales Karzinom, so dass insgesamt 37 karzinomverdächtige Mammabefunde bewertet wurden.

Für die semiquantitative Auswertung wurden die Tomographien anhand der aufgenommenen Rohdaten mit festgelegten Parametern erneut rekonstruiert, da bei Verwendung unterschiedlicher Rekonstruktionsparameter die Zählraten im rekonstruierten Bild beeinflusst werden und somit nur bei Verwendung gleicher

Parameter ein quantitativer Vergleich möglich ist. Die in den Tomogrammen suspekten Bereiche markierten wir mit einer sogenannten „region of Interest“ (ROI). Die Größe der jeweiligen ROI wurde so gewählt, dass bei visuell abgrenzbaren Läsionen der größte horizontale Durchmesser eng umzeichnet wurde. Größe und Lage der ROIs bei visuell nicht eindeutig abzugrenzenden Befunden wurden anhand des in der Histologie ermittelten Befunddurchmessers abgeschätzt. Innerhalb der ROIs ermittelten wir die durchschnittlichen Zählraten. ROIs gleicher Größe wurden an entsprechender Stelle in der kontralateralen Brust platziert. Durch die standardisierte Verrechnung der Rohdaten bzw. der rebinnten Daten konnte die relative Mehranreicherung zwischen einer Läsion und der normalen Hintergrundaktivität bestimmt und die so ermittelten Tumor/Non-Tumor-Quotienten zwischen den Patientinnen verglichen werden. In ähnlicher Form wurde diese Methode schon von Avril et al. verwendet (Avril et al, 1997).

Die nachfolgende Tabelle (Tab. 3) gibt einen Überblick über die Anzahl der durchgeführten Auswertungen bei den Patientinnen, die zur präoperativen Evaluierung karzinomverdächtiger Mammabefunde mit der PET untersucht wurden.

<b>Zahl der Patientinnen</b>	<b>visuell beurteilte Mammae</b>	<b>semiquantitativ beurteilte Mamme</b>
<b>Gruppe V: n = 34</b>	37	
<b>Gruppe VS: n = 35</b>	37	37
<b>Summe: n = 69</b>	<b>74</b>	<b>37</b>

**Tabelle 3:** Anzahl der mit der PET durchgeführten Auswertungen bei 69 Patientinnen mit malignomverdächtigen Befunden in 74 Mammae; Gruppe V: Patientinnen, bei denen ausschließlich eine visuelle Beurteilung verdächtiger Mammae durchgeführt wurde; Gruppe VS: Hier wurde zusätzlich eine semiquantitative Auswertung der verdächtigen Befunde vorgenommen

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Ergebnisse der präoperativ durchgeführten Standardverfahren (Palpation, Mammographie, Sonographie) bei unklarem Mammabefund**

Bei 69 Patientinnen bestand in 74 nicht vorerkrankten Mammae ein hochgradiger Karzinomverdacht. Bei 60 Patientinnen handelte es sich um den erstmaligen Verdacht auf ein Mammakarzinom, neun Patientinnen waren schon früher an einem Karzinom der kontralateralen Brust erkrankt. Der Verdacht auf ein Mammakarzinom wurde geäußert, sofern in mindestens einer der Untersuchungen Palpation, Mammographie, und (oder) Sonographie ein verdächtiger Befund erhoben wurde. Alle 69 Patientinnen wurden präoperativ mit der PET untersucht.

Palpatorisch waren 53 Mammae (bei 51 Patientinnen) auffällig. Zwei junge Patientinnen hatten einen nur palpatorisch verdächtigen Tastbefund unilateral bei negativer Mammographie und Mammasonographie. Bei 68 Brustdrüsenveränderungen (63 Patientinnen) wurde der Verdacht auf ein Mammakarzinom aufgrund einer auffälligen Mammographie geäußert. Bei 57 Mammae (53 Patientinnen) wurde dieser Verdacht zusätzlich durch einen auffälligen Ultraschallbefund erhärtet. In vier Fällen (vier Patientinnen) wurde ein sonographisch verdächtiger Befund bei negativer Mammographie gefunden.

Mit der PET wurden bei 53 Mammae (51 Patientinnen) malignomverdächtige Nuklidmehrbelegungen gefunden. In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 4) werden die Untersuchungsergebnisse von Palpation, Sonographie und Mammographie zusammengefasst und den Ergebnissen der PET gegenübergestellt.



Standarddiagnostik			V. a. Ca	PET+	PET-
<b>P+</b>	<b>US+</b>	<b>M+</b>	45	39	6
P-	<b>US+</b>	<b>M+</b>	12	7	5
<b>P+</b>	US-	<b>M+</b>	3	1	2
P-	US-	<b>M+</b>	8	1	7
<b>P+</b>	<b>US+</b>	M-	3	3	0
P-	<b>US+</b>	M-	1	1	0
<b>P+</b>	US-	M-	2	1	1
<b>Summe V. a. Ca</b>			<b>74</b>	<b>53</b>	<b>21</b>
Summe		P+	53	44	9
Summe		US+	61	50	11
Summe		M+	68	48	20

**Tabelle 4:** Befunde von Palpation (P), Ultraschall (US), Mammographie (M) und PET bei der präoperativen Beurteilung 74 karzinomverdächtiger Mammæ (69 Patientinnen); „+“ = Karzinomverdacht, „-“ = unauffälliger Befund; der PET gegenübergestellt wird jeweils die Anzahl verdächtiger Brustdrüsenbefunde (V. a. Ca), bei der sich der Karzinomverdacht auf drei, zwei bzw. einen positiven Befund(e) in der Standarddiagnostik stützte

## 4.2 Postoperative Befunde und Erkrankungsstadien

Postoperativ wurden bei den oben genannten 69 Patientinnen mit Verdacht auf ein Karzinom in einer nicht vorerkrankten Mamma, 55 Malignome und 19 gutartige Veränderungen gefunden. Teilweise lagen bilaterale Befunde vor.

### MALIGNNE BRUSTTUMORE

Bei 53 Patientinnen wurde ein Mammakarzinom histologisch gesichert. Von diesen Patientinnen hatten 47 ein primäres Karzinom, bei zwei Patientinnen lag ein bilaterales Karzinom vor und bei drei Patientinnen wurden in der ebenfalls verdächtigen kontralateralen Brust gutartige Veränderungen gefunden.

Sechs Karzinome wurden bei Patientinnen diagnostiziert, bei denen bereits früher ein Karzinom kontralateralen Brust vorgelegen hatte.

Bei den malignen Brusttumoren handelte es sich histologisch um 49 Karzinome vom duktal invasiven Typ, zwei duktale In-situ-Karzinome, ein lobulär invasives Karzinom, ein lobuläres Carzinoma in situ, ein onkozytäres Karzinom und ein anaplastisches Karzinom. Die untersuchten Tumore waren 3-80 mm groß

(Median: 17 mm, Durchschnitt: 26 mm). Bei allen Patientinnen mit Rezidiven bzw. Verdacht auf ein Rezidiv hatten primär duktal invasive Karzinome vorgelegen. Bei den Patientinnen mit neu aufgetretenen Malignomen handelte es sich um Mammakarzinome von Stadium pTis pN0 cM0 bis zum Stadium pT4 pN1 cMx. Die nachfolgende Tabelle (Tab. 5) zeigt die Verteilung der Tumorstadien.

	<b>pTis</b>	<b>pT1</b>	<b>pT2</b>	<b>pT3</b>	<b>pT4</b>
	3	25	20	4	3
<b>pN0</b>	3	18	7		
<b>pN1</b>		6	10	4	2
<b>pN2</b>			2		1
<b>cM1</b>			2		

**Tabelle 5:** Verteilung der postoperativ (p) bestimmten Tumorstadien bei Patientinnen mit neu aufgetretenem Mammakarzinom, Einteilung nach pTNM, Metastasenstatus nach klinischem Befund (c)

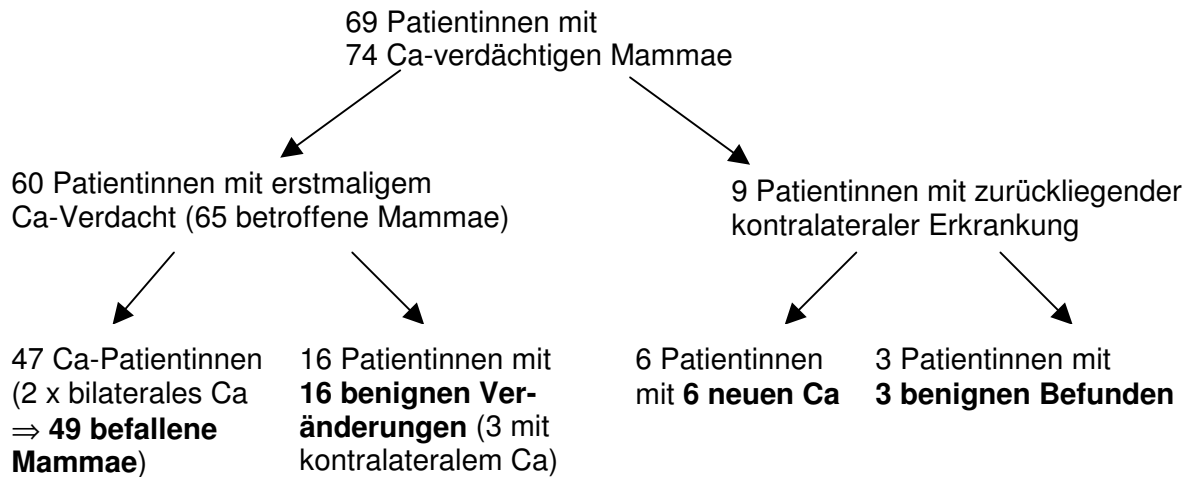
#### **BENIGNE BRUSTDRÜSENVERÄNDERUNGEN**

Insgesamt wurden operativ 19 gutartige Veränderungen gefunden. 13 Patientinnen hatten ausschließlich benigne Brustdrüsenveränderungen.

Bei drei dieser Patientinnen wurde – wie bereits oben erwähnt – gleichzeitig ein kontralaterales Mammakarzinom festgestellt, drei Patientinnen hatten schon vormals eine Karzinomerkrankung der gegenseitigen Brust.

Histologisch wurden 14 Mastopathien, vier Fibroadenome und ein Papillom gefunden. Die Größe der gutartigen Läsionen lag zwischen 2 mm und 30 mm und betrug im Median 17 mm (Durchschnitt: 17 mm).

Abbildung 4 zeigt die vorliegenden Erkrankungen bei den 69 Patientinnen, die zur präoperativen Abklärung unklarer Mammabefunde untersucht wurden. Die Untersuchungsbefunde der Patientinnen können im einzelnen der im Anhang befindlichen Tabelle A1 entnommen werden.



**Abbildung 4:** Patientinnen mit V. a. ein Karzinom in einer nicht vorerkrankten Mamma; unterschieden wird zwischen Patientinnen mit erstmaligem Verdacht auf ein Mammakarzinom und Patientinnen, die bereits ein Karzinom der kontralateralen Brust hatten sowie histologisch bestätigten gutartigen bzw. malignen Befunden

### 4.3 Ergebnisse der Beurteilung karzinomverdächtiger Brustdrüsenveränderungen

#### 4.3.1 Palpation, Sonographie und Mammographie

Bei den hier untersuchten Patientinnen wurde ein auffälliger Palpationsbefund bei 43 Karzinomen gefunden ( $43/55 = 78\%$ ). Bei neun der 19 gutartigen Befunde erwies sich der Tastbefund der Brust als unauffällig.

Mammasonographisch wurden 52 der 55 Karzinome erkannt (95%). Als unverdächtig wurden im Ultraschall zehn der 19 gutartigen Veränderungen beschrieben.

Mit der Mammographie konnten 51 von 55 Karzinomen detektiert werden, entsprechend einer Sensitivität von 93%. Richtig negativ wurden mammographisch zwei der 19 gutartigen Befunde gewertet.

#### 4.3.2 KGK-PET

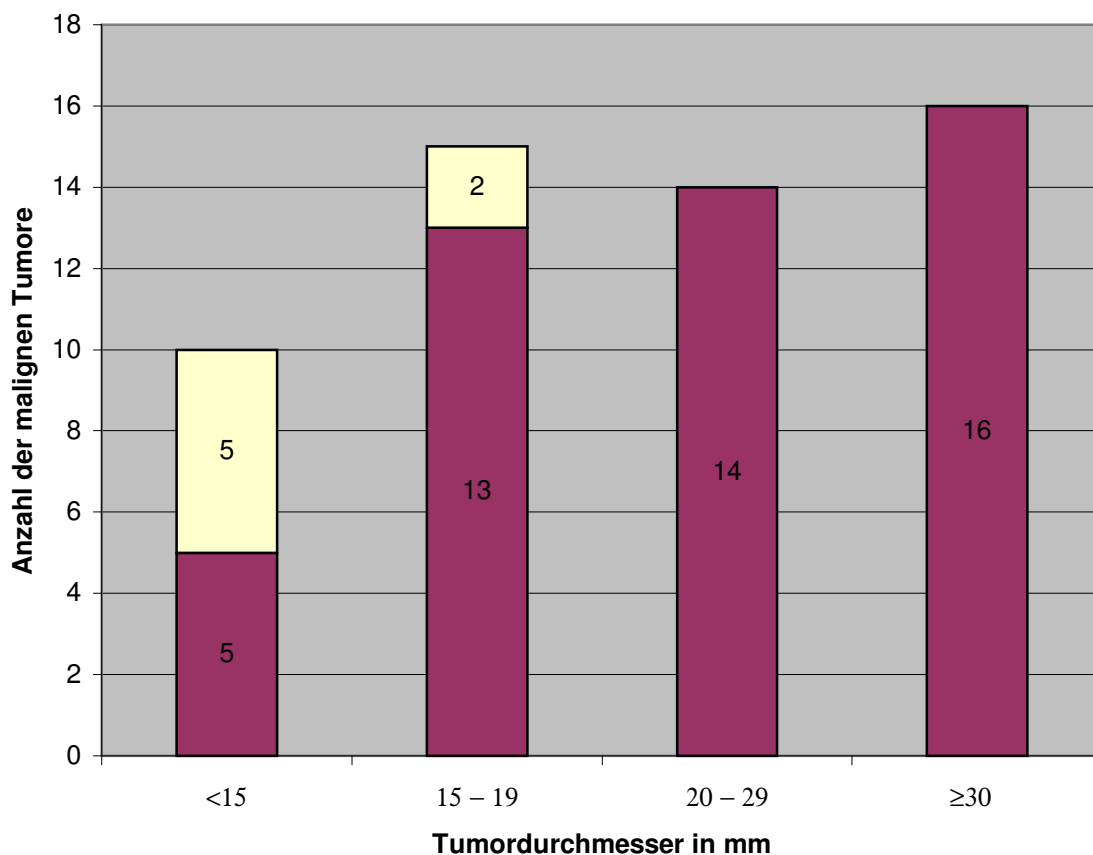
##### 4.3.2.1 Visuelle Auswertung der PET

Von den 55 malignen Tumoren wurden 48 bei der visuellen Bewertung der Tomogramme erkannt. Dies entspricht einer Sensitivität von 87%. Bei fünf

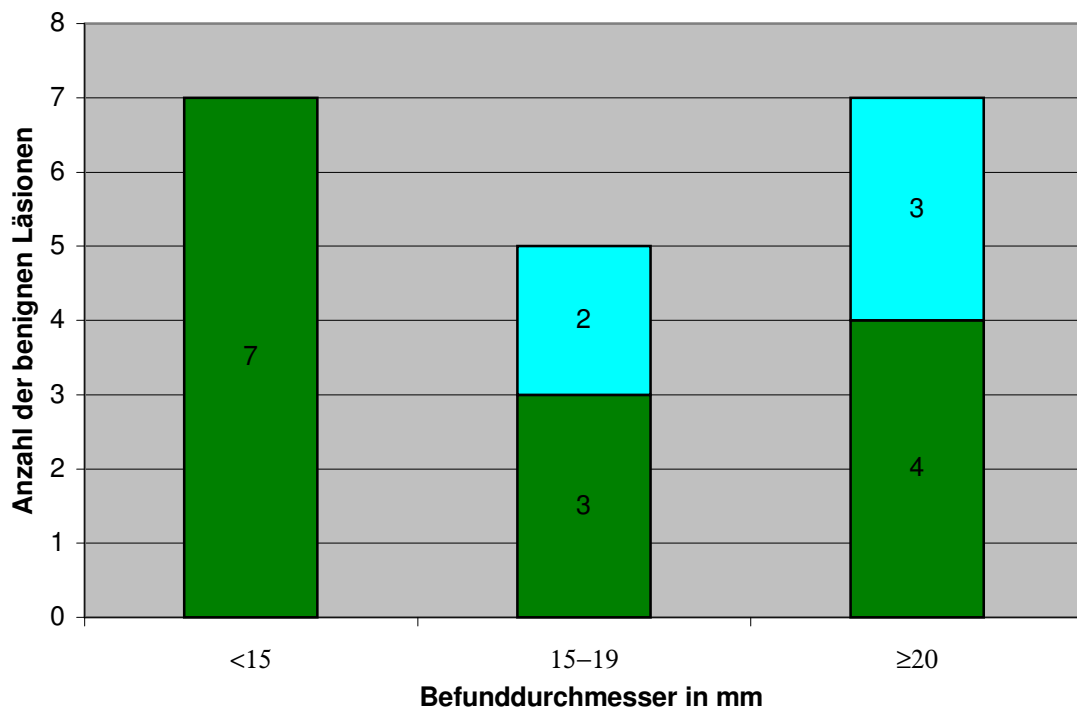
Karzinomen war die visuelle Beurteilung erschwert. Sechs Karzinome wurden durch die PET nicht erfasst. Retrospektiv handelte es sich hier um T1-Tumore mit einem Tumordurchmesser zwischen 3 mm und 17 mm.

Richtig negativ zugeordnet wurden 14 von 19 gutartigen Veränderungen (entsprechend einer Spezifität von 74 %). Nicht eindeutig identifiziert wurden fünf gutartige Läsionen. Für die statistische Auswertung wurden diese Befunde als falsch positiv gewertet. Bei allen fünf falsch positiv gewerteten Befunden wurden nur geringgradige, nicht unbedingt malignitätsverdächtige Mehrbelegungen gefunden.

Die folgenden beiden Abbildungen (Abb. 5 und 6) zeigen die Nachweiswahrscheinlichkeit der PET für Mammakarzinome bzw. für benigne Veränderungen in Abhängigkeit von der Tumorgöße.



**Abbildung 5:** Säulendiagramm zur Darstellung der Nachweisquote der KGK-PET bei Mammakarzinomen in Abhängigkeit von der Tumorgöße; richtig positive Diagnosen sind rot, falsch negative Befunde gelb dargestellt



**Abbildung 6:** Säulendiagramm zur Darstellung der Nachweisquoten der PET bei gutartigen Brustdrüsenveränderungen in Abhängigkeit von der Befundgröße; richtig negative PET-Befunde sind grün, falsch positive bzw. nicht eindeutig negative Befunde blau abgebildet

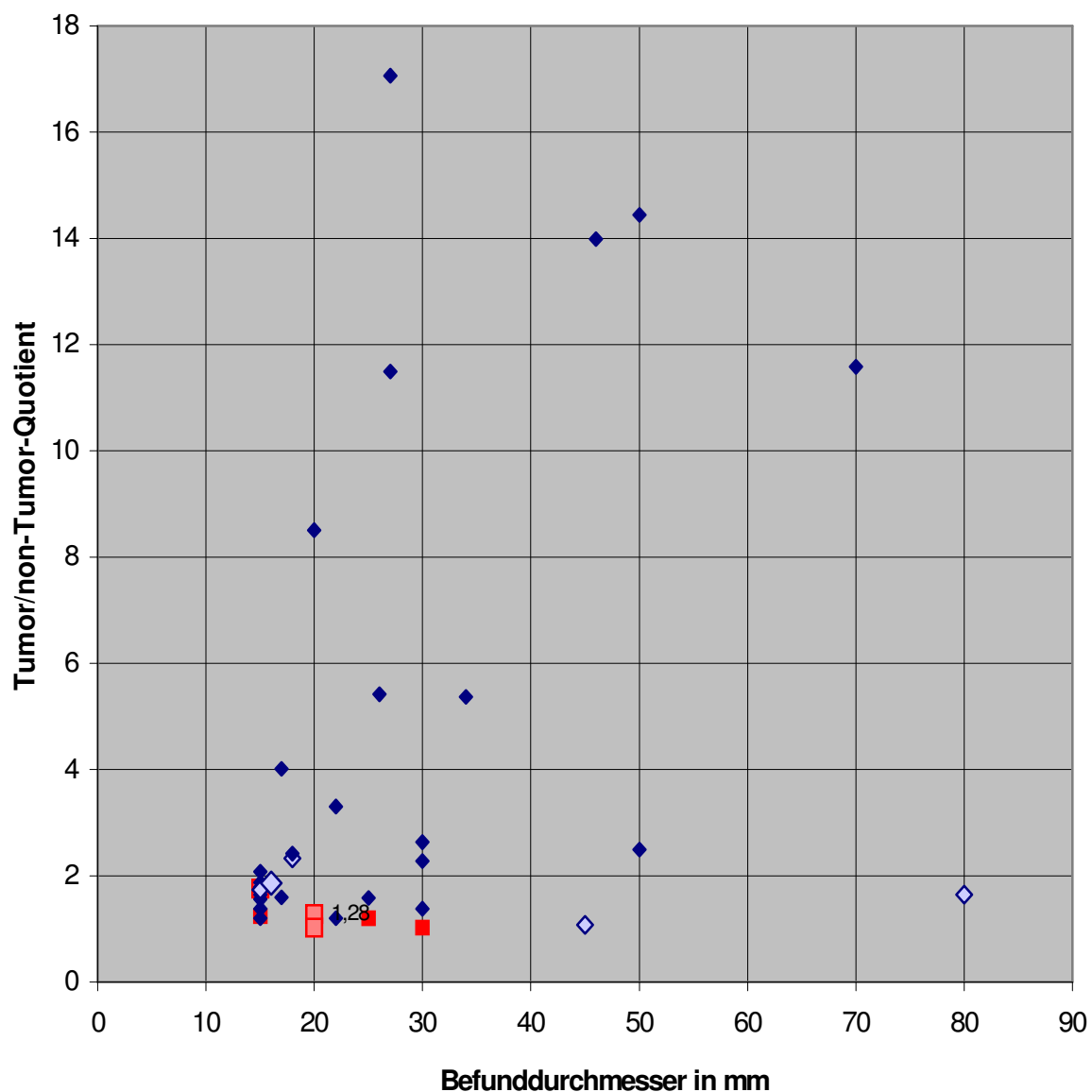
Den Abbildungen ist zu entnehmen, dass die Nachweiswahrscheinlichkeit der PET für Karzinome mit abnehmendem Tumordurchmesser deutlich geringer wurde. Ab einem Tumordurchmesser von 20 mm wurden alle 30 Karzinome mit der PET erkannt. Bei den gutartigen Brustdrüsenveränderungen ließ die diagnostische Genauigkeit der PET mit wachsendem Durchmesser der Läsion nach. Dennoch ist hier, wie bereits oben erwähnt, zu berücksichtigen, dass bei keiner der hier falsch positiv gewerteten benignen Veränderungen mit der PET ein *eindeutig* malignitätsverdächtiger Befund erhoben wurde.

#### 4.3.2.2 Ergebnisse der semiquantitativen Auswertung

Bei 35 Patientinnen mit 37 karzinomverdächtigen Mammæ wurde neben der visuellen Befundung der Tomogramme eine semiquantitative Auswertung durchgeführt, sofern die verdächtigen Befunde in der Histologie mindestens 15 mm maßen (s. Tab 3.; Tab. A1 (Anhang): Patientinnen 35-69).

Unter den 30 Karzinomen wurde für den Tumor/Non-Tumor-Quotienten ein medianer Wert von 1,97 ermittelt (Durchschnittswert: 3,14). Die Werte zeigten eine Streuung von 1,08-17,06.

Bei den sieben benignen Läsionen fanden sich geringe Quotienten mit einem Maximalwert von 1,76 und einem Median von 1,05 (Mittelwert: 1,23). Abbildung 7 zeigt die Beziehung zwischen dem Tumor/Non-Tumor-Quotienten in Abhängigkeit von der Größe der Läsion.



**Abbildung 7:** Tumor/Non-Tumor-Quotient in Abhängigkeit von der Befundgröße. Gutartige Läsionen sind als rote Quadrate ( ), Karzinome als blaue Rhomben (♦) dargestellt, Befunde, die in der visuellen Bewertung fraglich bzw. falsch negativ waren, sind durchscheinend dargestellt

Von den 30 semiquantitativ ausgewerteten Malignomen wurden in der visuellen Bewertung 25 eindeutig erkannt. Der bei diesen 25 Karzinomen ermittelte Tumor/Non-Tumor-Quotient betrug im Median 2,28 (Durchschnitt: 3,43; Spannweite: 1,20-17,06) und war damit geringfügig höher als bei den semiquantitativ bewerteten Malignomen insgesamt. Zwei Malignome wurden visuell nicht erkannt. Diese Tumore hatten einen Tumordurchmesser von 16 mm bzw. 17 mm und Tumor/Non-Tumor-Quotienten von 1,87 bzw. 1,60. Drei Karzinome wurden visuell als nicht eindeutig maligne eingestuft. Einer dieser Tumore mit einem Tumor/Non-Tumor-Quotienten von 2,41 maß 18 mm. Die beiden anderen Karzinome waren relativ groß (45 mm bzw. 80 mm), es wurden aber nur Quotienten von 1,20 bzw. 1,65 ermittelt. Im Mittel wurden bei den visuell erkannten Malignomen größere Quotienten gefunden, als bei denen, die nicht bzw. nicht eindeutig erkannt wurden. Es wurden aber auch Malignome mit relativ kleinen Quotienten visuell erkannt.

Von den sieben gutartigen Veränderungen wurden vier in der visuellen Auswertung als eindeutig nicht maligne erkannt. Die bei diesen Tumoren ermittelten Tumor-non-Tumor-Quotienten lagen unabhängig von der Größe der Läsion unter 1,25. Drei benigne Tumore konnten visuell nicht eindeutig von einem malignen Geschehen abgegrenzt werden. Die hier ermittelten Quotienten betragen 1,02; 1,28 und 1,76.

Unter Einbeziehung der histopathologischen und klinischen und apparativen Untersuchungsbefunde werden im Folgenden verschiedene Tumor/Non-Tumor-Quotienten auf ihre Trennschärfe zur Unterscheidung benigner und maligner Brustdrüsenveränderungen untersucht. Die nachfolgende Tabelle 6 gibt die Ergebnisse der semiquantitativen Auswertung in Abhängigkeit verschiedener Tumor/Non-Tumor-Quotienten wieder. Aufgrund der nur geringen Fallzahl semiquantitativ ausgewerteter Mammaläsionen (n = 37, davon 30 Karzinome und sieben gutartige Veränderungen) wurde keine klassische ROC-Analyse durchgeführt.

Unterschiedliche T/NT-Q als Trennkriterium zwischen benignen und malignen Läsionen	Resultierende	
	Sensitivität	Spezifität
Einschluss aller Pat. ab einem T/NT-Q von 1,08 (niedrigster Wert bei den Karzinomen)	30/30 (100 %)	3/7 (43 %)
Einschluss aller Pat. ab einem T/NT-Q von 1,20 (zweitniedrigster Wert bei den Karzinomen)	29/30 (97 %)	4/7 (57 %)
Einschluss aller Pat. ab einem T/NT-Q von 1,38 (drittniedrigster Wert bei den Karzinomen)	27/30 (90 %)	6/7 (86 %)
Einschluss aller Pat. ab einem T/NT-Q von 1,25 (dritthöchster Wert bei den benignen Läsionen)	27/30 (90 %)	5/7 (70 %)
Einschluss aller Pat. ab einem T/NT-Q von <b>1,28</b> (zweithöchster Wert bei den benignen Läsionen)	<b>27/30</b> <b>(90 %)</b>	<b>6/7</b> <b>(86 %)</b>
Einschluss aller Pat. ab einem T/NT-Q von 1,76 (Höchster Wert bei den benignen Läsionen)	20/30 (66 %)	7/7 (100 %)

**Tabelle 6:** Resultierende Sensitivität und Spezifität bei Wahl verschiedener Tumor/Non-Tumor-Quotienten (T/NT-Q) bei semiquantitativ ausgewerteten Mammaläsionen von mindestens 15 mm Durchmesser; Läsionen mit höheren Quotienten wurden jeweils als maligne, mit geringeren Quotienten als benigne eingestuft (Pat. = Patientinnen; wegen geringer Fallzahl Prozentangaben für Sensitivität und Spezifität nur orientierend, daher auch keine klassische ROC-Analyse)

Wurde bei den Karzinomen der kleinste als Tumor/Non-Tumor-Quotient ermittelte Wert, 1,08, als Schwellwert eingesetzt, oberhalb dessen ein Befund als Karzinom gewertet werden sollte, resultierte eine Sensitivität von 100 % (30/30) bei geringer Spezifität (3/7, rechnerisch: 43 %). Wurde berücksichtigt, dass dieser Wert bei einer Patientin gefunden wurde, bei der die visuelle Befundung aufgrund symmetrischer Mehrbelegungen erschwert war und damit der nächst höhere Tumor/Non-Tumor-Quotient (1,20) als Schwellwert gewählt, resultierte eine Sensitivität rund 97 % (29/30) und eine Spezifität von rechnerisch 57 % (4/7). Bei Wahl des drittniedrigsten Wertes (1,38) resultierten eine Sensitivität von 90 % (27/30) und eine Spezifität von rechnerisch 86% (6/7)

Aufgrund des großen Streubereiches der Tumor/Non-Tumor-Quotienten bei den Karzinomen war es sinnvoll, als Ansatz zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Befunden zunächst den höchsten Wert (1,76) zu wählen, der bei den benignen Läsionen gefunden wurde. Unter Annahme dieses Wertes resultierte bei einer Spezifität von rechnerisch 100 % (7/7) eine Sensitivität von 67 % (20/30). Bei Vernachlässigung dieses relativ hohen Wertes (1,76), der bei einer Mastopathie gefunden wurde, und Annahme des nächsten darunter



liegenden Wertes von 1,28 als Schwellwert, lag die Sensitivität bei 90 % (27/30) und die Spezifität bei rechnerisch 86 % (6/7). Diese Werte sind denen der visuellen Auswertung vergleichbar.

### 4.3.3 Vergleich der Ergebnisse von Palpation, Sonographie und Mammographie mit den Ergebnissen der visuellen PET-Befundung in Abhängigkeit von der Läsionsgröße

Die nachfolgende Tabelle (Tab. 7) zeigt die Ergebnisse der Beurteilung primärer Brustdrüsenveränderungen von Palpation, Sonographie, Mammographie und PET im Vergleich. Alle in den Untersuchungen nicht eindeutigen Befunde wurden als positiv im Sinne eines Karzinoms gewertet. Mit der PET konnte bei insgesamt zehn Tomographien kein eindeutiger Befund abgegeben werden. Auf die Gründe hierfür sowie Verbesserungsmöglichkeiten wird unter Punkt 5.7 eingegangen.

	<b>P</b>	<b>US</b>	<b>M</b>	<b>PET</b>
<b>Sensitivität</b>	43/55 (78 %)	52/55 (95 %)	51/55 (93 %)	48/55 (87 %)
<b>Spezifität</b>	9/19 (47 %)	10/19 (53 %)	2/19 (11 %)	14/19 (74 %)
<b>p p W</b>	43/53 (81 %)	52/61 (85 %)	51/68 (75 %)	48/53 (91 %)
<b>n p W</b>	9/21 (43 %)	10/13 (77 %)	2/6 (33 %)	48/55 (87 %)

**Tabelle 7:** Gegenüberstellung der Ergebnisse von Palpation (P), Sonographie (US), Mammographie (M), und PET; Untersuchung von 74 karzinomverdächtigen Mammae bei 69 Patientinnen; (55 Karzinome, 19 benigne Befunde; p p W = positiver prädiktiver Wert, n p W = negativer prädiktiver Wert, Prozentangaben orientierend bei geringer Fallzahl)

Die Nachweisraten für primäre Mammakarzinome von Mammographie und Sonographie waren in dem untersuchten Patientenkollektiv geringfügig besser, als die der PET. Mit der Mammasonographie wurden 52 von 55 Karzinomen detektiert (entsprechend einer Sensitivität von 95 %), die Mammographie erfasste 51 von 55 Karzinomen (93 %). Die PET bot eine Sensitivität von 87 % (48/55). Palpiert werden konnten 43 von 55 malignen Brustdrüsenveränderungen (78 %).

Die Spezifität der Standarddiagnostika war jedoch gegenüber der PET deutlich geringer. Palpatorisch imponierten 9 von 19 (47 %) benignen Veränderungen richtigerweise als gutartig bzw. waren nicht zu tasten. Sonographisch wurden insgesamt 10 von 19 (53 %) richtig negativ beurteilt. Mit der Mammographie wurden nur 2 von 19 (11 %) gutartigen Veränderungen als solche identifiziert. Mit

der PET wurde bei 14 von 19 gutartigen Läsionen ein richtig negativer Befund erhoben. Dies entspricht einer Spezitivität von rechnerisch 74 %.

Den in Punkt 4.3.2.1 abgebildeten Säulendiagrammen (Abb. 5 und 6) ist zu entnehmen, dass die diagnostische Genauigkeit der PET größenabhängig war. Aus diesem Grunde wurde ein größenabhängiger Vergleich der Untersuchungsmethoden durchgeführt. Tabelle 8 zeigt eine Gegenüberstellung der Nachweisquoten von Palpation, Mammasonographie, Mammographie und PET in Abhängigkeit von der histologisch bestätigten Befundgröße .

<b>Befund: &lt;15 mm</b>		<b>10 Ca</b>		<b>6 benigne</b>	
	<b>P</b>	<b>US</b>	<b>M</b>	<b>PET</b>	
<b>Sensitivität</b>	4/10 (40 %)	9/10 (90 %)	8/10 (80 %)	5/10 (50 %)	
<b>Spezifität</b>	5/6 (83 %)	4/6 (67 %)	0/6 (0 %)	6/6 (100 %)	
<b>p p W</b>	4/6 (67 %)	9/11 (82 %)	8/14 (57 %)	5/5 (100 %)	
<b>n p W</b>	5/11 (46 %)	4/5 (80 %)	0/2 (0 %)	6/11 (55 %)	
<b>Befund: ≥15&lt;20 mm</b>		<b>15 Ca</b>		<b>5 benigne</b>	
	<b>P</b>	<b>US</b>	<b>M</b>	<b>PET</b>	
<b>Sensitivität</b>	11/15 (73 %)	15/15 (100 %)	15/15 (100 %)	13/15 (87 %)	
<b>Spezifität</b>	2/5 (40 %)	3/5 (60 %)	2/5 (40 %)	3/5 (60 %)	
<b>p p W</b>	11/14 (79 %)	15/17 (88 %)	15/18 (83 %)	13/15 (87 %)	
<b>n p W</b>	2/6 (33 %)	3/3 (100 %)	2/2 (100 %)	3/5 (60 %)	
<b>Befund: ≥20&lt;30 mm</b>		<b>15 Ca</b>		<b>7 benigne</b>	
	<b>P</b>	<b>US</b>	<b>M</b>	<b>PET</b>	
<b>Sensitivität</b>	14/15 (93 %)	14/15 (93 %)	14/15 (93 %)	15/15 (100 %)	
<b>Spezifität</b>	2/7 (29 %)	2/7 (29 %)	0/7 (0 %)	4/7 (57 %)	
<b>p p W</b>	14/19 (74 %)	14/19 (74 %)	14/21 (67 %)	15/18 (83 %)	
<b>n p W</b>	2/3 (67 %)	2/3 (67 %)	0/1	4/4 (100 %)	
<b>Befund: ≥30 mm</b>		<b>15 Ca</b>		<b>1 benigne</b>	
	<b>P</b>	<b>US</b>	<b>M</b>	<b>PET</b>	
<b>Sensitivität</b>	14/15 (93 %)	15/15 (100 %)	14/15 (93 %)	15/15 (100 %)	
<b>Spezifität</b>	0/1	1/1	0/1	1/1	
<b>p p W</b>	14/15 (93 %)	15/15 (100 %)	14/15 (93 %)	15/15 (100 %)	
<b>n p W</b>	0/1	1/1	0/1	1/1	

**Tabelle 8:** Gegenüberstellung der diagnostischen Genauigkeit der einzelnen Untersuchungsmethoden in Abhängigkeit von der Befundgröße; nicht eindeutige Untersuchungsbefunde wurden als positiv im Sinne eines Malignoms gewertet (p p W = positiver prädiktiver Wert, n p W = negativer prädiktiver Wert, P = Palpation, US = Ultraschall, M = Mammographie; Prozentangaben nur orientierend bei geringer Fallzahl)

#### **VERGLEICH DER ERGEBNISSE FÜR LÄSIONEN BIS 20 MM**

Die Aufschlüsselung der Ergebnisse in Tabelle 8 zeigt, wie bereits in Punkt 4.3.2.1 erwähnt, dass die Nachweiswahrscheinlichkeit der PET für kleine Karzinome relativ gering war und mit wachsendem Tumordurchmesser anstieg (s. Abb. 5 und 6). Eine ähnliche Abhängigkeit der Detektierbarkeit von der Tumorgroße zeigte sich auch bei den anderen Untersuchungsverfahren.

#### **VERGLEICH DER ERGEBNISSE FÜR LÄSIONEN AB 20 MM**

Ab einem Befunddurchmesser von 20 mm in der Histologie ließen die Spezifitäten von Mammographie und Ultraschall deutlich nach. Von acht gutartigen Veränderungen, die größer oder gleich 20 mm waren, wurden mit der Mammographie keine und mit der Sonographie nur drei als richtig negativ eingestuft. Bei zwei dieser Veränderungen war der Tastbefund unauffällig. In diesem Größenbereich wurden mit der PET fünf der acht benignen Läsionen eindeutig erkannt (rechnerisch: 63 %). Bei den übrigen drei konnte aufgrund einer lediglich geringfügig gesteigerten Stoffwechselaktivität ein Karzinom nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

#### **ERGEBNISSE DER PALPATION**

12 Karzinome wurden nicht palpiert. Zehn davon waren mit einem maximalen Tumordurchmesser von 17 mm verhältnismäßig klein, hier war in sieben Fällen auch die PET nur schwach positiv bzw. falsch negativ. Die beiden anderen nicht palpablen Malignome hatten einen Tumordurchmesser von 22 mm bzw. 50 mm, in diesen Fällen waren alle anderen Untersuchungsergebnisse richtig positiv.

Palpatorisch wurden insgesamt zehn gutartige Befunde als malignomverdächtig eingestuft. Hierbei handelte es sich um sechs Mastopathien, zwei Fibroadenome, ein Papillom und eine gutartige zystische Veränderung.

#### **ERGEBNISSE DER SONOGRAPHIE**

Bei einem 8 mm großen Morbus Paget der Mamille sowie einem 13 mm und einem 20 mm großen duktal invasiven Karzinom lieferte die Mammasonographie einen falsch negativen Befund.

Insgesamt wurden neun gutartige Veränderungen falsch positiv beurteilt. Bei allen war auch die Mammographie falsch positiv, in drei Fällen war der PET-Befund fraglich. Fünf der neun falsch positiv bewerteten Läsionen waren  $\geq 20$  mm.

### **ERGEBNISSE DER MAMMOGRAPHIE**

Mammographisch wurden vier falsch negative Befunde erhoben. Hier wurden sowohl mit der PET als auch mit der Mammasonographie richtig positive Diagnosen gestellt.

Von 19 benignen Veränderungen wurden mit der Mammographie nur zwei erkannt. Bei den 17 falsch positiven Mammographiebefunden war in acht Fällen auch die Mammasonographie falsch positiv sowie in sieben Fällen die Palpation. Bei vier dieser 17 Patientinnen konnte mit der PET kein eindeutiger Befund erhoben werden (s. a. : Ergebnisse der PET). Ab einem Befunddurchmesser von 20 mm wurden alle gutartigen Veränderungen (n = 8) mit der Mammographie falsch positiv bewertet.

### **ERGEBNISSE DER PET**

Die sieben mit der PET nicht erfassten Karzinome waren mit einem maximalen Tumordurchmesser von 17 mm (3 mm, 11 mm, 11 mm, 12 mm, 13 mm, 16 mm, 17 mm retrospektiv) relativ klein. In allen Fällen mit falsch negativen PET-Befunden wurde sowohl in der Mammographie als auch im Ultraschall die richtige Verdachtsdiagnose gestellt.

Wie bereits oben erwähnt (s. Punkt 4.3.2.1) wurden mit der PET bei keiner der gutartigen Veränderungen hochgradig malignomverdächtige Mehrbelegungen gefunden. Nur bei fünf Patientinnen konnten aufgrund lediglich gering gesteigerter Stoffwechselaktivitäten kleine Malignome durch die PET nicht sicher ausgeschlossen werden. Bei vier dieser fünf Patientinnen galten sowohl die Mammographie als auch Mammasonographie als eindeutig malignomverdächtig. Alle mit der PET falsch bzw. fraglich positiv beurteilten Läsionen waren  $\geq 15$  mm.

Die Befunde der verschiedenen Untersuchungen können im Einzelnen der im Anhang befindlichen Tabelle A1 entnommen werden. Querverweise auf Patientinnen (Pat.) beziehen sich auf diese Tabelle.

## **4.4 Staginguntersuchungen durch die PET**

Bei allen Patientinnen mit verdächtigen Mammaläsionen sowie bei Patientinnen mit Verdacht auf Rezidive beurteilten wir die erstellten Tomogramme auf metastasen- bzw. rezidivverdächtige Mehrbelegungen. Bei den 73 Patientinnen

mit Mammakarzinom (47 Patientinnen mit erstdiagnostiziertem Karzinom, 26 Patientinnen mit Rezidiv bzw. Rezidivverdacht) wurden die gewonnenen Ergebnisse im Rahmen des Tumorstaging (bzw. Restagings) gewertet und mit den Ergebnissen der anderen durchgeführten Untersuchungen verglichen. Im Allgemeinen werden im Rahmen des Stagings bzw. der Tumornachsorge in regelmäßigen Abständen neben einer ausführlichen Anamnese eine körperliche und gynäkologische Untersuchung, Abdomensonographie, Mammographie der kontralateralen Brust und gegebenenfalls weiterführende Untersuchungen, wie Mammasonographie, Sketetzintigraphie, Röntgenaufnahmen und CT durchgeführt (Dellbrück et al., 1994; Jonat, 2000). Da zum Tumorstaging dem individuellen Risiko der Patientinnen entsprechend unterschiedliche Untersuchungsverfahren eingesetzt wurden, verglichen wir die Ergebnisse der PET nicht mit denen der einzelnen Untersuchungsmethoden, sondern mit dem Gesamtergebnis nach Abschluss der Diagnostik.

Auch bei Patientinnen, bei denen operativ gutartige Brustdrüsenveränderungen gefunden wurden, wurden die Tomogramme entsprechend beurteilt, die Befunde werden jedoch gesondert besprochen.

Eine Übersicht über die Anzahl der Karzinompatientinnen sowie deren Erkrankungsstadien liefert Tabelle A2 im Anhang, eine Übersicht über die Anzahl der bei diesen Patientinnen mit der PET durchgeführten Staginguntersuchungen Tabelle A3.

#### **4.4.1 Beurteilung der regionalen Lymphabflusswege durch die PET (N-Staging)**

Die lokalen Lymphabflussgebiete der Brust wurden bei allen Karzinompatientinnen auf metastasenverdächtige FDG-Anreicherungen im Stoffwechsel untersucht, um so die regionale Ausbreitung des Tumorleidens einschätzen zu können. Die Befunde verglichen wir mit den Ergebnissen des klinischen und histologischen Lymphknotenstagings.

#### 4.4.1.1 Axillärer Lymphabfluss

Bei der operativen Entfernung eines Mammakarzinoms wird in der Regel eine axilläre Lymphonodektomie durchgeführt, bei der 12 bis 15 Lymphknoten aus der Axilla (Level I und II) exzediert und histologisch untersucht werden. Die übrigen operativ schlecht zugänglichen lokalen Lymphabflusswege (i. e. parasternal, infraklavikulär, para- und submammär) sowie in der Axilla verbleibendes lymphatisches Restgewebe (Level III) werden nicht histologisch beurteilt (Bastert, 1993; Sommer 1998).

Bei den in dieser Studie betreuten Frauen wurden bei 60 Patientinnen insgesamt 62 neu aufgetretene maligne Brusttumore histologisch gesichert. Bei 47 Patientinnen handelte es sich um eine Erstdiagnose, wobei zwei Patientinnen an einem bilateralen Karzinom litten. 13 Patientinnen waren bereits früher an einem Karzinom erkrankt, bei sieben dieser Patientinnen trat jetzt ein kontralaterales Karzinom auf, bei sechs hatte sich ein lokales Rezidiv entwickelt. Den histopathologischen Befund des bei der Tumor-OP aus der Axilla entfernten lymphatischen Gewebes verglichen wir mit dem PET-Befund dieser Region und den Ergebnissen des präoperativen Stagings. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 9 wiedergegeben.

	LK bei pCa: (n = 49)	LK bei Rez. (n = 13)	Summe: 62	Standard- diagnostik
<b>Sensitivität</b>	12/22 (54 %)	3/5 (60 %)	15/27 (56 %)	12/27 (44 %)
<b>Spezifität</b>	25/27 (93 %)	7/8 (88 %)	32/35 (91 %)	32/35 (91 %)
<b>p p W</b>	12/14 (86 %)	3/4 (75 %)	15/18 (83 %)	12/15 (80 %)
<b>n p W</b>	25/35 (71 %)	7/9 (78 %)	32/44 (73 %)	32/46 (70 %)

**Tabelle 9:** Ergebnisse der PET bei der präoperativen Beurteilung des axillären Lymphknotenstatus (LK), zum Vergleich: Ergebnisse der außerdem präoperativ durchgeführten Diagnostik insgesamt (i. e. : körperliche Untersuchung, Sonographie, ggf. CT u. a.); pCa = primäres Karzinom; Rez. = Lokalrezidiv oder kontralaterales Karzinom bei Vorerkrankung; Prozentangaben orientierend bei geringer Fallzahl)

Mit der PET wurden 15 der 27 histologisch nachweislich befallenen Lymphknotenstationen detektiert (57 %). In 32 von 35 Fällen (91 %) war die PET richtig negativ. Die Ergebnisse bei Patientinnen mit primärem Karzinom und Rezidiv waren nahezu vergleichbar. Eine Korrelation zwischen der Genauigkeit der

Lymphknotendetektion durch die PET und der Größe des Primärtumors konnten wir nicht feststellen. Die nicht detektierten Lymphknoten fanden sich bei Primärtumoren unterschiedlicher Größe. Die Größe der befallenen Lymphknoten selbst war im Einzelfall nicht bekannt, so dass wir diesen Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit der PET nicht untersuchen konnten. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Nachweiswahrscheinlichkeit für Lymphknoten-, aber auch für Fernmetastasen, wie bei den Primärtumoren, mit zunehmender Größe ansteigt. Die Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der Beurteilung durch die Standarddiagnostik und der PET im Vergleich mit der Histologie.

Präop. Lk-Beurteilung		Histologie	Summe
St. D. +	PET +	Histo +	12
St. D. -	PET +	Histo +	3
St. D. +	PET -	Histo -	2
St. D. -	PET -	Histo -	30
St. D. +	PET +	Histo -	1
St. D. -	PET -	Histo +	12
St. D. -	PET +	Histo -	2
St. D. +	PET -	Histo +	0

Tabelle 10: Vergleich der Ergebnisse der präoperativ (präop.) durchgeführten Standarddiagnostik (St. D.) und der PET mit der Histologie (Histo) der aus der Axilla entnommenen Lymphknoten (LK), grau unterlegt: übereinstimmende Ergebnisse von PET und Histologie

Bei drei Patientinnen konnte ausschließlich mit der PET bereits präoperativ ein Befall der axillären Lymphknoten festgestellt werden (Pat. 47, 68, 69). Bei zwei weiteren Patientinnen (Pat. 22, 76) bestand der Verdacht auf einen Lymphknotenbefall, der sich histologisch und in der PET nicht bestätigte.

Bei insgesamt drei Patientinnen wurden mit der PET verdächtige Mehrbelegungen im Bereich der axillären Lymphabflussgebiete gefunden, wobei der histologische Befund unauffällig war. Bei zwei dieser Patientinnen (Pat. 58, 60) waren diese Nuklidmehrbelegungen nur geringfügig und wurden als nicht unbedingt malignomverdächtig eingestuft. Hier wurde in einem Fall ein Lymphknoten auch sonographisch als verdächtig beschrieben, dieser zeigte sich histologisch als entzündlich verändert. Bei der dritten Patientinnen (Pat 21), die an einem medial gelegenen Karzinom litt, zeigte die PET den neben Nuklidmehrbelegungen im

Bereich der Axilla auch Auffälligkeiten im Mediastinum sowie paravertebral (s. Punkt 4.4.2)

#### **4.4.1.2 Beurteilung der übrigen regionalen Lymphabflussgebiete**

Mit der PET wurden bei allen Karzinompatientinnen (n = 73, 47 Patientinnen mit primärem Karzinom; 26 Patientinnen mit Rezidiv bzw. V. a. Rezidiv) auch die nicht operativ zugänglichen lokalen Lymphabflusswege (i. e. parasternal, infraklavikulär, para- und submammär sowie in der Axilla verbleibendes lymphatisches Restgewebe) hinsichtlich einer pathologisch gesteigerten Stoffwechselaktivität beurteilt. Neben den bereits in Punkt 4.4.1.1 beschriebenen Befunden im Bereich der axillären Lymphabflusswege wurden bei insgesamt sechs Patientinnen malignomverdächtige Mehrbelegungen gefunden. Bei vier dieser Patientinnen (Pat 30, 81, 85, 86) konnte der Verdacht bestätigt werden, bzw. war bereits bekannt (i. e. auffälliger Palpationsbefund, Sonographiebefund und / oder CT-Befund). Bei zwei weiteren Patientinnen (Pat 28, 33), die medial gelegene Karzinome hatten, wurden mit der PET auffällige Nuklidmehrbelegungen im Bereich der parasternalen Lymphknotenareale gefunden. Bei diesen Patientinnen waren die anderen Untersuchungen unauffällig, so dass der in der PET erhobene Verdacht letztlich ungeklärt blieb.

#### **4.4.2 Suche nach Fernmetastasen (M-Staging)**

Bei allen Karzinompatientinnen wurden im Rahmen des Tumorstaging bzw. der Tumornachsorge eine ausführliche Anamnese, eine körperliche und gynäkologische Untersuchung, Abdomensonographie und gegebenenfalls weiterführende Untersuchungen (Skelettszintigraphie, Röntgenaufnahmen, CT, MRT) durchgeführt.

Ferner beurteilten wir die Positronenemissionstomogramme dieser Patientinnen auf fernmetastasenverdächtige Stoffwechselsteigerungen. Die Ergebnisse der PET verglichen wir mit den Befunden der anderen Untersuchungsmethoden (s. Tab. 11).



	Verdacht auf Fernmetastasen		
	pCa (n = 47)	Rez. / V. a. Rez. (n = 26)	Summe n = 73
<b>St. D.+ PET+</b>	2	5	7
<b>St. D.- PET-</b>	45	19	64
<b>St. D.+ PET-</b>	0	0	0
<b>St. D.- PET+</b>	0	2	2

**Tabelle 11:** Ergebnisse der Fernmetastasensuche mit den zum Staging standardmäßig eingesetzten diagnostischen Verfahren (St. D.) und der PET; dargestellt wird jeweils die Zahl der Patientinnen, bei denen Standarddiagnostik und PET übereinstimmend bzw. nicht übereinstimmend verdächtig bzw. unauffällig waren (pCa = primäres Karzinom, Rez. = Rezidiv, „+“ = Metastasenverdacht, „-“ = unauffälliger Befund)

Bei zwei Patientinnen mit Fernmetastasen wurden diese in der PET, nicht aber in der Szintigraphie erkannt (Pat. 85, 87).

Bei drei der 64 Patientinnen (Pat. 33, 66, 90), bei denen die üblichen Stagingmethoden und die PET noch keinen Anhalt für eine Fernmetastasierung lieferten, wurden bei Kontrolluntersuchungen sechs, 11 bzw. 24 Monate später Fernmetastasen gefunden.

Bei zwei Patientinnen wurden malignitätsverdächtige FDG-Anreicherungen gefunden, die zum Zeitpunkt der PET nicht durch die anderen Untersuchungsmethoden bestätigt werden konnten. Bei einer dieser Patientinnen (Pat. 21) war bei Nachsorgeuntersuchungen sechs und 12 Monate später der körperliche Untersuchungsbefund weiterhin unauffällig, eine bildgebende Diagnostik wurde nicht durchgeführt. Bei der anderen Patientin (Pat. 7) wurden bei einer drei Monate später durchgeführten Abdomensonographie metastasenverdächtige Lymphknotenvergrößerungen im bereits in der PET beschriebenen Bereich gefunden, so dass davon auszugehen ist, dass zum Zeitpunkt der PET schon eine Absiedelung maligner Zellen in die auffällige Region stattgefunden hatte, die durch die üblichen Untersuchungsmethoden noch nicht nachgewiesen werden konnte, in der PET aber bereits zur Darstellung kam.

#### 4.4.3 Suche nach Lokalrezidiven

Mit der PET wurden 26 Patientinnen mit bekanntem Mammakarzinom in der Vorgeschichte auf das Vorliegen lokaler Rezidive untersucht. Bei sechs Frauen

mit Zustand nach Ablatio wurde die Thoraxwand beurteilt. Zwei Patientinnen hatten bereits ein bilaterales Karzinom, so dass beide Seiten hinsichtlich rezidivverdächtiger Mehrbelegungen beurteilt wurden. Bei drei Patientinnen mit Zustand nach Mammakarzinom und brusterhaltender Therapie (BET) bestand der Verdacht auf ein neu aufgetretenes Lokalrezidiv (positiver Tastbefund, auffällige Mammographie bzw. Tumormarkeranstieg). Nur in diesen Fällen wurde eine erneute Operation durchgeführt, so dass nur hier eine aktuelle Histologie der vorerkrankten Mammae vorliegt. Verglichen mit den anderen vorliegenden Untersuchungsergebnissen wurden mit der PET folgende Ergebnisse erzielt (Tab. 12).

	<b>Lokalbefund</b>	<b>aktuelle Histologie</b>
<b>St. D.+ PET+</b>	3	1: benigne
<b>St. D.- PET-</b>	23	
<b>St. D.+ PET-</b>	2	2: beide maligne
<b>St. D.- PET+</b>	0	

**Tabelle 12:** Ergebnisse der Suche nach Lokalrezidiven bei Mammakarzinompatientinnen; dargestellt wird die Zahl der Lokalbefunde, bei denen die Standarddiagnostik (ST. D.) und die PET übereinstimmend verdächtig bzw. unauffällig waren, sowie die Zahl der Befunde, bei denen unterschiedliche Ergebnisse gefunden wurden; bei Patientinnen mit neu aufgetretenem Verdacht Vergleich mit dem aktuellen histopathologischen Befund

Zwei in der PET rezidivverdächtige Lokalbefunde waren bereits bekannt. Sie wurden bei einer Patientin (Pat. 86) gefunden, bei der die PET zur Verlaufskontrolle bei adjuvanter Therapie eingesetzt wurde. Im Verlauf der Therapie zeigte sich bei zwei nachfolgenden PET-Untersuchungen ein Rückgang bei einer der beiden pathologischen Mehrbelegungen (s. Punkt 5.5).

Bei zwei der drei Patientinnen (Pat. 74, 79), bei denen klinisch ein Verdacht auf ein Lokalrezidiv bestand, wurden operativ kleine Rezidive von 10 mm bzw. 15 mm Durchmesser gesichert. Mit der PET konnte jedoch keine gesteigerte Stoffwechselaktivität nachgewiesen werden. Eine geringgradige [<sup>18</sup>F]FDG-Anreicherung wurde bei einer Patientin (Pat. 13) mit Rezidivverdacht gefunden, die jetzt ein Fibroadenom von 15 mm Durchmesser in der vorerkrankten Brust entwickelt hatte. Sowohl in der präoperativen Sonographie, als auch in der PET wurde die richtige Verdachtsdiagnose geäußert. Aufgrund der bekannten Karzinomerkrankung konnte bei der Patientin ein erneutes Malignom aber nicht sicher ausgeschlossen und auf eine histologische Abklärung des Befundes nicht

verzichtet werden. Bei allen anderen Patientinnen (n = 23) wurden weder bei den Nachsorgeuntersuchungen noch in der PET rezidivverdächtige Areale in den vorerkrankten Mammae gefunden.

#### **4.4.4 Ergebnisse bei Patientinnen mit benignen Brustdrüsenveränderungen**

Bei 13 Patientinnen wurden ausschließlich gutartige Brustdrüsenveränderungen gefunden. Hier zeigten sich in der PET richtigerweise keine verdächtigen Mehrbelegungen in den lokoregionären Lymphabflussgebieten bzw. der Körperperipherie. Falsch positive Lymphknotenbefunde wurden bei zwei dieser Patientinnen mit der Sonographie bzw. Palpation erhoben.

#### **4.5 Beurteilung nicht karzinomverdächtiger Mammae durch die PET**

Nicht vorerkrankte Mammae, die in den üblichen Standarduntersuchungen unauffällig waren, konnten mit der PET ebenfalls beurteilt werden. Insgesamt wurden 71 unauffällige Mammae mit in die PET-Befundung einbezogen. In vier Fällen (Pat. 11, 25, 38, 72) zeigten sich in der PET Nuklidmehrbelegungen. Bei zwei Patientinnen sprachen diese für eine Mastopathie und bei zwei weiteren waren sie verdächtig für ein Mammakarzinom. Histologien dieser nur in der PET auffälligen Befunde lagen jedoch nicht vor. Zwei dieser vier Patientinnen (Pat. 25, 72) wurden in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe bzw. der Klinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin nachbetreut, da bei ihnen kontralateral ein Mammakarzinom gesichert wurde. Nur bei diesen beiden Patientinnen konnte der weitere Krankheitsverlauf verfolgt werden. Bei einer der Patientinnen (Pat. 25) waren die in der als unverdächtig geltenden Brust gefundenen Nuklidmehrbelegungen malignomverdächtig, bei der anderen (Pat. 72) sprachen sie eher für eine entzündliche Veränderung. Bei beiden Patientinnen bestand zwei Jahre nach dem auffälligen PET-Befund klinisch weiterhin noch kein Anhalt für ein Malignom. Bei beiden Patientinnen wurden in Kontrollmammographien Verkalkungen festgestellt, die im Sinne einer Mastopathie interpretiert wurden.

## 5 Diskussion

### 5.1 Wahl der Methoden

Obwohl [ $^{18}\text{F}$ ]FDG kein karzinomspezifischer Marker ist, ist sie in der onkologischen Diagnostik aufgrund der für viele Malignomentitäten typischen hohen Glukoseverbrauchsrate hervorragend geeignet (s. Punkt 2.3). Rezeptorspezifische Tracer, wie z. B.  $^{18}\text{F}$ -markiertes Östradiol oder Progesteron bei Mammakarzinompatientinnen bieten zwar den Vorteil, rezeptorpositive Tumorteile oder Metastasen mit einer hohen Spezifität nachzuweisen, sie können aber rezeptornegative Tumormanifestationen nicht detektieren (Dehdasti et al., 1995; Mintun et al., 1998).

Da die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-Aufnahme durch Gewebeveränderungen, operative Eingriffe oder auch Bestrahlungen beeinflusst wird, wurde in dieser Arbeit zwischen der Beurteilung von Mammae mit erstmaligem Karzinomverdacht und der von vorerkrankten Mammae unterschieden. Des Weiteren wurden die PET-Befunde klinisch unauffälliger Mammae, die der axillären Lymphabflusswege und die der übrigen dargestellten Körperregionen in Untergruppen zusammengefasst und ausgewertet. Dadurch konnten wir die Ergebnisse der PET mit den Resultaten der klassischen Stufen der Mammakarzinomdiagnostik – Primärtumorsuche, Axillastaging, Suche von Fernmetastasen – vergleichen. Um den Stellenwert einer semiquantitativen Auswertung bei einem Gammakamera-basierten PET-System zu evaluieren, führten wir diese bei einer Gruppe von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom durch.

Für die Aufnahme in die Studie war neben einer adäquaten Patientenvorbereitung – hierzu zählt insbesondere die Einhaltung der Nahrungskarenz – eine histologische Abklärung der Mammabefunde Voraussetzung. Malignome, die nicht von Brustdrüsengewebe ausgingen, wurden nicht berücksichtigt. Insgesamt mussten fünf Patientinnen ausgeschlossen werden, da sie diese Kriterien nicht erfüllten.

Mit der PET untersucht wurden nur Patientinnen mit auffälligem Mammographie-, Sonographie- und / oder Palpationsbefund, so dass sich die angegebenen Sensitivitäten bzw. Spezifitäten nur auf diese Vorauswahl beziehen können. Dadurch, dass die nicht karzinomverdächtigen Mammae ebenfalls mit der PET beurteilt wurden, konnten diese zwar bedingt als Referenz herangezogen werden.

Dieser Aspekt kann jedoch in dieser Arbeit nicht vollständig geklärt werden, da sich in diesem Zusammenhang bei vier Patientinnen Nuklidmehrbelegungen zeigten, die nicht histologisch abgeklärt wurden.

## **5.2 Stellenwert der KGK-PET in der präoperativen Beurteilung karzinomverdächtiger Mammabefunde**

Dass die PET mit klassischen Scannern bei primären Brustdrüsenveränderungen über 10 mm Durchmesser eine geeignete diagnostische Methode ist, wird durch zahlreiche Studien bestätigt (Adler et al., 1993; Dehdashti et al., 1995; Avril et al., 1998; Wahl, 1998; Scheidhauer und Scharl, 1999; Yutanki et al., 1999). Die Sensitivität in unserer Untersuchungsreihe lag insgesamt bei 87 % (48/55) und war damit ähnlich hoch wie in Studien, die mit dedizierten PET-Scannern durchgeführt worden waren. Hier wurden Sensitivitäten von 67-95 % ermittelt (Adler et al., 1993; Dehdashti et al., 1995; Avril et al., 1998; Scheidhauer und Scharl, 1999).

Die größenbezogene Aufschlüsselung unserer Ergebnisse (s. Abb. 5 und 6; Tab. 8) zeigt erwartungsgemäß einen deutlichen Anstieg der Sensitivität mit wachsender Tumorgroße. Sie betrug ab einem Malignomdurchmesser von 20 mm 100 % (30/30). Da die diagnostische Genauigkeit der PET bekannterweise von der Größe des untersuchten Objektes abhängig ist (Avril et al., 1997; Yutanki et al., 1999), empfehlen einige Autoren, die Größe der untersuchten Läsion mit in die Diagnostik einzubeziehen, um so den Grad der Stoffwechselsteigerung besser einschätzen zu können (Yutanki et al., 1999).

In einer unserer Studie vergleichbaren Untersuchung erzielten Yutanki et al. mit einem Gammakamera-basierten System eine Sensitivität von 84,6 % und eine Spezifität von 80 % (Yutanki et al., 1999). In der Literatur wird beschrieben, dass mit dedizierten PET-Systemen Spezifitäten von 90 % und darüber erzielt wurden (Adler et al., 1993; Dehdashti et al., 1995; Avril et al., 1998). Die Spezifität unserer Untersuchungsreihe lag bei rechnerisch 74 % (14/19). Dabei muss beachtet werden, dass in der Gesamtauswertung auch unklare Befunde mit nur geringfügigen Mehrbelegungen als malignomverdächtig eingestuft wurden, so dass die Spezifität bei anderer Betrachtungsweise entsprechend höher liegen dürfte.

Verglichen mit den anderen diagnostischen Verfahren zur Primärtumorsuche war die Spezifität der PET in unserer Untersuchungsreihe am höchsten. Dies zeigte sich sowohl in Bezug auf alle untersuchten gutartigen Veränderungen als auch größenbezogen (s. Abb. 6, Tab. 8). Da ab einem Tumordurchmesser von 20 mm kein falsch negativer Befund mit der PET erhoben wurde, hat die hohe Spezifität in dieser Größenklasse eine hohe Aussagekraft. Entsprechend ist hier bei einem negativen PET-Befund die Prävalenz für ein gutartiges Geschehen hoch.

Der von uns gefundene hohe positive prädiktive Wert der visuellen Auswertung (48/53 (91 %)) bedeutet, dass bei einem positiven visuellen PET-Befund eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Karzinoms besteht. Dieses wird auch in der Literatur bestätigt (Avril et al., 1998). Der negative prädiktive Wert der PET betrug bezogen auf alle Tumore rechnerisch 67 % (14/21).

Vor allem bei Patientinnen mit radiologisch dichten und damit mammographisch schlecht zu beurteilenden Mammae sowie Patientinnen mit mastopathischen Brustdrüsenveränderungen oder Implantaten wird die PET als eine gute diagnostische Alternative beschrieben (Adler et al. 1998; Wahl, 1998). Ein dichteres, schwerer zu beurteilendes Brustdrüsenparenchym findet sich aufgrund des hormonellen Einflusses häufig bei prämenopausalen Patientinnen. Auch sind die bei diesen Patientinnen gefundenen Mammakarzinome oft aggressiver und metastasieren schneller als die postmenopausaler Patientinnen (Sabel und Staren, 1997). Gerade bei der Diagnostik solcher Risikopatientinnen könnte die PET eine geeignete Untersuchungsmethode sein, da der Nutzen der Mammographie insbesondere bei diesen Patientinnen umstritten ist (Beck et al. 1994; Schulz et al., 1997; Sabel und Staren, 1997; Bauer und Madjar, 2000). Auch unsere eigenen Ergebnisse bei Patientinnen mit prämenopausalem Mammakarzinom waren tendenziell vielversprechend, sollten aber anhand einer größeren Patientenzahl verifiziert werden.

Bei der Zuordnung mastopathischer Brustdrüsenveränderungen zeigte sich die PET bereits mit dem hier verwendeten Koinzidenzsystem der ersten Generation als gut geeignet. Von insgesamt 13 Mastopathien wurden 11 richtigerweise als gutartig bewertet (rechnerisch 85 %). Auch in den anderen beiden Fällen wurde die richtige Verdachtsdiagnose geäußert, ein Karzinom jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen. Mit der Mammographie wurden nur zwei der 13 Mastopathien als

gutartig eingestuft (entsprechend einer Spezifität von rechnerisch 15 %), in 11 Fällen war der Befund falsch positiv.

### **5.2.1 Überlegungen zur Optimierung der Primärtumordiagnostik**

Mit den heute zur Verfügung stehenden nicht invasiven Standarduntersuchungsverfahren (Palpation, Mammographie, Sonographie) wird – insbesondere durch die Mammographie – eine hohe Sensitivität in der Diagnostik von Primärertumoren erreicht. Die Abgrenzung benigner Veränderungen ist jedoch problematisch. In unserer Studie war mit der in der Standarddiagnostik verbreiteten Mammographie eine Abgrenzung gutartiger Befunde nur in wenigen Fällen möglich (s. a. Tab 8). Da sich diese Studie auf die Beurteilung von Patientinnen mit einer hohen Malignomwahrscheinlichkeit beschränkt, sind die Ergebnisse zwar nicht ohne Weiteres auf andere Kollektive übertragbar, doch auch in der Literatur ist die Mammographie sowohl aufgrund ihrer relativ hohen Rate falsch positiver Befunde (ca. 10 % im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen) als auch aufgrund falsch negativer Ergebnisse nicht unumstritten (Schulz et al., 1997; Sabel und Staren, 1997; Friedrich, 1998; Alexander, 1999). Dies resultiert sicher teilweise daher, dass die Mammographie nicht ausschließlich an medizinischen Zentren durchgeführt wird und damit von der Interpretation unterschiedlich qualifizierter Untersucher abhängig ist. Doch auch an guten Zentren beträgt die Spezifität der Mammographie nur etwa 70 % und die Rate falsch negativer Mammogramme liegt bei 10 % (Keßler und Stäbler, 1998). Aus diesen Gründen wird ein mammographisches Massenscreening asymptomatischer Patientinnen in Deutschland derzeit abgelehnt (Koller et al. 2002 (b)).

Letztlich muss bei einem malignomverdächtigen Befund – auch in nur einer der Standarduntersuchungen (Palpation, Mammographie, Sonographie) – von einem Karzinom ausgegangen werden und eine histologische Abklärung erfolgen. Zur Abklärung suspekter Mammabefunde wird derzeit die Stanzbiopsie als gering invasives und wenig aufwendiges Verfahren empfohlen. Bei sonographisch darstellbaren Befunden gelingt mit ihr in nahezu 100 % eine histologische Sicherung, ohne dass eine offene Biopsie durchgeführt werden muss. Problematisch ist jedoch die ausreichende Materialgewinnung bei sonographisch

nicht darstellbaren Läsionen und – aufgrund der Verletzungsgefahr – bei thoraxwandnah gelegenen Läsionen (Eidtmann et al., 2001). Insgesamt wird heute angestrebt, durch transkutane Punktionsmethoden bei mindestens 70 % der suspekten Mammabefunde eine histologische Abklärung zu erreichen, um die Rate offener operativer Interventionen gering zu halten. Bedingt durch die geringe Spezifität der nicht invasiven Standarddiagnostik findet sich jedoch bei nur ca. 50 % der Patientinnen, bei denen durch die Punktion eine histologische Sicherung gelingt, ein Karzinom. Bei der offenen operativen Biopsie ist das Verhältnis von benignen zu malignen Befunden noch schlechter. Es sollte nicht größer als 2:1 sein, wobei eine Quote von 1:1 derzeit angestrebt wird (Schreer, 2002; Schulz und Kreienberg, 2002). Diese Rate erscheint relativ hoch. Mehr als die Hälfte der Patientinnen, die sich einer Biopsie unterziehen müssen, werden unnötigerweise mit der Angst konfrontiert, an einem malignen und damit potentiell tödlichem Geschehen zu leiden. Da dieser Umstand – auch bei negativer Biopsie – von den Patientinnen als sehr belastend empfunden wird (Koller 2002 (b)) und auch die Stanzbiopsie eine invasive Methode darstellt, sollte es Ziel sein, die Spezifität der Primärtumordiagnostik durch nicht invasive Methoden zu steigern.

Im untersuchten Patientinnenkollektiv zeigte sich die Sonographie bezüglich der Spezifität vor allem bei gutartigen Veränderungen <20 mm Größe der Mammographie überlegen (Sonographie: 7/11 (64 %); Mammographie: 2/11 (18 %)). Die Sensitivität der Methoden war vergleichbar (Sonographie: 52/55 (95 %); Mammographie: 51/55 (93 %)). In einigen Fragestellungen wie der Größenbestimmung und Operationsplanung unklarer Mammabefunde sowie der Brustdrüsenuntersuchung jüngerer oder auch schwangerer Frauen hat die Mammasonographie heute schon einen festen Stellenwert (Madjar et al., 1994; Sabel und Staren, 1997; Schulz et al., 1997; Bauer und Madjar, 2000). Da 10-15 % der palpablen Malignome sowieso nicht mammographisch fassbar sind und für die Sonographie ab einem Karzinomdurchmesser von 10 mm eine ausreichend hohe Sensitivität (über 90 %) nachgewiesen werden kann, ist es sogar denkbar, bei palpablen Tumoren die Sonographie in der weiteren Abklärung vorzuziehen oder sogar auf die Mammographie zu verzichten (Teifke et al., 1994; Sabel und Staren, 1997; Schulz et al., 1997).



Keßler und Stäbler diskutierten die additive Nutzung von Mammographie und Sonographie zur Verbesserung der Tumorfrüherkennung. Ihren Betrachtungen zufolge konnte so die Sensitivität auf über 95 % angehoben werden, wobei sich die Spezifität gegenüber den einzelnen Untersuchungen verringerte (Keßler und Stäbler, 1998).

Da die PET im Gegensatz zu den Standardverfahren nicht die Morphologie, sondern die Stoffwechsellistung des Gewebes darstellt, bietet sie einen völlig neuen Ansatz in der Diagnostik des Mammakarzinoms. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, in analoger Weise eine additive Nutzung der PET und der Mammasonographie, die sich hier als eine Methode hoher Sensitivität und relativ hoher Spezifität darstellte, zu diskutieren. Bei dieser Überlegung wäre ein Mammabefund dann als karzinomverdächtig einzustufen, wenn mindestens eine der beiden Methoden (PET und / oder Sonographie) auffällig waren. Als nicht karzinomverdächtig wären nur Mammae mit negativen Befunden in beiden Untersuchungen zu werten. Tabelle 13 zeigt die hypothetischen Gesamtergebnisse bezogen auf alle verdächtigen Mammaläsionen.

	<b>US</b>	<b>PET</b>	<b>PET und US</b>
<b>Sensitivität</b>	52/55 (95 %)	48/55 (87 %)	54/55 (98 %)
<b>Spezifität</b>	10/19 (53 %)	14/19 (74 %)	8/19 (42 %)
<b>p p W</b>	52/61 (85 %)	48/53 (91 %)	54/65 (83 %)
<b>n p W</b>	10/13 (77 %)	14/21 (67 %)	8/9 (89 %)

**Tabelle 13:** Theoretische Ergebnisse der additiven Nutzung von PET und Sonographie (US) bei der Untersuchung 74 karzinomverdächtiger Mammae; zum Vergleich sind die Ergebnisse von US und PET auch einzeln aufgeführt (p p W =positiver prädiktiver Wert, n p W =negativer prädiktiver Wert; Prozentangaben orientierend bei geringer Fallzahl)

Splittet man diese theoretischen Ergebnisse unter Berücksichtigung des Befunddurchmessers auf (Tab. 14), würde sich vor allem bei größeren Veränderungen ( $\geq 20$  mm Durchmesser) kein diagnostischer Zugewinn durch eine Kombination der Untersuchungsmethoden ergeben (s. a. Tab. 8).

<b>Befund &lt;15 mm:</b>		<b>10 Ca</b>		<b>6 benigne</b>	
	<b>US</b>	<b>PET</b>		<b>PET und US</b>	
<b>Sensitivität</b>	9/10 (90 %)	5/10	(50 %)	9/10	(90 %)
<b>Spezifität</b>	4/6 (67 %)	6/6	(100 %)	4/6	(67 %)
<b>p p W</b>	9/11 (82 %)	5/5	(100 %)	9/11	(82 %)
<b>n p W</b>	4/5 (80 %)	6/11	(46 %)	4/5	(80 %)
<b>Befund: ≥15 mm &lt;20 mm</b>		<b>15 Ca</b>		<b>5 benigne</b>	
	<b>US</b>	<b>PET</b>		<b>PET und US</b>	
<b>Sensitivität</b>	15/15 (100 %)	13/15	(87 %)	15/15	(100 %)
<b>Spezifität</b>	3/5 (60 %)	3/5	(60 %)	2/5	(40 %)
<b>p p W</b>	15/17 (88 %)	13/15	(87 %)	15/18	(83 %)
<b>n p W</b>	3/3 (100 %)	3/5	(60 %)	2/2	(100 %)
<b>Befund: ≥ 20 mm &lt;30 mm</b>		<b>15 Ca</b>		<b>7 benigne</b>	
	<b>US</b>	<b>PET</b>		<b>PET und US</b>	
<b>Sensitivität</b>	14/15 (93 %)	15/15	(100 %)	15/15	(100 %)
<b>Spezifität</b>	2/7 (29 %)	4/7	(57 %)	1/7	(14 %)
<b>p p W</b>	14/19 (74 %)	15/18	(83 %)	15/22	(68 %)
<b>n p W</b>	2/3 (67 %)	4/4	(100 %)	1/1	
<b>Befund: ≥ 30 mm</b>		<b>15 Ca</b>		<b>1 benigne</b>	
	<b>US</b>	<b>PET</b>		<b>PET und US</b>	
<b>Sensitivität</b>	15/15 (100 %)	15/15	(100 %)	15/15	(100 %)
<b>Spezifität</b>	1/1	1/1		1/1	
<b>p p W</b>	15/15 (100 %)	15/15	(100 %)	15/15	(100 %)
<b>n p W</b>	1/1	1/1		1/1	

**Tabelle 14:** Theoretische Ergebnisse der additiven Diagnostik von Mammasonographie (US) und PET unter Berücksichtigung der Befundgröße; zum Vergleich sind die Ergebnisse von Mammasonographie und PET auch einzeln aufgeführt (p p W = positiver prädiktiver Wert, n p W = negativer prädiktiver Wert; Prozentangaben orientierend bei geringer Fallzahl)

Diese Überlegungen deuten darauf hin, dass die additive (aber auch die alleinige) Nutzung der PET zur Früherkennung des Mammakarzinoms nicht vorteilhaft wäre. Da mit dem hier verwendeten PET-System die Nachweiswahrscheinlichkeit für kleine Malignome noch nicht ausreichend hoch war, würde die Sensitivität gegenüber der Sonographie allein nur geringfügig steigen. Der Vorteil, den die PET aufgrund ihrer hohen Spezifität bietet, entfiel dagegen. Letztlich würde ein solches Vorgehen wahrscheinlich zu einer weiteren Erhöhung der Rate negativer Biopsien führen und damit zu einer unnötigen Mehrbelastung der Patientinnen und insgesamt höheren Kosten in der Diagnostik. Aufgrund der hohen Spezifität könnte die PET jedoch zur Abklärung größerer suspekter Mammabefunde (hier ab 20 mm) herangezogen werden. Die Entscheidung zur operativen Intervention

könnte dann von den Resultaten der PET abhängig gemacht werden. Auf diesen Aspekt wird im Folgenden näher eingegangen.

Ab einem Durchmesser von 20 mm wurden mit der PET alle Karzinome erkannt ( $n = 30$ ; s. Abb. 5, Tab. 8). Mit den heute standardmäßig eingesetzten Untersuchungsmethoden bereitete die Abgrenzung gutartiger Befunde grundsätzliche Schwierigkeiten (s. a. Tab 8). In der Größenordnung ab 20 mm wurden mit der Mammasonographie nur drei von acht gutartigen Veränderungen als solche gewertet, mit der Mammographie sogar keine. Mit der PET dagegen wurden fünf der acht gutartigen Befunden  $\geq 20$  mm richtig negativ beurteilt, und auch bei den als falsch positiv gewerteten Befunden wurden lediglich geringgradige – und damit nicht malignomtypische – Aktivitätsanreicherungen gefunden. Da ab einer Tumorgöße von 20 mm keine falsch negativen PET-Befunde vorgekommen sind, könnte die hohe Spezifität der PET entsprechend zur nicht invasiven Differenzierung gutartiger Befunde genutzt werden.

Derzeit vorherrschende Meinungen, nur Hochrisikopatientinnen bzw. Patientinnen mit *mammographisch unklaren* Befunden  $>20$  mm der PET zuzuführen (Adler et al., 1998; Willkomm et al., 1998; Weber et al., 1999), halten wir daher nicht für angemessen. Basierend auf unseren Ergebnissen kann diskutiert werden, alle Patientinnen mit in der Standarddiagnostik unklaren, aber *auch malignomverdächtigen* Befunden ab einer Befundgröße von 20 mm zusätzlich präoperativ mit der PET zu untersuchen. Ihre operative Abklärung erscheint nur dann indiziert, wenn auch die PET den Karzinomverdacht bestätigt. Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass so einer Vielzahl von Patientinnen mit gutartigen Brustdrüsenveränderungen unnötige und nicht immer erfolgreiche invasive Eingriffe erspart werden könnten. Insbesondere könnte etlichen Patientinnen, bei denen aufgrund auffälliger Tast-, Mammographie- und / oder Sonographiebefunde der Verdacht auf ein Mammakarzinom geäußert wird, die Angst vor einer malignen Erkrankung mit hinreichender Sicherheit genommen werden.

Ziel künftiger Entwicklungen muss es sein, diese Aussagen auch für deutlich kleinere Veränderungen treffen zu können, die einer Punktionsbiopsie schlechter zugänglich sind. Dank der Fortschritte in der Hard- und Softwareentwicklung der Technologie von PET-Systemen scheint dies auch durchaus realistisch zu sein (s. a. Punkt 5.8). Bei der hier verwendeten Koinzidenzkamera der ersten

Generation (Prism 200 XP PCD) lag die Volumenauflösung noch bei 1,2-1,8 ml, mit dem derzeit im Lübecker Universitätsklinikum verfügbaren Gerät (Marconi Axis) werden schon 0,6-0,9 ml erreicht, und Kameratypen mit einer Volumenauflösung von 0,3 ml sind bereits auf dem Markt. Das gesteigerte Auflösungsvermögen führt außerdem zu einer besseren Differenzierung geringgradig speichernder Veränderungen und damit auch zu einer weiteren Steigerung der Spezifität. Heute dürften Mammakarzinome mit einem Durchmesser von 10 mm mit hinreichender Sicherheit nachweisbar sein, so dass davon auszugehen ist, dass auch bei deutlich kleineren Veränderungen als hier beschrieben bei negativem PET-Befund auf eine Histologiegewinnung verzichtet werden könnte.

Aufgrund der vorliegenden guten Ergebnisse, die wir bereits mit dem Kameratyp der ersten Gerätegeneration erzielten, und den heute verfügbaren besseren technischen Möglichkeiten, halten wir die Durchführung einer Folgestudie für empfehlenswert.

### **5.2.2 Nutzen der semiquantitativen Auswertung karzinomverdächtiger Mammabefunde**

Insgesamt wurde bei 35 Patientinnen eine semiquantitative Auswertung durchgeführt. Hierfür wurden die Tomographien anhand der aufgenommenen Rohdaten mit festgelegten Parametern erneut rekonstruiert, da bei Verwendung unterschiedlicher Rekonstruktionsparameter die Impulsraten im rekonstruierten Bild beeinflusst werden und somit nur bei Verwendung gleicher Parameter ein quantitativer Vergleich möglich ist. Verdächtige Bereiche, die mit der PET visuell schwer zu beurteilen sind, lassen sich mit Hilfe einer „region of interest“ (ROI) eingrenzen, so dass der Einschätzung der Dignität einer gesteigerten Stoffwechselaktivität ein eindeutiger Zahlenwert zugeordnet werden kann. Da die [<sup>18</sup>F]FDG-Aufnahme in Gewebe von Patient zu Patient verschieden ist, führten wir einen Vergleich mit einer entsprechend großen ROI der Gegenseite durch. Durch diesen Seitenvergleich konnte die relative Mehranreicherung im verdächtigen Areal ermittelt und die so erhaltenen Tumor/Non-Tumor-Quotienten verschiedener Patienten miteinander verglichen werden. Innerhalb der ROIs wurden flächen-

normierte Zählimpulse verwendet, da diese weniger störanfällig sind als die maximalen Zählimpulse und auch bessere Ergebnisse liefern (Lowe et al., 1997). Leider wurde gezeigt, dass sowohl Größe als auch Lage einer ROI trotz festgelegter Kriterien vom jeweiligen Untersucher abhängig sind und zu verschiedenen Zeitpunkten nicht exakt reproduziert werden (Avril et al., 1997).

Idealerweise sollten die Tumor/Non-Tumor-Quotienten gutartiger Veränderungen im Bereich von 1 liegen. Allerdings können auch gutartige Veränderungen eine Mehrbelegung hervorrufen (Lewis et al., 1994; Tahara et al., 1989). Bei den in dieser Studie erfassten gutartigen Brustdrüsenveränderungen lagen die Quotienten zwischen 1,02 und 1,76.

Wegen des bei den Karzinomen ermittelten relativ großen Streubereiches der Tumor/Non-Tumor-Quotienten (1,08-17,06), wurde als Ansatz zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Mammaläsionen ein den benignen Befunden ermittelter Quotient eingesetzt. Die beste Trennschärfe erzielten wir mit einem Wert von 1,28 (s. Tab. 6). Bei Verwendung dieses Wertes als Trennkriterium wurden alle in dieser Untergruppe visuell falsch negativ beurteilten Läsionen als Karzinome eingestuft, jedoch drei der 26 visuell richtig positiv erkannten Karzinome nicht als solche gewertet.

Bei den Mammakarzinomen wurde ein medianer Tumor/Non-Tumor-Quotient von 1,97 gefunden (Durchschnitt: 3,14; Streubereich: 1,08-17,06). Da ein einzelner extrem großer bzw. kleiner Quotient den Durchschnittswert je nach Anzahl der untersuchten Patienten enorm verschieben kann, ist aus statistischen Gründen die Verwendung des Medians angebracht. Die Streubereiche der Quotienten, die bei gutartigen und bösartigen Brustdrüsenveränderungen ermittelt wurden, zeigten einen breiten Überschneidungsbereich, was auch in der Literatur mitgeteilt wurde (Avril et al., 1998; Imran et al., 1998; Yutanki et al., 1999). In vergleichbaren Studien wurden für Mammakarzinome durchschnittliche Quotienten von 2,90 +/- 1,47 mit der Koinzidenzkamera bzw. mit dedizierten PET-Scannern Werte von 3,1 +/- 2,3 und 7,12 +/- 7,13 ermittelt, wobei Yutanki et al. Koinzidenzkamera und PET direkt miteinander verglichen und generell niedrigere Quotienten bei der Koinzidenztechnik fanden (Avril et al., 1998; Yutanki et al., 1999). In einer an einem Ganzkörper-PET-Scanner durchgeführten Untersuchungsreihe von Imran et al. wurden Tumor/Non-Tumor-Quotienten von 3,1 und darunter als Werte im

benignen Bereich eingestuft (Imran et al., 1998). Die Ursache für diese Diskrepanz ist aber nicht unbedingt mit der unterschiedlichen Durchführung der einzelnen Untersuchungsreihen zu begründen, sondern eher durch die großen Streubereich der ermittelten Quotienten (s. a. Abb. 7; Avril et al., 1998; Imran et al., 1998; Yutanki et al., 1999). Ein hoher [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-Uptake spricht zwar für ein für viele Malignome typisches aggressives und schnelles Wachstum (Di Chiro et al., 1987; Adler et al., 1991; Rodriguez et al., 1993), doch führen unterschiedliche Wachstumsraten und Differenzierungsgrade von Tumoren, Gewebheterogenität mit unterschiedlichen Anteilen stoffwechselintensiver Bereiche und Nekrosezonen, aber auch die variierende Stärke entzündlicher Begeleitreaktionen zu einer starken Variation der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-Aufnahme und damit zu einer breiten Streuung der Tumor/Non-Tumor-Quotienten (Strauss, 1999; Bos et al. 2002). Auch eine erhöhte Hintergrundaktivität im Herzbereich kann die relative Mehranreicherung verfälschen. Zudem hängt die Zahl der Impulse im rekonstruierten Tomogramm vom eingesetzten Rekonstruktionsverfahren ab.

Weiterhin bleibt zu bedenken, dass die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-Aufnahme ins Gewebe dynamischen Prozessen unterliegt und unter anderem vom aktuellen Blutzucker-spiegel des Patienten abhängig ist. Die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-Anreicherung ändert sich nach der Injektion des Tracers durch die weitere Aufnahme von [ $^{18}\text{F}$ ]FDG in das betrachtete Gewebe (Tumor- bzw. Normalgewebe), aber auch durch ihre Auswaschung und ist erst dann unabhängig von den einzelnen Komponenten des [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-Transportes, wenn sie eine Plateauphase erreicht hat. Dieses Plateau wird in normalem Hirngewebe schon innerhalb der ersten Stunde nach [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-Injektion erreicht, in vielen malignen Tumoren jedoch erst wesentlich später (Haberkorn et al., 1991; Ichiya et al. 1991; Strauss und Conti, 1991; Haberkorn et al., 1993; Langen et al., 1993; Lindholm et al., 1993; Hamberg et al., 1994). Trotzdem werden quantitative Analysen, wie z. B. SUV-Bestimmungen, üblicherweise 45-60 Minuten nach Injektion des Tracers durchgeführt und anhand der erhaltenen Werte Aussagen über Prognose und Therapieverlauf gemacht (Lowe et al., 1994; Imran et al., 1998). Durch die Erhebung der Tumor/Non-Tumor-Quotienten zu einem Zeitpunkt, an dem die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-Aufnahme in das Tumorgewebe noch nicht abgeschlossen ist, läuft man Gefahr, die maximale Akkumulation zu unterschätzen. Ohne Kenntnis des optimalen Messzeitpunktes

sind für eine (semi-)quantitative Auswertung die genaue Einhaltung der Messzeiten des Untersuchungsprotokolls sowie der Nahrungskarenz unbedingt erforderlich. Die von uns durchgeführten semiquantitativen Auswertungen wurden etwa 90 Minuten (Tomographie in thorakaler Bettposition) nach Tracerinjektion durchgeführt.

Auch das begrenzte Auflösungsvermögen der Kamera spielt für die Quantifizierung der in einer ROI gemessenen Aktivität eine große Rolle. So wurde in der bereits oben erwähnten Studie von Yutanki et al. in einer Phantomstudie gezeigt, dass die in einer ROI gemessene Zählrate nicht nur von der Konzentration des [<sup>18</sup>F]FDG in den Läsionen des Phantoms, sondern auch von deren Größe abhängig ist und bedingt durch das begrenzte räumliche Auflösungsvermögen bei kleineren Läsionen unterschätzt wird (s. Punkt 5.7.2). Diese Abweichung war bei der KGK größer als bei dem dedizierten PET-Scanner (Yutanki et al., 1999). Um den Einfluss des begrenzten räumlichen Auflösungsvermögens gering zu halten, wurden bei unserer Studie nur Veränderungen mit einem Tumordurchmesser von mindestens 15 mm semiquantitativ bewertet.

Zwischen der postoperativ ermittelten Tumorgröße und den gemessenen Tumor/Non-Tumor-Quotienten konnten wir keine Korrelation feststellen (s. Abb. 7). Bei den Tumoren unter 20 mm Größe fanden wir zwar relativ kleine Quotienten, bei den größeren Läsionen jedoch eine unregelmäßige Verteilung der gemessenen Werte. Diese Ergebnisse widersprechen denen der oben erwähnten Phantomstudie von Yutanki et al. nicht unbedingt, sondern bestätigen vielmehr die Vermutung, dass die bereits oben diskutierten Faktoren (Tumormorphologie, Gewebheterogenität, Differenzierungsgrad, zeitlicher Verlauf des Traceruptakes u. a.) bei Patienten einen unterschiedlich starken Einfluss ausüben, der sich mit den verwendeten Methoden nicht quantifizieren lässt.

In unserer Untersuchung bot die Erhebung des Tumor/Non-Tumor-Quotienten keine Zusatzinformation. Bei den visuell nicht eindeutig zu bewertenden Tomogramme (n = 6, vier Karzinome, zwei gutartige Mammabefunde) wurde nur in einem Fall (Karzinom) ein Quotient >2 (2,11) ermittelt. Auch bei den beiden visuell falsch negativ bewerteten Karzinomen (Pat. 49 und 50) fanden wir mit der semiquantitativen Auswertung nur geringe Werte (1,86; 1,60). Wir erzielten zwar mit einem Quotienten von 1,28 eine Sensitivität und Spezifität, die denen der

visuellen Bewertung vergleichbar waren, doch ist dieses Ergebnis aufgrund der geringen Patientenzahl sowie der großen Streubereiche der ermittelten Werte nicht signifikant und wurde auch in der verwendeten Literatur nicht bestätigt (Avril et al., 1998; Imran et al., 1998; Yutanki et al., 1999). Da die Resultate der semiquantitativen Auswertung gegenüber der alleinigen visuellen Befundung der Tomographien keinen Vorteil erbrachten, schlossen wir die Verwendung dieser Methode im Februar 1999 vorzeitig ab.

Aus unserer Sicht ist bei Einsatz einer Koinzidenzkamera des verwendeten Typs die semiquantitative Auswertung der Tomogramme zur Unterscheidung gutartiger und bösartiger Mammatumoren nicht zu empfehlen. Generell scheint es zwar sinnvoll, der subjektiven Einschätzung verschiedener Untersucher durch die Bestimmung der Tumor/non-Tumor-Quotienten objektivierbare Zahlenwerte gegenüberzustellen, doch ist ein direkter Vergleich der Werte aufgrund der oben beschriebenen nicht exakt zu quantifizierenden Einflüsse zur Zeit nicht möglich. Auch wenn durch die Entwicklung höher auflösender Geräte immer kleinere Tumore zur Darstellung kommen, bleibt insbesondere deren quantitative Bewertung problematisch, da bei Erreichen der Grenzen des Auflösungsvermögens die Impulsraten von Tumoren geringeren Durchmessers unterschätzt werden.

#### **5.2.2.1 Andere Ansätze zur quantitativen Analyse der PET**

Das in der onkologischen [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET am häufigsten eingesetzte quantitative Auswertungsverfahren ist die Bestimmung des „standard uptake value“ (SUV) (Strauss und Conti, 1991). Hierbei werden die Aktivitätswerte innerhalb einer ROI auf die injizierte Aktivitätsmenge und das Körpergewicht bezogen. Wie in Punkt 5.7.1 beschrieben ist die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-Verteilung in den einzelnen Körpergeweben vor allem bei übergewichtigen Patienten unterschiedlich. Daher wurden als Maß für das Verteilungsvolumen die „lean body mass“ bzw. die Körperoberfläche vorgeschlagen (Zasadny und Wahl, 1993). Weitere quantitative Berechnungsverfahren berücksichtigen den aktuellen Blutzuckerspiegel oder die Geschwindigkeit der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-Aufnahme in das Tumorgewebe (Patlak et al.; 1983; Wahl et al., 1992; Langen et al., 1993). SUV-Bestimmungen wurden bisher schon zur Diagnostik und zum Therapiemonitoring verwendet, ihr Einsatz wird



allerdings kontrovers diskutiert (Strauss und Conti, 1991; Langen et al., 1993; Keys, 1995). In einer mit einem dedizierten System durchgeführten Studie konnten Avril et al. zeigen, dass die diagnostische Genauigkeit der Bestimmung der Tumor/Non-Tumor-Quotienten der der SUV-Berechnung vergleichbar war (Avril et al., 1997).

Einige Autoren stellen in Frage, ob SUV-Bestimmungen überhaupt durchgeführt werden sollten, da individuell verschiedene Einflussfaktoren nicht in ausreichendem Maße berücksichtigt werden können, und die FDG-Aufnahme im zeitlichen Verlauf individuell so unterschiedlich sein kann, dass eine zu einem festgelegten Zeitpunkt durchgeführte SUV-Bestimmung unter Umständen zu mangelhaften oder sogar falschen Ergebnissen führt (Hamberg et al., 1994, Keys, 1995). Ein Nutzen dieser, aber auch anderer quantitativer Ansätze könnte aber darin liegen, Therapieverläufe einzelner Patienten durch den Vergleich von Aufnahmen vor, während und nach einer Therapie objektiv bewerten zu können (Keys, 1995; Wahl, 1998).

### **5.3 Tumorstaging**

#### **5.3.1 Lymphknotenstaging**

Der Lymphknotenstatus gilt als bedeutendster Faktor bei Beurteilung der Prognose einer Mammakarzinompatientin und somit auch bei der Entscheidung über weitere Therapiemaßnahmen. Neue Tumormanifestationen, Behandlungsversagen und Überlebensraten stehen mit dem axillären Lymphknotenstatus in direktem Zusammenhang. Aus diesem Grunde hat die nicht unproblematische operative Revision axillärer Lymphknoten in erster Linie eine diagnostische Bedeutung. Die Entfernung befallener Lymphknoten geschieht zwar auch in kurativer Absicht, dieser Aspekt spielt heute jedoch eine eher untergeordnete Rolle (Bastert, 1993; Moore und Kinne, 1996; Sommer, 1998; Wahl, 1998; Weber et al., 1999).

Da die meisten Mammakarzinome im oberen äußeren Quadranten gelegen sind (40–50 %), finden Tumorzellabsiedelungen häufig in die Axilla statt. Bei allen invasiven Mammakarzinomen ist die axilläre Lymphadenektomie aus diesem Grunde derzeit obligat (Jonat, 2000). Allerdings können auch die anderen

regionären Lymphknoten der Mamma befallen sein, die nicht durch eine Axillarevision zu erfassen sind. Vor allem bei mediozentralem Tumorsitz, bei Karzinomen im oberen inneren Quadranten (15 %) sowie im unteren inneren Quadranten (6 %) oder bei vier oder mehr axillären Lymphknotenmetastasen ist mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer Beteiligung der Lymphknoten entlang der Mammaria interna zu rechnen (Bastert, 1993; ICP, 1994; Sommer, 1998).

Die PET bietet die Möglichkeit, nicht invasiv *sämtliche* lokalen Lymphabflussgebiete zu beurteilen (ICP, 1994). Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass die KGK-PET schon mit dem hier verwendeten Gerätetyp der ersten Generation verglichen mit anderen nicht invasiven Methoden einen hohen diagnostischen Aussagewert hatte. So konnten mit der PET nicht nur alle mit den üblichen Stagingmethoden nachweisbaren Lymphknotenmetastasen gezeigt werden, sondern zusätzlich wurde bei drei weiteren Patientinnen (Pat. 47, 68, 69) mit unauffälligem Befund bereits präoperativ ein axillärer Befall festgestellt.

Zutreffenderweise wurden bei keiner Patientin mit gutartiger Brustdrüsenveränderung suspekte Mehrbelegungen in den betreffenden Lymphabflussgebieten gefunden. Sonographisch bzw. palpatorisch wurden jedoch bei zwei dieser Patientinnen malignomverdächtige Lymphknotenveränderungen in der Axilla beschrieben.

Zusammenfassend muss konstatiert werden, dass die Sensitivität der hier verwendeten Koinzidenzkamera bezüglich der Detektion befallener axillärer Lymphknoten bei Mammakarzinompatientinnen zwar noch zu gering war, um die histologische Beurteilung und damit die mit einer hohen Morbidität verbundene Axilladissektion zu ersetzen. Aber auch der Stellenwert dedizierter Systeme ist hier noch umstritten (ICP, 1994; Avril et al., 1996 (b); Moore und Kinne, 1996; Wahl, 1998; Weber et al., 1999). Die Bewertung der operativ nicht zugänglichen Lymphabflussgebiete zeigte aber auch, dass mit der KGK-PET alle Metastasen dargestellt werden konnten, die in der standardmäßig durchgeführten Stagingdiagnostik nachweisbar waren. Bei zwei weiteren Patientinnen zeigte die PET zusätzliche metastasenverdächtige Stoffwechselsteigerungen. Für Patientinnen mit medial gelegenen Karzinomen, aber auch in der Tumornachsorge könnte dies bedeuten, dass im Rahmen des Lymphknotenstagings bzw. Restagings auf die Kombination anderer nicht invasiver Untersuchungsmethoden

zugunsten der PET verzichtet werden kann, wobei sogar eine leicht gesteigerte Nachweisrate zu erwarten ist. Auch bei Patientinnen mit klassischerweise lateral gelegenen Tumorsitz sollte eine präoperative PET-Untersuchung in Erwägung gezogen werden, da ein positiver PET-Befund mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen malignen Befall hindeutet und damit das weitere therapeutische Vorgehen beeinflussen kann.

### 5.3.2 Fernmetastasensuche

Metastasierte Mammakarzinome gelten als inkurabel. Ab dem Zeitpunkt, zu dem eine distante Metastasierung festgestellt wird, beträgt der Median der Lebenserwartung weniger als zwei Jahre. Mammakarzinome metastasieren lymphogen, aber auch hämatogen. Eine lymphogene Ausbreitung des Mammakarzinoms über die regionären Lymphknotenstationen hinaus ist bereits als generalisierte, systemische Tumorerkrankung anzusehen (Sommer, 1998). Lymphogene Metastasen finden sich häufig intrathorakal. Sie manifestieren sich als Lymphangiosis carcinomatosa, Pleurakarzinose oder nodulärer Befall (Isaacs, 1996). Hämatogen metastasiert das Mammakarzinom bevorzugt in Skelett, Leber, Lunge und Gehirn. Die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms ist vorwiegend symptomatisch und richtet sich nach der Art der Beschwerden und der Lokalisation der Metastasen. Generell stehen neben medikamentösen Möglichkeiten zur Linderung der Beschwerden lokale Bestrahlungen, verschiedene Varianten der Chemotherapie, operative Maßnahmen (z. B. Punktionen, Versorgung pathologischer Frakturen) und bei rezeptorpositiven Tumoren ablative Hormontherapien zur Verfügung (Bastert und Costa, 1996).

Die frühzeitige Diagnose von Metastasen bei asymptomatischen Patientinnen gelingt nur selten. Bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung muss bei bis zu 70 % der Patientinnen mit einer okkulten Mikrometastasierung gerechnet werden. Die Wahrscheinlichkeit hierfür steigt mit zunehmender Zahl befallener axillärer Lymphknoten, wachsendem Tumordurchmesser und steigendem histologischen Malignitätsgrad (Bastert und Costa, 1996, Sommer, 1998). Obwohl die Maßnahmen zur Diagnose von Metastasen nicht unumstritten sind, da diese nur

selten vor dem Auftreten offensichtlicher Symptome entdeckt werden, und eine metastasierte Erkrankung ohnehin als unheilbar gilt, ist ein möglichst genaues Staging bzw. Restaging dennoch wichtig, um eine multimodale Therapie unter Einbeziehung verschiedener Fachrichtungen planen zu können. Liegt bereits eine Generalisation der Erkrankung vor, muss entschieden werden, ob eine systemische Therapie indiziert ist, oder ob das therapeutische Vorgehen auf palliative Maßnahmen beschränkt werden sollte. Vor allem für die Entscheidungen über ein weiteres therapeutisches – aber auch diagnostisches – Vorgehen sowie die Beurteilung tumorverkleinernder Therapiemaßnahmen ist ein möglichst genaues bildgebendes Verfahren notwendig (Sommer, 1998). Nur so kann gewährleistet werden, dass einer Patientin die notwendige optimale Therapie zukommt, aber auch dass ihr im Falle einer fortgeschrittenen Erkrankung belastende und nicht weiterführende Therapien und Untersuchungen erspart bleiben.

Die PET scheint in der Diagnostik von Fernmetastasen ein geeignetes Diagnostikum zu sein, zumal alle dargestellten Körperregionen ohne zusätzliche Belastung der Patientin mit einer einzigen Untersuchung beurteilt werden können (Dehdasthi et al., 1995; Wahl et al., 1998). In unserer Untersuchungsreihe wurde mit der KGK-PET bei insgesamt 73 Karzinompatientinnen nach Fernmetastasen gesucht. Verglichen mit den anderen insgesamt zum Staging eingesetzten Untersuchungsmethoden zeigte die PET eine höhere Nachweisquote in der Detektion von Metastasen. Für dedizierte PET-Systeme wurde diese Überlegenheit bereits bei verschiedenen Karzinomerkkrankungen beschrieben (Schönberger und Ellis; 2001; Delbecke et al., 1997; Lai et al., 1997; Ogunbiyi et al.; 1997; Schirmeister et al., 1999). Bei allen Patientinnen mit ausschließlich gutartigen Veränderungen wurden richtigerweise keine metastasenverdächtigen Mehrbelegungen gefunden.

Schwierigkeiten dürfte allerdings der Nachweis von Hirnmetastasen bereiten (Diederichs, 1998). Bei den von uns untersuchten Patientinnen wurden keine Tomographien des Kopfes angefertigt, und es lagen klinisch keine Hinweise auf zerebrale Metastasen vor, so dass wir bezüglich dieses Aspektes keine eigenen Erfahrungen sammeln konnten. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich

Hirnmetastasen mit der PET aufgrund der hohen Stoffwechselaktivität des Kortex schlecht abgrenzen lassen.

Doch auch die KGK-PET ist – wie auch die konventionelle Diagnostik – nicht in der Lage, die hohe Zahl okkultter Metastasen bei Mammakarzinompatientinnen aufzudecken. Aufgrund der Ergebnisse in der Diagnostik primärer Mammatumoren ist davon auszugehen, dass auch kleinere Metastasen häufig unentdeckt bleiben. Da sich die KGK-PET in der Metastasensuche den anderen Methoden jedoch überlegen zeigte, und da Prognose und Therapie einer Patientin von dem Vorhandensein bzw. dem Nachweis einer Metastasierung abhängig sind, sollte ihr bei der Suche okkultter Metastasen bei asymptomatischen Patientinnen ein fester Stellenwert eingeräumt werden. Aus unserer Sicht empfiehlt es sich, andere Untersuchungen nur bei auffälligem PET-Befund zur Verifizierung und genauen Lokalisation metastasenverdächtiger Stoffwechselsteigerungen einzusetzen.

### **5.3.3 Suche nach Lokalrezidiven**

Bei Patientinnen, die bereits früher an einem Mammakarzinom erkrankt waren, bietet sich mit der PET die Möglichkeit, im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung ohne zusätzlichen diagnostischen Aufwand und ohne weitere Belastung der Patientin die betreffende Brust bzw. Thoraxwand auf das Vorhandensein eines Lokalrezidives zu untersuchen (DGN, 1997; Reske und Kotzerke, 2000).

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 26 Patientinnen auf das Vorliegen lokaler Rezidive untersucht. Zwar konnte die Mehrzahl der bereits bekannten Rezidive mit der PET nachgewiesen werden, doch bei zwei Patientinnen mit histologisch gesicherten kleinen Rezidiven zeigte sich keine pathologisch gesteigerte Stoffwechselaktivität. Dies kann durch das begrenzte Auflösungsvermögen der verwendeten Kamera mitbegründet sein, so dass technische Verbesserungen zu einer erhöhten Nachweisrate kleinerer Rezidive führen sollten. Andererseits spielen gerade in vortherapierten Mammae Umbau- und Reparationsvorgänge eine große Rolle im lokalen Stoffwechselgeschehen (Tahara et al., 1989; Lewis und Salma, 1994). So ist es denkbar, dass durch bindegewebige Umbau- oder Granulationsprozesse sowohl eine gesteigerte, als auch eine verminderte Stoffwechselaktivität vorliegen kann, die mit der

eigentlichen Tumorprogression nicht direkt im Zusammenhang steht und die metabolische Diagnostik erschwert.

Aufgrund dieser Überlegungen und der geringen Fallzahl lassen sich hier noch keine definitiven Schlüsse über den Aussagewert der KGK-PET gegenüber den anderen Methoden bei der Beurteilung vorerkrankter und vortherapierter Mammae ziehen. Vorerst bleibt abzuwarten, in wieweit eine Beurteilung von vorerkrankten Mammae durch die Koinzidenztechnik möglich ist.

#### **5.4 Beurteilung nicht karzinomverdächtiger Mammae**

Einen besonderen Vorteil bietet die PET durch die Darstellung und damit die Beurteilbarkeit beider Mammae. Bei ca. 4 % aller Frauen, bei denen ein Mammakarzinom diagnostiziert wird, muss mit einem okkulten Karzinom der kontralateralen Brust gerechnet werden (Bastert, 1993).

Bei den hier mitbeurteilten nicht karzinomverdächtigen Mammae (n = 71) fielen in vier Fällen gesteigerte Stoffwechselaktivitäten auf. Histologien dieser nur in der PET auffälligen Bereiche lagen allerdings nicht vor. Aufgrund der vergleichsweise niedrigen Zahl falsch positiver Befunde, die bei der Bewertung malignomverdächtiger Mammabefunde durch die PET gestellt wurden, sollte bei diesen Patientinnen jedoch ein maligner Prozess in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere, da bei allen falsch positiv gewerteten PET-Befunden nur geringfügige Mehrbelegungen nachzuweisen waren. Bei allen Patientinnen, bei denen mit der PET hochgradig malignitätsverdächtige Mehrbelegungen gefunden wurden, wurde auch operativ ein Karzinom gesichert!

#### **5.5 Therapiemonitoring und Verlaufskontrolle**

In unserer Studie wurden 26 Patientinnen mit einem Mammakarzinom in der Anamnese mit der PET untersucht. Die Ergebnisse des Restagings, die mit der PET bei diesen Patientinnen erzielt wurden, waren denen des Stagings beim primären Mammakarzinom vergleichbar (s. Tab. 9 bis 12). Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass die KGK-PET in der Tumornachsorge bei Patientinnen, bei denen kein konkreter Verdacht auf ein Rezidiv besteht,

Informationen liefern kann, die mit anderen routinemäßig durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen unter Umständen nicht gewonnen werden können. Wie bereits erwähnt wurde diese Überlegenheit für dedizierter Systeme in der Metastasensuche von Kolon- und Bronchialkarzinom in einigen Fällen bereits nachgewiesen (Schönberger und Ellis, 2001; Delbecke et al., 1997; Lai et al., 1997; Ogunbiyi et al., 1997; Zimny et al., 2001).

Da Fernmetastasen potentiell überall auftreten können und für Palpation und Biopsie häufig unzugänglich sind, ist ihre frühzeitige Detektion problematisch. Heute wird in der Tumornachsorge der Einsatz apparativer Diagnostik zur Suche okkulten Metastasen eher abgelehnt, da das Mammakarzinom im metastasierten Stadium als inkurabel gilt, und Patientinnen mit Metastasen trotz frühzeitig eingeleiteter z. B. Chemotherapie keinen Überlebensvorteil haben. Weiterführende Untersuchungen werden derzeit nur bei klinischem Verdacht auf eine Metastasierung empfohlen (ISTO, 2003). Hier sollte erwogen werden, die PET anderen Untersuchungen voranzustellen, um gegebenenfalls Diagnostik einzusparen und so insbesondere den zeitlichen und damit psychisch belastenden Aufwand für die Patientin gering zu halten

Bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Mammakarzinom ist es für die Beurteilung der Prognose und die Therapieentscheidung unerlässlich, Metastasen mit einer möglichst hohen Sensitivität nachzuweisen. Auch der Erfolg oder Misserfolg einer adjuvanten oder palliativen Therapie muss möglichst früh erfasst werden, um einer Patientin unnötige Belastungen zu ersparen und eine optimale Therapie zu gewährleisten (Bastert und Costa 1996). Mit der PET bietet sich die Möglichkeit, im Rahmen einer einzigen Untersuchung mit einer vergleichsweise hohen Sensitivität großflächig nach malignomverdächtigen Mehrbelegungen zu suchen. Da die Stoffwechselaktivität eines Malignomherdes mit der PET erfasst werden kann, kann durch Verlaufsaufnahmen das Ansprechen einer Therapie früher beurteilt werden als mit der morphologischen Diagnostik, so dass diese gegebenenfalls modifiziert werden kann (Wahl et al., 1993; Jansson et al., 1995; Bassa et al., 1996; Adler et al., 1998; Wahl 1998). Diesen Vorteil der PET konnten wir ebenfalls bei einer Patientin (Pat. 91) mit multiplen Metastasen nutzen. Während und nach einer Chemotherapie (vier Zyklen CMF) wurden im Abstand

von fünf Monaten PET-Aufnahmen erstellt, wobei im Verlauf ein deutlicher Aktivitätsrückgang einiger Metastasen darstellbar war.

Aufgrund dieser Überlegungen und der in unserer Studie gewonnenen positiven Ergebnisse scheint es sinnvoll, den Stellenwert der KGK-PET – insbesondere mit den heute zur Verfügung stehenden höher auflösenden Gerätetypen – in diesen Fragestellungen anhand einer größeren Zahl von Patientinnen weiter zu verifizieren.

### **5.6 Risikobetrachtung der Strahlenbelastung durch die FDG-PET**

Bei der Betrachtung des Risikos der Anwendung ionisierender Strahlung wird häufig mit dem Faktum argumentiert, dass schon geringste Dosen – also bereits ein einziges Strahlungsquant – Mutationen und damit Krebs oder Erbgutschäden hervorrufen können. Dies hat dazu geführt, dass nicht nur für die Allgemeinbevölkerung, sondern auch für beruflich exponierte Personen und für Patienten in der medizinischen Diagnostik nur äußerst geringe Strahlenexpositionen als akzeptabel gelten. Doch erst für Strahlendosen, die deutlich höher sind als heute zulässig, sind Schäden überhaupt nachweisbar. Demgegenüber wird bei der Festlegung zulässiger Grenzwerte für Schadstoffe und Chemikalien, die häufig ebenfalls mutagen wirken, vom kleinsten nachweisbaren Schaden ausgegangen. Außerdem werden hier meist technische, ökonomische und politische Aspekte berücksichtigt, so dass von der Öffentlichkeit ein gewisses Restrisiko akzeptiert werden muss (Kiefer und Koelzer, 1987 (b)).

Bei den Schäden, die durch ionisierende Strahlung hervorgerufen werden können, wird zwischen stochastischen (zufälligen) und deterministischen Prozessen unterschieden. Deterministische Prozesse treten erst nach Überschreiten einer gewissen Schwellendosis auf, wobei der Schweregrad der Schädigung mit steigender Dosis zunimmt. Hierunter fallen teratogene Fruchtschäden sowie Früh- und Spätschäden an Geweben, wie sie z. B. im Rahmen der Strahlentherapie beobachtet werden können. Die Schwellendosen, die zu deterministischen Effekten führen, sind aber sämtlich um ein Vielfaches höher, als die diagnostische Strahlenexposition, so dass diese Überlegungen in der radiologischen Diagnostik nicht berücksichtigt werden müssen. Beispielsweise gelten selbst während der



äußerst strahlensensiblen Phasen einer Schwangerschaft (Organogenese) Dosen unter 50 mSv für den Embryo als unbedenklich hinsichtlich der Entwicklung teratogener Strahlenfolgen (Sauer, 2001(b)).

Stochastische Strahlenfolgen umfassen Mutationen, die – sofern sie Keimzellen betreffen – das genetische Material verändern und damit vererbt werden können sowie Mutationen an Körperzellen, die Tumorerkrankungen induzieren können. Im Gegensatz zu deterministischen Strahlenschäden ist für stochastische Prozesse keine Schwellendosis bekannt. Es wird angenommen, dass auch kleinste Strahlendosen unerwünschte Mutationen induzieren können. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens stochastischer Strahlenfolgen ist zwar dosisabhängig, jedoch nicht ihr Schweregrad. Die Kenntnisse über die Zusammenhänge der Dosisabhängigkeit stochastischer Strahlenfolgen am Menschen entstammen Verlaufsbeobachtungen unfreiwillig oder beruflich exponierter Personen (Atombombenopfer in Hiroshima und Nagasaki; Bewohner der Marshall-Inseln; Radiologen und Patienten vor allem aus der Pionierzeit der Radiologie; Uranbergleute im Erzgebirge) (Sauer, 2001 (b)). Einen typischen Strahlenkrebs gibt es nicht. Ionisierende Strahlung erhöht lediglich die Inzidenz natürlicherweise vorkommender bösartiger Tumore, wobei die Ursache der Erkrankung (spontan, Strahlenfolge oder andere Einflüsse) im Einzelfall nicht mit Sicherheit bestimmt werden kann. Die Latenzzeit bis zum Auftreten strahleninduzierter Malignome beträgt in der Regel Jahrzehnte. Zwar konnte zwischen der Inzidenz maligner Erkrankungen und der Strahlendosis ein linearer Zusammenhang festgestellt werden, statistisch fassbar war eine Änderung der Malignomhäufigkeit jedoch erst für Dosen von über 200 mSv. Darunter kann das Risiko nur aufgrund der nicht bewiesenen Annahme berechnet werden, dass es für die Malignominduktion keinen Grenzwert gibt, und die Dosis-Wirkungs-Beziehung bis hinunter zum Nullpunkt besteht (Sauer, 2001 (b)). Diese Annahme gilt, obwohl bekannt ist, dass zumindest für niedrig LET-Strahlung (Strahlung mit niedrigem linearem Energietransfervermögen, auch: locker ionisierende Strahlung, Bsp: Photonen- oder Elektronenstrahlung) mit sinkender Dosis die mutagene Wirkung der Strahlung stärker abnimmt, als bei linearer Korrelation zu erwarten wäre (Krieger und Petzold, 1992; Sauer, 2001 (b)). Ursache hierfür sind Erholungs- und Reparaturmechanismen, die vor allem bei einem geringen Ausmaß der Schädigungen zum

Tragen kommen. Das wahre Risiko geringer Dosen dürfte damit deutlich unter dem bei linearer Abhängigkeit angenommenem liegen. Außerdem verlängert sich die Latenzzeit bis zum Auftreten eines Malignoms bei geringen Dosen, so dass auch hierdurch das Lebenszeitrisko geringer wird (Kiefer und Koelzer, 1987 (b)).

Folgende DNA-Veränderungen können durch ionisierende Strahlung verursacht werden: Modifikationen und Verluste von Basen, Veränderungen von Zuckermolekülen, Einzelstrangbrüche, Doppelstrangbrüche, DNA-Vernetzungen und Mehrfachereignisse (Bulky Lesions). Im Gegensatz zur dicht ionisierenden Strahlung wirkt Strahlung mit niedrigem LET vorwiegend auf indirektem Weg. Das heißt, dass Schädigungen von Biomolekülen nicht direkt durch die Strahlung hervorgerufen werden, sondern überwiegend durch die Radiolyseprodukte des Wassers. Diese Radiolyseprodukte können bei geringen Dosen bzw. zeitlich und räumlich verdünnten Bestrahlungen inaktiviert werden (Erholung). Auch bereits fixierte Schäden der DNA können häufig noch korrigiert werden. Für die entstandenen Veränderungen bestehen verschiedene Reparaturmechanismen, die dafür sorgen, dass der verbleibende Schaden weniger als 5 % beträgt. Fehlerhaft ist jedoch häufig die Reparatur von Doppelstrangbrüchen und DNA-Mehrfachschäden, die insbesondere durch hohe Strahlendosen sowie bei dicht ionisierender Strahlung verursacht werden (Sauer, 2001 (a)). Hierdurch können stabile Chromosomenmutationen (Inversion und Translokation) entstehen, die als besonders gefährliche Faktoren der Malignomentstehung gelten (Sauer, 2001 (b)).

Neben Erholungseffekten und Reparaturmechanismen besteht noch die Möglichkeit der Zellinaktivierung als weiterer Schutzmechanismus, um die Transformation einer Zelle in eine Tumorzelle zu verhindern. Sie tritt in Kraft, wenn ein Schadensniveau als zu hoch erkannt wird. Erst wenn durch stabile Mutationen die Regulationsmechanismen zwischen Zellproliferation und -differenzierung gestört sind, kommt es zur malignen Transformation. Die Entwicklung bis zur manifesten Erkrankung bedarf jedoch weiterer Faktoren und dauert Jahre (Sauer, 2001 (b)). Bei allen Analysen über die mutagene Wirkung ionisierender Strahlung ist zu beachten, dass sie mit zahlreichen Fehlermöglichkeiten behaftet sein können. So können Mutationen stets auch auf anderem Wege entstehen. Beispielsweise steigt die spontane Mutationsrate mit dem Alter oder als Folge von Medikamenteneinnahme oder viraler Infektionen (z. B. Masern, Influenza).

Die Gabe von [ $^{18}\text{F}$ ]FDG bei einer PET-Untersuchung mit onkologischer Fragestellung führt zu einer zusätzlichen Ganzkörperstrahlenbelastung von etwa 6 mSv. Verglichen anderen röntgendiagnostischen bzw. nuklearmedizinischen Untersuchungen aber auch mit der natürlichen Strahlenbelastung in Deutschland (1-6 mSv) ist diese Dosis eher niedrig. Beispielsweise wird ein Patient während einer Computertomographie des Abdomens einer Dosis von etwa 14 mSv ausgesetzt (Sauer, 2001 (b)).

Da [ $^{18}\text{F}$ ]FDG renal ausgeschieden wird, ist die Harnblase bei einer PET-Untersuchung das am höchsten belastete Organ (Schicha und Schober, 2000). [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-Anreicherungen finden sich außerdem vorwiegend in Geweben mit hohem Glukoseumsatz, dementsprechend neben einem eventuell vorhandenen Malignom vor allem in Herz und Gehirn, also Organen mit vergleichsweise niedriger Strahlensensibilität. Außerdem wird die FDG-PET überwiegend bei erwachsenen Patienten durchgeführt, bei denen die Strahlenempfindlichkeit des Organismus gering ist (Kiefer und Koelzer, 1987 (a); Sauer, 2001 (b)). Aus den oben angeführten Beobachtungen und Überlegungen lässt sich ableiten, dass durch die geringen Strahlendosen, denen ein Patient durch die Gabe von [ $^{18}\text{F}$ ]FDG (selbst bei wiederholten Untersuchungen) ausgesetzt ist, sicherlich keine signifikante Zunahme der Malignominzidenz zu erwarten ist. Bei der Nutzen-Risiko-Betrachtung ist insbesondere ist zu berücksichtigen, dass die PET häufig bei Patienten mit einer malignen Grunderkrankung durchgeführt wird, deren Lebenserwartung damit ohnehin oft eingeschränkt ist, so dass der Nutzen der Untersuchung das von ihr ausgehende geringe Risiko bei weitem übertrifft.

Das genetische Risiko, das von Untersuchungen mit [ $^{18}\text{F}$ ]FDG ausgehen könnte, ist aus verschiedenen Gründen vernachlässigbar. Zum einen werden vorwiegend Patienten untersucht, bei denen aufgrund ihres Alters oder ihrer Erkrankung die Reproduktionsphase abgeschlossen sein dürfte. Zum anderen haben Langzeituntersuchungen bei insgesamt 63.034 Nachkommen der Überlebenden der Atombombenabwürfe auf Hiroshima und Nagasaki bis heute keine Häufung von Keimzellmutationen oder genetisch bedingten Krankheiten einschließlich von Malignomen gezeigt. Aufgrund von Daten, die an Mäusen gewonnen wurden, geht die Internationale Kommission UNSCEAR (United Nations Report: Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) jedoch davon aus, dass das Risiko

für das Auftreten schwerer genetischer Schäden in allen zukünftigen Generationen mit 1 % pro 1 Sievert zu bewerten ist. Es ist damit fünfmal niedriger als das individuelle Risiko für eine tödlich verlaufende radiogene Tumorerkrankung, das mit 5 % pro 1 Sievert angegeben wird (Sauer, 2001 (b)). Selbst wenn also bei einem Patienten / einer Patientin nach einer Untersuchung mit [<sup>18</sup>F]FDG noch Kinderwunsch besteht, liegt das genetische Risiko, mit dem durch eine Strahlenbelastung von 6 mSv zu rechnen ist, bei weit unter einem Prozent.

Interessant ist die rechnerische Bewertung des individuellen Risikos durch ionisierende Strahlung. Bei 1.000.000 Bundesbürgern ist allein bedingt durch die natürliche Strahlenbelastung von durchschnittlich 2,4 mSv jährlich mit folgender Zahl an Krebstoten zu rechnen:  $(0,05/\text{Sv}) \times (2,4 \times 10^{-3} \text{ Sv}) \times 1.000.000 = 120$ . Berechnet man die Krebsmortalität, die bei 1.000.000 Patienten durch eine einmalige Untersuchung mit einer Belastung von 6 mSv zu erwarten wäre, so ergibt sich analog:  $(0,05/\text{Sv}) \times (6 \times 10^{-3} \text{ Sv}) \times 1.000.000 = 300$ . Berücksichtigt man noch, dass dieser Strahlendosis nicht ein Bevölkerungsquerschnitt, sondern Patienten mit einer aufgrund ihres Alters oder Erkrankung eingeschränkten Lebenserwartung ausgesetzt wären, kann diese Zahl noch mindestens um die Hälfte reduziert werden.

Ebenfalls interessant ist der Vergleich der statistischen Änderung der individuellen Lebenserwartung durch ionisierende Strahlung mit anderen Risiken des täglichen Lebens. So ist beispielsweise durch ein Übergewicht von 30 % statistisch mit einem Lebenszeitverlust von 130 Tagen zu rechnen. Rauchen verringert die Lebenserwartung bei Frauen im Mittel um 1425 Tage, bei Männern um 240 Tage. Durch eine lebenslange Strahlenbelastung von 1 mSv jährlich wird die individuelle Lebenserwartung rechnerisch um 19 Tage reduziert; durch eine einmalige Dosis von 10 mSv um drei Tage (Sauer, 2001 (b)). Eine einmalige Belastung von 6 mSv, der ein Patient durch eine FDG-PET ausgesetzt ist, führt damit rechnerisch zu einem Lebenszeitverlust von weniger als zwei Tagen. Demgegenüber steht hier durch optimierte Diagnostik und Therapie ein Gewinn an Lebenserwartung, der im Bereich von Monaten liegt.

## **5.7 Faktoren, die die Auswertung der Positronenemissionstomogramme beeinflussen**

Da die visuelle PET-Analyse darauf basiert, dass sich ein Karzinom als fokale Mehrbelegung vom gesunden Gewebe abgrenzen lässt, kann die endgültige Befunderhebung aufgrund verschiedener Faktoren problematisch sein. Da auch quantitative Ansätze zur Auswertung der Tomogramme diesen Einflussfaktoren unterliegen, wurden einige Aspekte bereits unter Punkt 5.2.2 angesprochen.

### **5.7.1 Biologisch begründbare Einflussfaktoren**

Neben den bereits besprochenen Einflüssen von Blutzuckerspiegel und Stoffwechselform auf die FDG-Aufnahme kann auch die Adipositas einer Patientin die Befunderhebung erschweren. Da der Glukosemetabolismus von Fettgewebszellen geringer ist als in anderen Geweben, können die Nuklidmehrbelegungen bei adipösen Patienten überschätzt werden (Avril et al., 1997). Andererseits ist die Strahlenabsorption bei Adipösen höher, als bei Normalgewichtigen, so dass zentral gelegene mehrspeichernde Herde unter Umständen mit geringerer Intensität zur Darstellung kommen. Um das Körpergewicht als Einflußfaktor zu eliminieren wurde die Verwendung der „lean body mass“ bzw. der Körperoberfläche vorgeschlagen (Zasadny und Wahl, 1993). Dies erwies sich in einer von Avril et al. durchgeführten Studie jedoch nicht als vorteilhaft (Avril et al., 1997).

Bei Patientinnen mit voluminösen Brüsten bietet sich die Verwendung eines Bustiers während der Untersuchung an, da sonst lateral gelegene Läsionen eventuell nicht im Gesichtsfeld der Kamera liegen (Dormeier et al., 2000). Daher trugen alle untersuchten Patientinnen während des PET-Scans ein Bustier.

Der Einfluss der Tumorhistologie auf die Aktivitätsanreicherung kann hier nicht beurteilt werden, da es sich überwiegend um Karzinome vom duktal invasiven Typ handelte (50 von 56 Karzinomen). Bos et al. fanden jedoch heraus, dass die bereits unter Punkt 5.2.2 beschriebene Heterogenität verschiedener Tumore eine meist niedrigere FDG-Aufnahme bei Mammakarzinomen vom lobulären Typ bedingen (Bos et al., 2002). Eine positive Korrelation wurde auch zwischen dem Kerngrad eines Tumors (Polyploidie) und seiner [<sup>18</sup>F]FDG-Aufnahme beschrieben (Avril et al., 1996 (a); Adler et al., 1993).

### 5.7.2 Technische und physikalische Einflussfaktoren

Bedingt durch die begrenzte räumliche Auflösung der Positronenemissionstomographen ist die Genauigkeit der absoluten Quantifizierung der Tracerakkumulation in kleineren anatomischen Strukturen limitiert. Unmittelbare Folge ist ein partieller Signalverlust für Strukturen, deren Ausmaße kleiner sind als das Doppelte der physikalischen Bildauflösung. Bei größeren Strukturen ist in der Rekonstruktion einer positronenemissionstomographischen Aufnahme die gemessene Aktivitätskonzentration proportional zur tatsächlichen Aktivitätskonzentration (Cherry, 1997). Ist ein Tumor dagegen zu klein, um den sensitiven Raumwinkel der Detektoren in mindestens einer Raumdimension vollständig abzudecken, führt dies im rekonstruierten Bild zur Unterschätzung bzw. zum teilweisen Signalverlust der Aktivitätskonzentration, da Anteile des Tumors durch Anteile normalen Gewebes überlagert werden (Avril et al., 1996 (a); Keys, 1996, Rota Kops und Krause, 1999; Yutanki et al., 1999). Für dieses als Partialvolumeneffekt bekannte Problem existieren verschiedene Korrekturansätze. So werden z. B. Phantommessungen an Kugeln oder Zylindern unterschiedlicher Größe mit bekannten Konzentrationen von Positronenstrahlern durchgeführt. Anhand des Verhältnisses der gemessenen zu den bekannten tatsächlichen Konzentrationen kann ein Quotient („*recovery coefficient*“ RC) ermittelt werden, mit dem der Partialvolumeneffekt teilweise korrigiert werden kann (Römer et al., 1997; Kunze et al., 2000).

Das Prinzip der Koinzidenzmessung beruht darauf, dass die beim Positronenzerfall entstehenden Vernichtungsquanten optimalerweise direkt am Ort des Zerfalls entstehen und diametral, ohne weitere Interaktionen, emittiert werden. Nachgewiesen wird jedoch nicht der Ort der Entstehung des Positrons, sondern der Ort seiner Vernichtung. Bis dahin hat das Positron im Mittel eine Strecke von 0,3–2,6 mm zurückgelegt, wodurch es zu einer Ungenauigkeit in der Ortsbestimmung kommt (Ziegler, 1999). Auch erfolgt die Vernichtung von Positron und Elektron nicht immer in Ruhe, so dass die Quanten nicht immer unter einem Winkel von  $180^\circ$  auseinander fliegen und sich eine Winkelunschärfe von ca.  $0,5^\circ$  ergibt.

Das Koinzidenzzeitfenster, in dem die Messung zweier Vernichtungsquanten erfolgt, hat bedingt durch Verzögerungen bei der Signalverarbeitung je nach Kameratyp eine Breite von 10-15 ns. Diese Zeitspanne ist länger als die maximal

mögliche Flugzeitdifferenz der beiden Photonen, die bei einer Distanz von 50 cm nur 1,67 ns beträgt (Herzog, 1999). Hierdurch nimmt die Wahrscheinlichkeit zu, dass gegenüberliegende Detektoren zwei einzelne Photonen als Koinzidenzpaar bewerten, obwohl sie aus unabhängig voneinander stattfindenden Positronenzerfällen stammen. Durch diese zufälligen Koinzidenzen wird der Kontrast in den Tomogrammen verschlechtert. Je nach gewähltem Aufnahmemodus (mit oder ohne axial frame) können zufällige Koinzidenzen bis zu 50 % der in einem Detektor registrierten Einzelzählraten ausmachen (Herzog, 1999). Derzeit existieren keine zufriedenstellenden Methoden, die Rate zufälliger Koinzidenzen weiter zu reduzieren.

Erfahren ein oder beide Partner eines Photonenpaares eine Comptonstreuung, ändern sie ihre Flugrichtung. Werden sie innerhalb des PET-Messfeldes registriert, erfolgt durch die Koinzidenzmessung eine fehlerhafte Berechnung der Verbindungslinie und damit eine falsche Bestimmung des Ortes der Annihilation (Herzog, 1999). Diese Photonen haben jedoch aufgrund des Streuprozesses eine niedrigere Energie und können so durch geeignete Wahl des Energiefensters teilweise herausgefiltert werden. Photonen, die erst im Detektorkopf eine Comptonstreuung erfahren haben, können ebenfalls herausgefiltert werden. Ihr Energiespektrum liegt bei etwa 320 keV (300–340 keV). Da hier die Ortsabweichung noch nicht so groß ist, kann bei entsprechender Wahl des Energiefensters auf diese im Detektor gestreuten Photonen zurückgegriffen werden, um so eine Erhöhung der Quantenausbeute zu erreichen (Picker International, 1998). Photonen, die im Gewebe vollständig absorbiert werden, tragen nicht zur Bildgebung bei.

Bei jedem Szintillationsdetektor kommt es bei hohen Zählraten zu Totzeiteffekten, die den Detektor – bzw. einzelne Abschnitte – vorübergehend für weitere Photonen unsensibel machen, so dass bildgebungswirksame Quanten in diesem Zeitraum nicht registriert werden können.

### **5.8 PET-Detektorsysteme im Vergleich**

Gammakamera-Koinzidenzsysteme bieten zwei Vorteile gegenüber Vollringtomographen. Zum einen können sie kurzfristig zu einer vollwertigen SPET-

Mehrkopfkamera umgerüstet werden, zum anderen sind die Anschaffungskosten gegenüber einem Vollringtomographen deutlich geringer. Das räumliche Auflösungsvermögen der von uns verwendeten Koinzidenzkamera (Prism 2000 XP PCD, Picker / Marconi) liegt bei 6,7 mm und damit näherungsweise in dem Bereich von Ringtomographen (Siemens Exact HR+: 4,5 mm, Siemens Art: 6 mm) (Wienhard et al., 1994; Bailey et al., 1997; Brix et al., 1997; Kunze et al., 2000). Die in der Nuklearmedizin des Lübecker Universitätsklinikums seit September 2001 zur Verfügung stehende Kamera der dritten Gerätegeneration, Marconi AXIS, bietet sogar eine Verbesserung des Auflösungsvermögens auf 4,7 mm in alle drei Raumrichtungen.

Gegenüber Vollringtomographen haben gammakamerabasierende Systeme jedoch immer noch eine um den Faktor 4-8 niedrigere Systemeffizienz, so dass die pro Scan benötigten Messzeiten entsprechend länger sind (Bailey et al, 1994; Kunze, 1998; Newiger et al., 1998; Rota Kops und Krause, 1999). Auch in diesem Punkt versprechen neuere Geräte sowie derzeitige Forschungsprojekte eine Verbesserung (Melcher und Schweizer, 1992; Bähre, 1999). So bietet die heute zur Verfügung stehende Marconi AXIS gegenüber dem hier verwendeten Gerät bereits eine Erhöhung der erzielten Zählraten um einen Faktor von 1,4-2 im Bereich diagnostisch messbarer Aktivitäten, wodurch sich die Untersuchungsdauer erheblich verkürzen lässt (Schelper et al., 2000). Mit der in dieser Studie verwendeten Koinzidenzkamera betrug die Dauer der Datenakquisition noch 45 Minuten je Bettposition. Mit der Marconi AXIS werden nur noch 30 Minuten benötigt, so dass eine Untersuchung heute je nach Fragestellung maximal 1,5 Stunden (bei drei Tomogrammen) dauert. Auch das Messfeld der Marconi AXIS ist größer als das der Picker / Marconi 2000, so dass für die in der Mammakarzinomdiagnostik üblichen Aufnahmen (Schädelbasis bis kleines Becken) in der Regel zwei Tomogramme ausreichend sind, und die Datenakquisition damit selten 60 Minuten überschreitet.

Bei der Marconi AXIS wird durch die gruppenweise Schaltung von Photomultipliern erreicht, dass bei Eintreffen einer wahren Koinzidenz nur ein Teil des Detektors angesprochen wird. Das übrige Gesichtsfeld bleibt für das Eintreffen weiterer Photonen sensibel, wodurch Totzeiteffekte minimiert werden. Das durch die Erhöhung der Zählratenkapazität sowie die Verringerung von

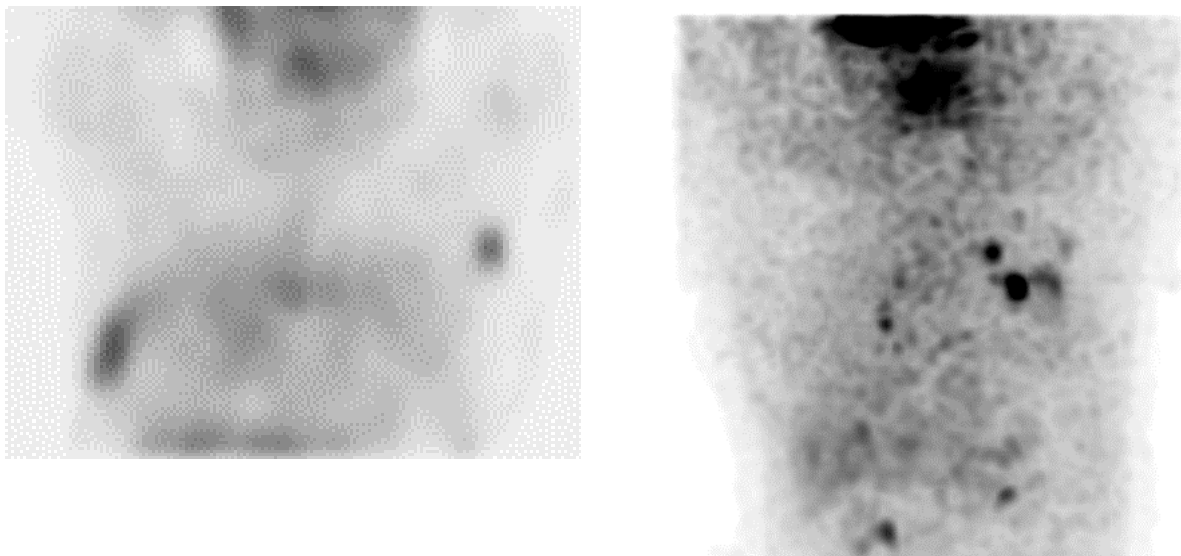


Totzeiteffekten gesteigerte zeitliche Auflösungsvermögen führt letztlich zur Verbesserung der bildlichen Auflösung verbessert, da von anderen Stellen eintreffende Quanten nicht mehr durch das vorherige Ereignis überlagert werden. Allein durch diese Fortschritte in der Detektortechnologie konnte die Ausbeute an Nutzquanten um den Faktor 1,7 gesteigert werden (Schelper, 2002). Leider existieren für Koinzidenzsysteme zur Zeit keine zufriedenstellenden Korrekturmethode für in den Detektoren registrierte zufällige Koinzidenzen.

Im Klinikalltag wird bei der Koinzidenzkamera heute fast immer ein die Streu- und Störstrahlung absorbierender Kameraaufsatz, der „axial frame“ (AF) verwendet. Dadurch wird zwar eine Verringerung der Systemeffizienz in Kauf genommen (Faktor 6-8), durch die Herausfilterung nicht bildgebungswirksamer Quanten aber ein verbesserter Kontrast sowie eine erhöhte Bildauflösung erreicht (Kunze, 1998; Schelper et al., 2000). Ergebnisse, die an Phantommessungen unter simulierten klinischen Bedingungen durchgeführt werden, geben Anlass zu der Überlegung, dass bei Verwendung des AF verschiedene Rebinningparameter zugunsten einer gesteigerten Systemeffizienz erhöht werden könnten, wobei mit einer nur geringen Verschlechterung der Bildauflösung und einer geringfügig gesteigerten Hintergrundaktivität gerechnet werden müsste (Schelper et al., 2000).

Für die Bildrekonstruktion der aufgenommenen Daten wird neben iterativen Verfahren die gefilterte Rückprojektion (engl. filtered back projection, FBP) verwendet (Ramachandran et al., 1971; Lange et al., 1984; Holte et al., 1990). In mit der FBP rekonstruierten Bildern entstehen bei hohen Kontrasten sternförmige Artefakte, die nur durch eine spezielle Filterung beseitigt werden können. Hierdurch kommt es zu einem Verlust an Daten, was zu einer Auflösungsver schlechterung führt. Aufgrund der vergleichsweise niedrigen Zählstatistiken ist die FBP daher für gammakamerabasierende Systeme umstritten. Hier werden häufig iterative Verfahren bevorzugt. Die Rekonstruktion mittels iterativer Verfahren ist zwar mit einem deutlich höheren Rechenaufwand verbunden, dank moderner, leistungsfähiger Computer jedoch für den klinischen Alltag praktikabel. Als besonders geeignet erscheint das für die PET angepasste iterative Rekonstruktionsverfahren, das von Luig et al. für die Bildrekonstruktion bei der SPET entwickelt wurde und eine mathematische Berechnung der im Körper absorbierten Strahlung ermöglicht (Luig, 1991; Bähre et al., 1998).

Trotz der oben aufgeführten noch bestehenden technischen und physikalischen Nachteile gammakamerabasierender Systeme gegenüber Vollringtomographen waren sowohl Sensitivität als auch Spezifität unserer Methode bereits mit einem Koinzidenzgerät der ersten Generation in der visuellen Beurteilung primärer Brustdrüsenveränderungen den Ergebnissen, die mit dedizierten PET-Scannern erzielt wurden, vergleichbar (Adler et al., 1993; Dehdashti et al., 1995; Avril et al., 1998; Scheidhauer und Scharl, 1999). Schwierigkeiten zeigten sich bei der eindeutigen Abgrenzung größerer gutartiger Befunde und bei der Detektion kleinerer Karzinome (<15 mm). Der auf den Partialvolumeneffekt zurückzuführende Rückgang der Sensitivität bei kleineren Karzinomen ist auch bei Vollringtomographen ein Problem (Ruhmann et al, 1998). Die Ergebnisse, die wir bisher mit der neuen koinzidenzfähigen Doppelkopfkamera (Marconi AXIS) gesammelt haben, sprechen dafür, dass Dank der oben beschriebenen Verbesserungen die Nachweisgrenze für Karzinome deutlich gesenkt werden kann. Auch die Differenzierung geringgradiger Mehrbelegungen wird wahrscheinlich durch das gesteigerte Auflösungsvermögen und die höhere Ausbeute an Nutzquanten erleichtert. Die folgende Abbildung (Abb. 8) zeigt anschaulich die



verbesserte Abbildungsqualität der Marconi AXIS gegenüber dem in dieser Studie verwendeten Gerät der ersten Generation.

**Abbildung 8:** Gegenüberstellung thorakaler PET-Aufnahmen zweier Patientinnen mit Mammakarzinom (koronare Schnitte); dokumentiert ist die deutlich bessere Abgrenzbarkeit der Körperkontur und [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-speichernder Herde mit der Marconi AXIS (rechts) gegenüber der Prism 2000 XP PCD (links)

### **5.9 Schlussfolgerung: Stellenwert der PET mit einer koinzidenzfähigen Doppelkopfkamera in der Diagnostik des Mammakarzinoms**

Die PET stellt eine den Patienten gering belastende, nicht invasive Untersuchungsmethode dar, die es ermöglicht, viele Regionen des Körpers unter verschiedenen Fragestellungen zu untersuchen. Im Gegensatz zu vielen anderen Verfahren, die die Morphologie des Gewebes darstellen, bietet die PET die Möglichkeit Veränderungen im Stoffwechselgeschehen qualitativ und quantitativ zu erfassen.

Über den Einsatz der PET in verschiedenen onkologischen Fragestellungen wird regelmäßig in internationalen Konsensuskonferenzen entschieden. Bei der letzten Konferenz (9/2000) wurden für die Diagnostik des Mammakarzinoms folgende Bewertungskriterien festgelegt:

#### **MAMMAKARZINOM**

Dignitätsdiagnostik:	2
N-Staging:	1b
M-Staging:	2
Rezidivdiagnostik:	3
Therapiemonitoring bei Chemotherapie:	3
Prognose:	3

#### **BEWERTUNGSKRITERIEN:**

- 1a: Klinischer Nutzen ist ohne Einschränkung erwiesen
- 1b: Klinischer Nutzen ist wahrscheinlich
- 2: In Einzelfällen hilfreich
- 3: Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar
- 4: Meistens ohne klinischen Wert (aus grundsätzlicher Überlegung oder bei gesicherter Datenlage)

(aus Onko-PET Konsensuskonferenz; Reske und Kotzerke, 2001)

Die Ergebnisse unserer Untersuchungsreihe sprechen dafür, dass diese Empfehlungen durchaus auch für die KGK-PET bereits mit dem hier verwendeten Gerät der 1. Generation abgegeben werden können. Auch bei anderen Fragestellungen konnte schon gezeigt werden, dass die Koinzidenztechnik in vielen

Fällen gleiche Ergebnisse liefern kann, wie ein dedizierter Vollringtomograph (Zimny et al., 1999).

### **DIGNITÄTSDIAGNOSTIK**

In der Tumorfrüherkennung scheint die KGK-PET aufgrund der geringen Nachweisrate kleinerer Malignome – wie auch die dedizierte PET – z. Zt. ungeeignet (Weber et al., 1999). Kritisch sehen wir aber auch den derzeitigen Stellenwert der Mammographie aufgrund ihrer auch in der Literatur kritisierten geringen Spezifität (Alexander, 1999). Bei den hier untersuchten Patientinnen stellte sich die Mammasonographie als eine hinsichtlich der Sensitivität der Mammographie gleichwertige und bezüglich der Spezifität überlegene Untersuchungsmethode dar.

Ein hoher diagnostischer Aussagewert kommt der KGK-PET bei der Verifizierung größerer Brustdrüsenveränderungen zu, da ab einer bestimmten Größe (mit dem hier verwendeten Kamerateyp: 20 mm) Malignome mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden, und die hohe Spezifität der PET damit einen zuverlässigen Aussagewert hat. Aus unserer Sicht sollten deshalb Mammabefunde ab einem Durchmesser von 20 mm präoperativ zusätzlich mit der PET untersucht werden, wobei bei einem negativen PET-Befund eine abwartende Haltung gerechtfertigt zu sein scheint. Hierdurch ließe sich die Rate negativer Biopsien, die aufgrund falsch positiver Mammographiebefunde durchgeführt werden, sicherlich reduzieren. Da mit heute verfügbaren PET-Systemen bereits deutlich kleinere Malignome nachgewiesen werden können, sollten Folgestudien zeigen, ob entsprechende Aussagen auch für kleinere Brustdrüsenveränderungen getroffen werden könnten. Vor allem bei jungen Patientinnen, bei denen das Brustdrüsengewebe aufgrund hormoneller Einflüsse dichter und damit in der Mammographie schwerer zu beurteilen ist sowie bei Patientinnen mit Mastopathien und Implantaten wird die PET als eine auch in der Primärdiagnostik sinnvolle Alternative beschrieben (Adler et al., 1998 ; Wahl, 1998). Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, dass dieses auch für die KGK-PET zutrifft, insbesondere, da neuere Geräte eine deutlich bessere bildliche Auflösung bieten.

Eine semiquantitative Auswertung der Tomographien zur Bestimmung der Dignität verdächtiger Mammabefunde liefert z. Zt. keine zusätzliche Information und sollte

allenfalls – wie auch bei dedizierten Systemen praktiziert – als Hilfsmittel in der Beurteilung von Verlaufskontrollaufnahmen bei adjuvanten, neoadjuvanten oder palliativen Therapiemaßnahmen in Erwägung gezogen werden (Wahl, 1998; Weber et al., 2000).

### **N-STAGING / M-STAGING**

Bezüglich der Beurteilung der regionalen Lymphknotenabflusswege ist der Aussagewert der PET nicht ganz einheitlich zu sehen (Pro: ICP, 1994; Kontra: Wahl, 1998). So kann die PET natürlich nicht die Nachweisquote mikroskopischer Untersuchungen erbringen. Da aber die Beurteilung axillärer Lymphknoten für die Therapieentscheidung als unabdingbar gilt, kann die Axillarevision derzeit nicht durch die PET ersetzt werden. Andererseits werden bei einer PET-Untersuchung neben dem in der Axilla verbleibenden lymphatischen Restgewebe auch die übrigen lokalen Lymphabflusswege der Mamma beurteilt, die vor allem bei medialem Sitz des Karzinoms befallen sein können, so dass zumindest ein positiver PET-Befund zu therapeutischen und prognostischen Konsequenzen führen kann. Verglichen mit den anderen nicht invasiven Staginguntersuchungen wurden bei den Patientinnen dieser Studie keine metastasenverdächtigen Befunde mit der KGK-PET übersehen. Es wurde im Gegenteil zusätzlich bei drei klinisch nodalnegativen Patientinnen bereits präoperativ eine axilläre Metastasierung festgestellt. Bei zwei weiteren Patientinnen wurden metastasenverdächtige Mehrbelegungen im Bereich der parasternalen Lymphabflusswege gefunden, und bei vier Patientinnen zeigte die KGK-PET für eine Fernmetastasierung sprechende Stoffwechselsteigerungen. Da bei der Beurteilung suspekter Mammabefunde bei allen Patientinnen mit hochverdächtigen PET-Befunden histologisch Malignome gesichert wurden, ist zu vermuten, dass es sich bei den oben genannten malignomverdächtigen Nuklidmehrbelegungen mit hoher Wahrscheinlichkeit um Metastasen handelt.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die KGK-PET bereits mit dem hier verwendeten Kamertyp anderen nicht invasiven Methoden im Nachweis regionaler und entfernterer Metastasen nicht nur gleichwertig, sondern im Einzelfall sogar überlegen ist und deshalb den anderen Untersuchungsmethoden (z. B. CT) vorangestellt werden sollte. Aus unserer Sicht scheint es vertretbar, in der Fernmetastasensuche des Mammakarzinoms bei negativem PET-Befund auf

andere Untersuchungen zu verzichten und nur bei auffälliger PET zusätzliche Untersuchungen zur genaueren morphologischen Zuordnung durchzuführen.

Bei Patientinnen mit größeren Brustdrüsenveränderungen, die differentialdiagnostisch vor einem invasiven Eingriff mit der PET untersucht würden, wäre bei unauffälliger PET eine abwartende Haltung gerechtfertigt und die Diagnostik damit schon abgeschlossen. Bei auffälliger PET wäre bei diesen Patientinnen eine entsprechend erforderliche weiterführende Diagnostik anzustreben. Bei pathologischen Mehrbelegungen im Bereich der Brustdrüse wären das Biopsie bzw. Tumor-OP plus Axillarevision, bei metastasenverdächtigen Mehrbelegungen z. B. Sonographie, Knochenszintigraphie, CT u. a.. Auch bei Patientinnen mit kleinerem bioptisch gesicherten Mammakarzinom sollte in der Metastasensuche vor anderen Untersuchungen eine PET durchgeführt werden, so dass die weiterführende Diagnostik und gegebenenfalls auch eine Therapie anhand des PET-Befundes gezielter erfolgen kann.

#### **REZIDIVDIAGNOSTIK**

In der Diagnostik lokaler Rezidive sowie axillärer Lymphknotenrezidive zeigte sich die KGK-PET bedingt durch das begrenzte Auflösungsvermögen als nur eingeschränkt geeignet. In regulären Nachsorgeuntersuchungen sollten daher andere Methoden (Sonographie, Mammographie, Palpation) vorgezogen werden. Es liegt jedoch nahe, dass bei einem Verdacht auf ein lokales Rezidiv mit der PET eine präoperative Validisierung möglich ist, sofern der Befund entsprechend groß ist.

Verglichen mit den anderen nicht invasiven Untersuchungsmethoden, die insgesamt im Rahmen der Tumornachsorge zur Fernmetastasensuche bei Rezidivpatientinnen durchgeführt wurden, waren die Ergebnisse, die wir mit der KGK-PET erzielten, mindestens gleichwertig. Aus diesem Grund ist es zu überlegen, ob der PET auch in der Tumornachsorge ein fester Stellenwert eingeräumt, und sie wiederum anderen Diagnostika vorangestellt werden sollte.

#### **THERAPIEMONITORING**

Eine weitere Einsatzmöglichkeit der PET, die schon in mehreren Studien als sinnvoll beschrieben wurde, ist die Überwachung von Patientinnen während laufender Therapien (Wahl et al., 1993; Jansson et al., 1995). Die PET kann

Änderungen im Stoffwechselverhalten eines Tumorherdes während einer Therapie erfassen, so dass Ansprechen bzw. Nichtansprechen frühzeitig festgestellt und die Therapie ggf. verändert werden kann. Damit können den Patientinnen überflüssige, belastende, aber auch kostenintensive Therapiemaßnahmen erspart werden. In unserer Studie wurde die KGK-PET bei einer Patientin zur Therapieoptimierung eingesetzt. Auch hier konnte das Ansprechen der Therapie anhand der zurückgehenden Stoffwechselaktivität bestätigt werden.

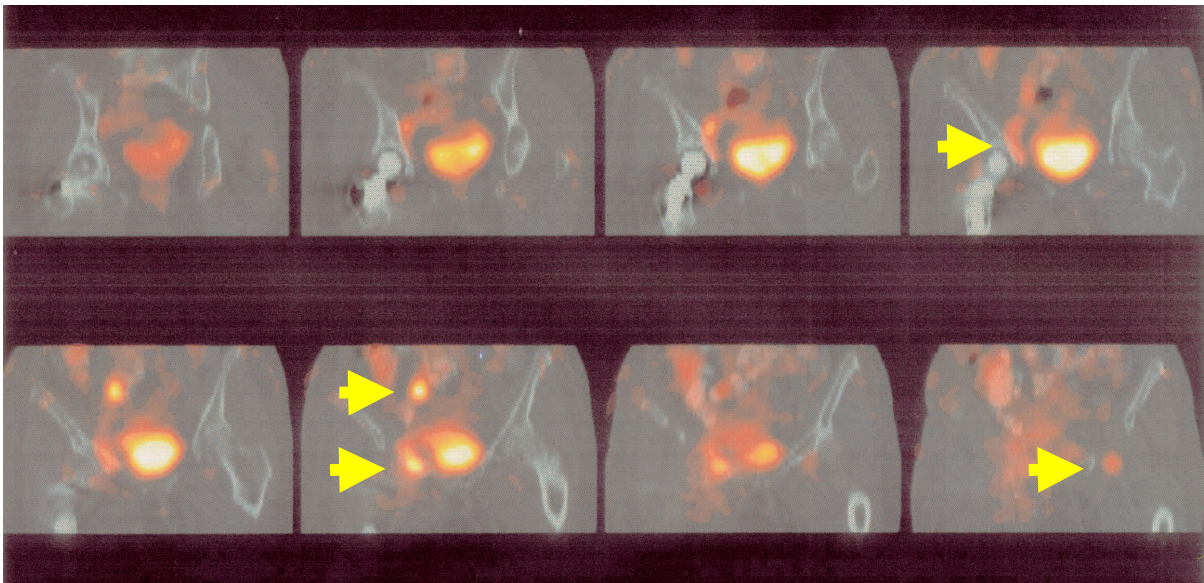
### **5.10 Zukunftsorientierte Einsatzmöglichkeiten**

Durch die heute schon zur Verfügung stehende Möglichkeit der Bildfusion wird die PET in Zukunft in der klinischen Routine eventuell noch weitere Aufgabengebiete bekommen. So werden z. B. in der Nuklearmedizin des Lübecker Universitätsklinikums PET-Bilder mit CT-Aufnahmen, die zur Bestrahlungsplanung erstellt werden, fusioniert, um eine genauere Eingrenzung des Bestrahlungsfeldes zu erreichen und gesunde Strukturen weitgehend zu schonen.

Grundsätzlich ist es möglich, sowohl verschiedene radiologische Datensätze (CT, MRT) mit nuklearmedizinischen Daten (PET, SPET) zu fusionieren, als auch nuklearmedizinische Datensätze untereinander. Der Nutzen liegt in einer erleichterten anatomischen Zuordnung pathologischer Befunde und einer die Summe der Einzelinformationen übersteigenden diagnostischen Aussagefähigkeit (Richter et al, 2000; Dresel S et al., 2001). Für die Überlagerung verschiedener Datensätze ist eine möglichst exakte Repositionierung der Patienten bei den Untersuchungen notwendig. Das ist nur durch eine enge Zusammenarbeit der einzelnen Institute zu erreichen und derzeit in der klinischen Routine noch nicht praktikabel, sondern einzelnen Fragestellungen wie z. B. der Bestrahlungsplanung vorbehalten.

In der Diagnostik des Mammakarzinoms wäre der Einsatz grundsätzlich denkbar. Sollte die PET bei der Metastasensuche anderen Untersuchungen vorangestellt werden, könnte bei anschließenden Untersuchungen die Lagerung der Patientin berücksichtigt und entsprechend fusionierbare Datensätze gewonnen werden, um so den diagnostischen Aussagewert gegenüber den Einzeluntersuchungen zu erhöhen und gegebenenfalls Diagnostik einzusparen.

Die Abbildung 9 zeigt die Ergebnisse einer Bildfusion von PET und CT bei einem Patienten mit einem Analkarzinom.



**Abbildung 9:** Bildfusion von FDG-PET (orange) und CT bei einem Patienten mit Analkarzinom und Lymphknotenmetastasen parailiakkal, paravesikal und inguinal (s. Pfeile); die Fusion erleichtert die anatomische Zuordnung der Strukturen

Außerdem gibt es Ansätze, die Primärtumordiagnostik zu verbessern. Je weiter die Detektoren vom Patienten entfernt sind, desto höher ist der Anteil an Stör- und Streustrahlung, wodurch die Auflösung verschlechtert wird. Eine Möglichkeit, diese unerwünschte Strahlung zu reduzieren besteht darin, die Detektoren so weit wie möglich aneinander anzunähern. In einer Studie haben Weinberg et al. PET-Detektoren in einem konventionellen Mammographiescanner installiert, um den Abstand zur untersuchten Brust zu minimieren (Thomson et al., 1994; Weinberg et al., 1996). Die vorläufigen Ergebnisse ihrer Untersuchung waren vielversprechend, aber nicht aussagekräftig. Vorteile dieser Methode wären in der stark verkürzten Untersuchungsdauer (ca. 5-10 Minuten) zu sehen, aber auch in der Möglichkeit, konventionelle Mammogramme mit den Positronenemissionstomogrammen zu vergleichen. Ein entscheidender Nachteil wäre allerdings, auf die Möglichkeit des Tumorstagings, die durch konventionelle PET-Scans gegeben ist, verzichten zu müssen.

Eine weitere Überlegung, die Beurteilung des Brustdrüsengewebes zu verbessern besteht darin, die Lagerung der Patientin zu verändern, um die Überlagerung



durch die physiologisch hohe Stoffwechselaktivität des Herzens zu verringern, und bei voluminösen Mammæ zu gewährleisten, dass diese im Gesichtsfeld der Detektoren liegen. So empfehlen einige Autoren die Patientinnen auf dem Bauch liegend mit frei hängender Brust zu untersuchen (Brix et al., 2000). Die bei uns untersuchten Patientinnen wurden aus diesem Grund angehalten, während der Aufnahmen ein Bustier zu tragen.

Auch in der Beurteilung der lokoregionären Ausdehnung des Krankheitsgeschehens gibt es neuere Methoden, die die kostenintensive und mit einer hohen Morbidität verbundene Axilladisektion bei Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen in Zukunft verzichtbar machen können. Mittels Technetium-markierter Tracer (z. B.  $^{99m}\text{Tc}$ -markiertes Albumin), die vor der operativen Entfernung des Mammakarzinoms peritumoral injiziert werden, lassen sich die ersten Lymphknotenstationen (Sentinel-Lymphknoten) lymphoszintigraphisch mit hoher Sicherheit darstellen (Bass et al., 1999; Delaloye et al., 2000; Brenner et al., 2000; Kim et al., 2001; Rink et al., 2001; Xavier et al., 2001). Durch mit der Hand zu bedienende Messsonden kann sogar intraoperativ nach den Sentinel-Lymphknoten gesucht werden (Van Diest et al., 1999; Brenner et al., 2000; Delaloye et al., 2000). Bei Abwesenheit von Metastasen in den Sentinel-Lymphknoten kann mit hoher Sicherheit eine darüber hinaus reichende Metastasierung ausgeschlossen und damit möglicherweise auf eine axilläre Lymphadenektomie verzichtet werden (Bass et al., 1999; Jaderborg et al., 1999; Van Diest et al., 1999; Brenner et al., 2000; Delaloye et al., 2000; Kim et al., 2001; Rink et al., 2001; Xavier et al., 2001). Einige Autoren haben nachgewiesen, dass in den szintigraphisch detektierten Sentinel-Lymphknoten Metastasen mit hoher diagnostischer Genauigkeit bereits durch Schnellschnittuntersuchungen nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden, so dass in vielen Fällen die Entfernung des Primärtumors, die Beurteilung der Sentinel-Lymphknoten und, bei positivem Schnellschnitt, eine anschließende Axilladisektion im Rahmen einer Operation durchgeführt werden könnten (Van Diest et al., 1999).

Neuere Entwicklungen befassen sich mit der Verwendung von Handmesssonden, die in der Lage sind, auch höherenergetische Strahlung nachzuweisen. Da aufgrund der Besonderheiten im Stoffwechsel malignen Gewebes in onkologischen Fragestellungen meist [ $^{18}\text{F}$ ]FDG verwendet wird, bei dessen Zerfall

hochenergetische Gammastrahlung (511 keV) entsteht, könnten mit Hilfe einer hochenergieauflösenden Sonde die Vorteile des [<sup>18</sup>F]FDG auch intraoperativ genutzt werden (Meller et al., 2002). Das könnte für die Zukunft bedeuten, dass neben einer möglichst exakten, gewebeschonenden und mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand durchgeführten Primärtumorchirurgie auch der intraoperative Nachweis befallener Lymphknotenmetastasen durch pathologische FDG-Speicherung möglich ist.

### **5.11 Gesundheitspolitische Aspekte zum Einsatz der KGK-PET in der Mammakarzinomdiagnostik**

Unter ökonomischen Gesichtspunkten ist der Einsatz der PET derzeit umstritten. Isoliert betrachtet sind die Untersuchungen verhältnismäßig teuer. Für einen dedizierten PET-Scanner der höchsten Leistungsklasse liegen die anteiligen Gerätekosten einer Untersuchung bei einer normalen Auslastung des Gerätes in der Größenordnung von 400 Euro. Für die PET mit einer Koinzidenzkamera sind die Kosten mit etwa 50 Euro deutlich geringer, da neben dem PET-Betrieb problemlos auch andere szintigraphische Untersuchungen (planare Szintigraphie, Ganzkörperszintigraphie, SPET) durchgeführt werden können, und die anteiligen Gerätekosten bezogen auf die Einzeluntersuchung damit drastisch gesenkt werden können. Auch die Anschaffungskosten einer Koinzidenzkamera liegen deutlich unter denen eines Vollringtomographen (Bähre et al., 2001). Um die Untersuchungskosten möglichst gering zu halten, muss jedoch eine optimale Auslastung des Gerätes gewährleistet sein.

Aus unserer Sicht rechtfertigen auch die gegenüber dedizierten Scannern deutlich niedrigeren Kosten den Einsatz der KGK-PET bei Mammakarzinompatientinnen in einigen Fragestellungen (s. Punkt 5.8). Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die KGK-PET ohne einen Verlust an Sensitivität im M-Staging bzw. Restaging anderen diagnostischen Verfahren vorangestellt werden kann, so dass durch eine gezielte Auswahl der weiterführenden Untersuchungen auf unnötige, kostenintensive und die Patientin belastende Diagnostik bzw. Therapie verzichtet werden kann. Auch bei der präoperativen Beurteilung größerer Brustdrüsenveränderungen (hier: ab 20 mm) könnte die KGK-PET eine entscheidende Rolle

spielen. Hier gelang mit der PET in den meisten Fällen eine sichere Abgrenzung gutartiger Veränderungen, was mammographisch in keinem Fall möglich war. Bemerkenswert ist vor allem, dass keine falsch negativen PET-Befunde vorkamen. Gerade bei Patientinnen mit größeren mammographisch, sonographisch und / oder palpatorisch auffälligen Brustdrüsenveränderungen halten wir daher den präoperativen Einsatz der KGK-PET für indiziert, wobei bei *negativem* PET-Befund eine *abwartende* Haltung gerechtfertigt zu sein scheint. Bei positivem PET-Befund ist mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem Malignom auszugehen. Bei diesen Patientinnen würde mit der PET bereits präoperativ ein ausreichendes M-Staging ermöglicht. Mehranreicherungen, die für das Vorliegen von Metastasen sprechen, könnten somit bereits präoperativ in weitere Therapieentscheidungen einbezogen werden. Da sich die Fallkosten bei einem derartigen Vorgehen höchstwahrscheinlich senken lassen und auch der Patientin diagnostische und therapeutische Irrwege erspart werden könnten, sollte der PET ein fester Stellenwert in der Mammakarzinomdiagnostik eingeräumt werden.

## 6 Zusammenfassung

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist eine nicht invasive gering belastende Methode, die bei verschiedenen Indikationen eine funktionelle stoffwechselbezogene Diagnostik ermöglicht. Bei onkologischen Fragestellungen können Steigerungen des Glukosestoffwechsels, wie sie für Malignome typisch sind, mit hoher Sicherheit nachgewiesen und gegen gutartige Befunde abgegrenzt werden.

In dieser Arbeit wird über die Resultate der PET mit einer koinzidenzfähigen Doppelkopfkamera (KGK-PET, Typ Prism 2000 XP PCD, Picker / Marconi) bei 91 Patientinnen mit Verdacht auf ein primäres Mammakarzinom bzw. Rezidivverdacht berichtet. Bei allen Patientinnen wurden neben dem lokalen und dem lokoregionären Status Fernmetastasen und kontralaterale suspekthe Herde erfasst. Die Befunde der Tomogramme verglichen wir mit den Resultaten der übrigen durchgeführten Diagnostik, um die Aussagefähigkeit der KGK-PET zu bestimmen. Bei einem Teil der Patientinnen ( $n = 35$ ) führten wir eine semiquantitative Auswertung durch. Diese lieferte gegenüber der alleinigen visuellen Bewertung jedoch keine Zusatzinformationen und erscheint für die Routine z. Zt. nicht empfehlenswert.

Die Sensitivität der KGK-PET betrug bei der Primärtumorsuche rechnerisch 87 % (48/55). Ab einem Durchmesser von 20 mm konnten alle Malignome sicher nachgewiesen werden (30/30 (100 %)). Die Methode zeigte zudem eine relativ hohe Spezifität (14/19 (74 %)). Insbesondere Mastopathien konnten gut von Karzinomen abgegrenzt werden (11/13 (85 %)). Daher eignet sich die KGK-PET zur nicht invasiven Evaluierung größerer Brustdrüsenveränderungen. Die hohe Rate negativer Biopsien (derzeit  $>50$  %) ließe sich dadurch sicher reduzieren.

In der Lymphknoten- und Fernmetastasensuche zeigte sich die KGK-PET anderen nicht invasiven Methoden überlegen. Alle Malignomherde, die mit den *insgesamt* durchgeführten Standardverfahren (i. e. körperliche Untersuchung, Sonographie, Röntgen, ggf. Szintigraphie, CT u. a.) gefunden wurden, konnten allein durch die KGK-PET ebenfalls dargestellt werden. Außerdem zeigte die KGK-PET bei drei klinisch nodal negativen Patientinnen bereits präoperativ einen Befall der Axilla und bei weiteren sechs Patientinnen zusätzliche metastasenverdächtige Herde.

Laut derzeitiger Empfehlungen internationaler Konsensuskonferenzen gilt die PET lediglich als *eine in Einzelfällen hilfreiche* Methode bei der Dignitätsprüfung unklarer Mammabefunde und beim Tumorstaging. Die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen jedoch, dass der klinische Nutzen der Methode bereits bei Einsatz Gammakamera-basierter Systeme (KGK-PET) höher zu veranschlagen ist. Aufgrund der Resultate dieser Studie sollte die PET anderen Staginguntersuchungen vorangestellt werden. Die weitere Diagnostik könnte so gezielter erfolgen; unnötige, belastende und kostenintensive Untersuchungen ließen sich einsparen. Insbesondere bei Patientinnen mit größeren Brustdrüsenveränderungen würde ein pathologischer PET-Befund bereits präoperativ nicht nur die weitere Diagnostik vereinfachen, sondern auch das operativ-therapeutische Procedere beeinflussen.

Heute erhältliche PET-Systeme (Gammakamera-basierende und Standardgeräte) verfügen über ein deutlich höheres Auflösungsvermögen als der hier verwendete Kamerateyp. Sie dürften in der Diagnostik des Mammakarzinoms eine Steigerung der Sensitivität, aber auch der Spezifität ermöglichen. In nachfolgenden Studien mit solchen Systemen sollte daher geprüft werden, inwieweit Aussagen über die Dignität auch bei deutlich kleineren Läsionen möglich sind und welche Konsequenzen sich für das Staging ergeben.

## 7 Literatur

- Adam L E, Karp J S, Brix G: Investigation of scattered radiation in a whole-body Positron Emission Tomograph using monte carlo simulations., *Phys Med Biol* 44 (12): 2879-95, 1999
- Adam L, Zaers J, Ostertag H, Trojan H, Bellemann M E, Brix G: Performance evaluation of the whole-body PET scanner ECAT EXACT HR+ following the IEC standard., *IEEE Trans Nucl Sci* 44: 1172-1179, 1997
- Adler L P, Bakale, Shenk: Innovations in breast cancer imaging: PET for diagnosis and follow up. *Medscape Women's Health* 3(6), 1998
- Adler L P, Blair H F, Makley J T, Williams J J, Leisure G, Al-Kaisi N, Miraldi F: Noninvasive grading of musculoskeletal tumors using PET., *J Nucl Med* 32: 1508 – 1512, 1991
- Adler L P, Crowe J P, Al-Kaisi N K, Sunshine J L: Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with (F-18) 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET., *Radiology* 187: 743-750, 1993
- Adler L P, Faulhaber P F, Schnur K C, Al Kasi N L, Schenk R R: Axillary lymph node metastases. Screening with (F-18)2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET., *Radiology* 203 (2): 323-327, 1997
- Alexander W: ASCO and ACOG Update: Breast cancer screening and prevention., *Oncology Issues* 14 (4):13, 27-28, 1999
- Anger H: Gamma-ray and positron scintillation kamera., *Nucleonics* 21: 10-56, 1963
- Avril N, Bense S, Ziegler S, Dose J, Weber W, Lauenbacher C, Römer W, Jänicke F, Schwaiger M: Breast imaging with Fluorine-18-FDG PET: Quantitative Image Analysis., *J. Nucl Med* 38 (8) : 1186-91, 1997
- Avril N, Dose J, Jänicke F, Schwaiger M: Nuklearmedizinische Diagnostik (Kap. 3). In: Tiling R: Mammakarzinom, nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik., 137-157, Springer, Berlin, 1998
- Avril N, Dose J, Jänicke F, Ziegler S, Römer W, Weber W, Herz M, Nathrath W, Graeff H, Schwaiger M: Assesment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose., *J Natl Cancer Inst.*, 88 (17): 1204-1209, 1996 (b)
- Avril N, Dose J, Jänicke F, Bense S, Ziegler S, Lauenbacher C, Römer W, Pache H, Herz M, Allgayer B, Nathrath W, Graeff H, Schwaiger M: Metabolic characterization of breast tumors with Positron Emission Tomography using F-18 Fluorodeoxyglucose., *J Clin Oncol* 14 (6): 1848-1857, 1996 (a)
- Bähre M, Meller B, Lauer I, Luig H, Richter E: PET with a gammacamera coincidence system: phantom studies and first clinical results., *J Nucl Med* 39: 108 p, 1998
- Bähre M, Meller B, Lauer I, Richter E: PET mit Koinzidenzkameras – medizinische und ökonomische Effizienz. *J Nucl Med* 24: 217-220, 2001

- Bähre M: Optimierung von Gammakamera-Koinzidenzsystemen für die PET in der Onkologie (Kap. 9). In: Wieler H J: PET in der Onkologie.,97-102, Sternkopf, Darmstadt, 1999
- Bailey D L, Young H, Bloomfield P M, Meikle S, Glass D, Maers M J, Spinks T, Watson C, Luk P, Peters P, Jones T: Ecat Art – a continuously rotating PET camera: performance characteristics, initial clinical studies and installation considerations in a nuclear medicine department., *Eur J Nucl Med* 24: 6-15, 1997
- Bailey D L, Zito F, Gilardi M C, Savi A R, Fazio F, Jones T: Performance comparison of a state-of-art neuro SPET scanner and a dedicated neuro PET scanner., *Eur J Nucl Med* 21: 381-387, 1994
- Bass S S, Cox C E, Ku N N, Berman C, Reintgen D S: The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer., *J Am Coll Surg* 189 (2): 183-194, 1999
- Bassa P, Kim E, Inoue T, Wong F C L, Korkmaz M, Yang D, Wong W-H, Hicks K, Buzdar A U, Podoloff D: Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer., *J Nucl Med* 37: 931-938, 1996
- Bastert G, Costa S D: Therapie des Mammakarzinoms. In: Zeller W J, Hausen H: Onkologie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie, Entwicklungen. Ecomed, Landsberg, 1996
- Bastert G: Mammakarzinom (Kap. 9)., In: Schmidt-Mathisen, Bastert: Gynökologische Onkologie.,3. Aufl. 99-147, Schattauer, Stuttgart, New York, 1993
- Bauer M, Madjar H: Bildgebende Diagnostik der Mamma, Teil 1: Mammographie., *Gynäkologe* 33: 370-379, 2000 (a)
- Bauer M, Madjar H: Bildgebende Diagnostik der Mamma, Teil 2: Mammasonographie, Magnetresonanztomographie der Mamma., *Gynäkologe* 33: 450-459, 2000 (b)
- Bos R, v. d. Hoeven J J M, v. d. Wall E, v. d. Groep P, v. Diest P J, Comans E F I, Joshi U, Semenza G L, Hoekstra O S, Lammertsma A A, Malthoff C F M: Biologic correlates of [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by Positron Emission Tomography., *J Clin Oncol* 20: 379-387, 2002
- Brenner W, Ostertag H, Czech N, zum Felde U, Kampen W U, Klutmann S, Bohuslavizki K H, Luttgies J, Sprenger A, Henze E: Lymphoszintigraphie sowie prä- und intraoperative Sondenmessung zur Darstellung des Sentinel Lymph Node (SLN) beim Mammakarzinom., *Nuklearmedizin* 39 (3): 82-87, 2000
- Brix G, Henze M, Doll J, Lucht R, Zaers J, Trojan H, Knopp MV, Haberkorn U: Mammadiagnostik mit PET: Optimierung der Datenakquisition und -nachverarbeitung., *Nuklearmedizin* 39 (3): 62-66, 2000
- Brix G, Zaers J, Adam L-E, Bellmann M E, Ostertag H, Trojan H, Haberkorn U, Doll J, Oberdorfer F, Lorenz W: Performance evaluation of a whole-body PET scanner using the NEMA protocol., *J Nucl Med* 38: 1614-1623, 1997
- Brown R S, Wahl R L: Overexpression of Glut-1 glucose transporter in human breast cancer., *Cancer* 72: 2979-2985, 1993

- Cherry S R, Phelps M E: Positron Emission Tomography: Methods and instrumentation. Kurs für klinische Positronen-Emissions-Tomographie, 139-159, Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der technischen Universität München, München, 1997
- Crippa F, Agresti R, Seregini E, Greco M, et al.: Prospective evaluation of Fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer., *J Nucl Med* 39: 4-8, 1998
- DeGrado T R, Turkington T G, Williams J J, Stearns W, Hoffmann J M, Coleman R E: Performance characteristics of a whole body PET scanner., *J Nucl Med* 35: 1398-1406, 1994
- Dehdashti F, Motimer JE, Siegel BA, Griffeth L K, Bonasera T J, Fusselmann M J, Detert D D, Cutler P D, Katzenellenbogen J A, Welch M J: Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: comparison with FDG-PET and in vitro receptor assays., *J. Nucl. Med.* 36: 1766-1774, 1995
- Delaloye J F, Antonesca C, Besseghir N, Genton C Y, Bischof-Delaloye A, DeGrandi P: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: the Lausanne experience., *Rev Med Suisse Romande* 120 (6): 491-494, 2000
- Delbecke D, Vitola J V, Sandler M P, Aildsen R C, Powers T A, Wright J K Jr, Chapman W C, Pinson C W.: Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET., *J Nucl Med* 38: 1196-1201, 1997
- Dellbrück H, Gutschow K, Leonard A, Reinhard G, Schulz U, Winkler R: Mammakarzinom., In: Dellbrück H: Tumornachsorge. 3. Aufl. 362-380, Thieme, Stuttgart, New York, 1994
- DGN, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V, Nachrichten: Konsensus – Onko-PET, *Nuklearmedizin*: 45 -46, 1997
- Di Chiro G, Hatazawa J, Katz D, Rizzoli H V De Michele D J: Glucose utilisation of intracranial meningiomas as an index of tumor aggressivity and probability of recurrence: a PET study., *Radiology* 164: 521-526, 1987
- Diederichs C G: Positronenemissionstomographie (PET) (in der Metastasensuche des Mammakarzinoms). In: Tiling R: Mamakarzinom. Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik., 82-186, Springer, Berlin, 1998
- Dormeier A, Bähre M, Lauer I, Germer U, Meller B, Geipel A, Dietrich K: Die Positronen-Emissions-Tomographie in der Diagnostik von Mammatumoren., *J Nucl Med*, 41(6):1-5, 2000
- Dresel S, Schwenger K, Brinkbäumer K, Schmidt R, Hahn K: Stellenwert der Koinzidenz-Gammakamera-PET-Untersuchungen bei Kopf-Hals-Tumoren: funktionelle Bildgebung und Bildfusion., *Nuklearmediziner* 24 (4): 179-185, 2001
- Eidtmann H, Holweg M, Jonat W, Kiechle M, Lehmann-Willenrock E, Lüttges J, Maass H, Maass N, Pfisterer J, Schreer I, Wilke C M, Zimmermann J S: Triplediagnostische Abklärung suspekter Mammabefunde. In: Jonat W, Holweg M: Mammakarzinom – aktuelle Diagnostik und Therapie. 1. Aufl. 48-60 (Kap. 5), UNI-MED, Bremen, 2001



- Flier J S, Mueckler M M, Usher P, Lodish H F: Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes., *Science* 235: 1492-1495, 1987
- Fukunaga T, Enomoto K, Okazumi S, Isono K: Analysis of glucose metabolism in patients with esophageal cancer by FDG-PET: estimation of hexokinase activity in the tumor and prediction of prognosis. *Clinical PET in oncology., Proceedings 2<sup>nd</sup> Intl symposium on PET in oncology., Singapore, World scientific 87-90, 1993*
- Graham M M, Spence A M, Muzi M, Abbott G L: Deoxyglucose kinetics in a rat brain tumor., *J Cereb Blood flow metab* 9: 315-322, 1989
- Haberkorn U, Strauss L G, Dimitrakopoulou A, Seiffert E, Oberdorfer F, Ziegler S, Rreisser C, Doll J, Helus F, Van Kaick G: Fluorodeoxyglucose imaging of advanced head and neck cancer after chemotherapy., *J Nucl Med* 34: 12-17, 1993
- Haberkorn U, Strauss L G, Reissner C, Haag D, Dimitrakopoulou A, Ziegler S, Oberdorfer F, Rudat V, van Kaick: Glucose uptake, perfusion and cell proliferation in head and neck tumors: relation of positron emission tomography to flow cytometry., *J Nucl Med* 32: 1548-1555, 1991
- Hamberg L M, Hunter G J, Alpert N M, Choi N C, Babich J W, Fischman A J: The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification., *J Nucl Med* 35: 1308-1312, 1994
- Hämisch Y: Natriumjodid (NaI(Tl))-Detektorsysteme für die Ganzkörper-PET in der Onkologie (Kap. 8). In: Wieler H J: *PET in der Onkologie., 85-96, Sternkopf, Darmstadt, 1999*
- Hatanka M, Augl C, Gilden R V: Evidence for a functional change in the plasma membrane of murine sarcoma virus-infected mouse embryo cells. Transport and transport associated phosphorylation of <sup>14</sup>C-2-deoxy-glucose., *J Biol Chem* 245: 714-717, 1970
- Henderson I C, Harris J R, Kune D W, Hellmann S: Cancer of the breast. In: De Vita V T, Hellmann S, Rosenber S A: *Cancer, principles and practice of oncology., 925-926, Lippincott, Philadelphia, 1989*
- Herzog H: Bildrekonstruktion, Quantifizierung, SUV (Kap. 3). In: Wieler H J: *PET in der Onkologie., 19-31, Sternkopf, Darmstadt, 1999*
- Heywang-Köbrunner S-H, Altland H: MRT: Bildgebende Verfahren der Früherkennung, In: Schulz K-D, Albert U-S, Kreienberg R Fischer F: *Manual I zur Stufe-3-Leitlinien Konsensuskonferenz Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, 2. Aufl., 40-42, 2002; (Phillips-Universität, Pilgrimstein 3, 35037 Marburg; www.senologie.org.degeseno@mail.uni-marburg.de)*
- Hiraki Y, Rosen O M, Birnbaum M J: Growth factors rapidly induce expression of the glucose transporter gene., *J Biol Chem*; 263:13655-62,1988
- Holte S, Schmidlin P, Linden A, Rosenqvist G Eriksson L: Iterative image reconstruction for positron emission tomography: A study of convergence and quantification problems. *IEEE Trans Nucl Sci NS-37: 629-635, 1990*

Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Tahara T, Yoshikai T, Fukumura T, Jingu K, Masuda K: Assessment of response to cancer therapy using fluorine-18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography., *J Nucl Med* 32: 1655-1660, 1991

ICP, Institute for clinical PET: Axillary lymph node involvement in Breast cancer. A retrospective Study., Abstract from the 1994 ICP Meeting, Publication No. CE-Breast-94.001

Imran M B, Kubota K, Yamada S, Fukuda H, Yamada K, Fujiwara T, Itho M: Lesion to background ratio in nonattenuation corrected whole-body FDG PET images., *J Nucl Med* 39: 1219-1223, 1998

Isaacs C: lymphatic spread of breast cancer. In Harris J R, Lippmann M E, Morrow M, Hellmann S: Diseases of the breast. Lippincott-Raven, Philadelphia New York, 827-832, 1996

ISTO = Informationszentrum für Standards in der Onkologie: Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau, Eine nationale S-3-Leitlinie, Interdisziplinäre Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft e. V. Hanauer Landstrasse 194, 60314 Frankfurt/Main, ([www.senologie.com](http://www.senologie.com)), 23-24, 2003 (vorläufige Fassung)

Jaderborg J M, Harrison P B, Kiser J L, Maynard S L: The feasibility and accuracy of the sentinel lymph node biopsy for breast carcinoma., *Am Surg* 65 (8): 699-705, 1999

Jansson T, Westlin J E, Ahlstrom H, Lilja A, Langstrom B, Bergh J: Positron emission tomography study in patients with locally advanced and/or metastatic breast cancer: A method for early therapy evaluation?, *J Clin Oncol* 13 (6): 1470-1477, 1995

Jonat W: Gut- und bösartige Neubildungen der Mamma. In: Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schneider K-T, Weiss J: Gynäkologie und Geburtshilfe., 626-653, 2000

Kallinowski F, Schlenger K H, Kloes M, Stohrer M, Vaupel P: Tumor blood flow: The principle modulator of oxidative and glycolytic metabolism and of the metabolic milieu of human tumor xenografts in vivo., *Int. J Cancer* 44:266-272, 1989

Keßler M, Stäbler A: Radiologische Diagnostik (Kap. 2). In: Tiling R: Mamakarzinom. Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik., 23-75, Springer, Berlin, 1998

Keys J W Jr: SUV: Standard uptake or silly useless value?., *J Nucl Med* 36: 1836-1839, 1995

Kiefer H, Koelzer W: Auch bei Strahlung: Die Dosis macht's (Kap. 5)., In: Kiefer H, Koelzer W: Strahlen und Strahlenschutz., 2. Aufl. 100-113, Springer, Berlin, 1987 (a)

Kiefer H, Koelzer W: Risikoabschätzung: Eins zu einer Million (Kap. 6)., In: Kiefer H, Koelzer W: Strahlen und Strahlenschutz., 2. Aufl. 114-125, Springer, Berlin, 1987 (b)

- Kim R, Osaki A, Kojima J, Toge T: Significance of lymphoscintigraphic mapping with Tc-99m human serum albumin tin colloid in sentinel lymph node biopsy in breast cancer., *Int J Oncol* 19 (5): 991-996, 2001
- Koller M, Albert U-S, Bock K et al.: Diagnosekette: Klinischer Algorithmus Brustkrebsfrüherkennung., In: Schulz K-D, Albert U-S, Kreienberg R Fischer F: Manual II zur Stufe-3-Leitlinien Konsensuskonferenz Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, 2. Aufl. 18, 2002; (a), (Phillips-Universität, Pilgrimstein 3, 35037 Marburg; [www.senologie.org.degeseno@mailier.uni-marburg.de](http://www.senologie.org.degeseno@mailier.uni-marburg.de))
- Koller M, Biel P, Bock K, Engel J, Kaltenborn K-F, Sauerland S, Heywang-Köbrunner S, Richter G, Albert U-S: Stufe-3-Leitlinie mit allen Elementen einer systematischen Erstellung., In: Schulz K-D, Albert U-S, Kreienberg R Fischer F: Manual II zur Stufe-3-Leitlinien Konsensuskonferenz Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, 2. Aufl. 9-17, 2002; (b) (Phillips-Universität, Pilgrimstein 3, 35037 Marburg; [www.senologie.org.degeseno@mailier.uni-marburg.de](http://www.senologie.org.degeseno@mailier.uni-marburg.de))
- Krieger H, Petzold W: Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz, Band 1: Grundlagen., 3. Aufl., B. G. Teubner Stuttgart, 1992
- Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T: Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: High accumulation in macrophages and granulation tissue studied by microautoradiography., *J Nucl Med* 33: 1972-1980, 1992
- Kunze W-D, Bähre M, Richter E: PET with a Dual-Head Coincidence Camera: spatial resolution, scatter fraction and sensitivity., *J Nucl Med* 41: 1067-1074, 2000
- Kunze W-D: SPECT und PET mit einer koinzidenzfähigen Gammakamera – Ortsauflösung, Streuanteil und Empfindlichkeit., In: Voigtmann L, Geyer P: Medizinische Physik 1998, Deutsche Ges f Med Physik: 157-158, 1998
- Lai D T M, Fulham M, Stephen M S, Chu K-M, Salomon M, Thompson J F, Sheldon D M, Storey D W: The role of whole-body positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver., *Arch Surg* 131: 703-707, 1996
- Lange K, Carson R: EM reconstruction algorithms for emission and transmission tomography., *J Comp Assist Tomogr* 8: 306-316, 1984
- Langen K J, Braun U, Rota Kops E, Herzog H, Kuwert T, Nebeling B, Feinendegen L E: The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas., *J Nucl Med* 34: 355-359, 1993
- Lewis P, Salma A: Uptake of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose in sarcoidosis., *J Nucl Med* 35: 1647-49, 1994
- Lindholm P, Minn h, Leskinen-Kallio S, Bergmann J, Ruotsalainen U, Joensuu H: Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer – a PET study., *J Nucl Med* 34: 1-6, 1993
- Lowe V J, Duhaylongsod F G, Patz E F et al.: Pulmonary abnormalities and PET data analysis. A retrospective study., *Radiology* 202: 435-439, 1997
- Lowe V J, Hoffmann J M, DeLoong D M, Patz E F, Coleman R E: Semiquantitative and visual analysis of FDG PET images in pulmonary abnormalities., *J Nucl Med* 33: 1771-1776, 1994

- Luig H: Rekonstruktionsverfahren in der Gammaquanten-Tomographie/SPECT., Nuklearmedizin 2: 65-73, 1991
- Madjar H, Makowiec U, Mundinger A, Du-Bois A, Komoss F, Schillinger H: Einsatz der hochauflösenden Sonographie zur Brustkrebsvorsorge., Ultraschall-Med., 15 (1): 20-23, 1994
- Melcher C L, Schweitzer J S: A promising new scintillator: Cerium-doped lutetium oxyorthosilicate., Nucl Instr Meth Phys Res A 314: 212-214, 1992
- Meller B, Gerl J, Surowiec A, Makert U, Schelper L F, Kojouharov I, Ameil F, Richter E, Bähre M: High energy gamma probe for the intraoperative detection of PET tracers., J Nucl Med 43 (5) Supplement No. 1136: 281 p
- Minn H, Zasadny K R, Quint L E, Wahl R L: Lung cancer: Reproducibility of quantitative measurement for evaluating 2-F18-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake in PET., Radiology, 196: 167-173, 1995
- Mintun M A, Welch M J, Siegel B A, Mathias C J, Brodack J W, Mc-Guire, Katzenellenbogen J A: Breast cancer: PET imaging of oestrogen receptors., Radiology 169: 45-48, 1996
- Monakhov N K, Neistadt E L, Shavlovskil M M, Shvartsman A L, Neifakh S A: Physicochemical properties and isoenzyme composition of hexokinase from normal and malignant human tissues., J Natl cancer Inst 61: 27-34, 1978
- Moore M P, Kinne D W: Is a lymph node dissection necessary in the routine management of breast cancer? Yes. ,Adv Oncol 19: 245-250, 1998
- Newiger H, Oehr P, Ruhlmann J, Vollet B, Ziegler S: Physikalische Grundlagen (Kap. 1). In: Ruhlmann J, Oehr P, Biersack H-J, PET in der Onkologie., 3-20, Springer, Berlin, 1998
- Ogunbiyi O A, Flanagan F L, Dehdashti F, Siegel B A, Trask D D, Birnbaum E H, Fleshman J W, Read T E, Philpott G W, Kodner I J: Detection of recurrent and metastatic colorectal cancer: comparison of positron tomography and computed tomography., Ann Surg Onc 4: 613-620, 1997
- Patlak C S, Blasberg R G, Fenstermacher J D: Graphical evaluation of blood-to brain transfer constants from multiple-time uptake data., J Cereb Blood Metab 3: 1-7, 1983
- Pauwels E K J, Sturm E J C, v. d. Hiel, Draisma A, Stokkel M P M: FDG in der Onkologie. Teil 1: Glucosemetabolismus gesunder Zellen., Korrespondenz-adresse: Prof. Dr. E K J Pauwels, Medizinische Klinik Universität Leiden, Abteilung für Nuklearmedizin, Postfach 9600, 2300 RC Leiden, Niederlande
- Pelbs M E, Cherry S R: The changing design of positron imaging systems., Clinical Positron Imaging 1(1): 31-45, 1998
- Picker International GmbH: Gebrauchsanweisung ISA-PCD. Manualnummer GA N 1298.89, Picker International, Eselskamp, 1998
- Ramachadran G N, Lakshminaraynan A V: Three-dimensional reconstruction from radiographs and electron micrographs: Application of convolutions instead of Fourier transforms., Proc Nat Acad Sci 9:2236, 1971
- Rankowitz S, Robertson J S, Higinbotham W A, Niell A M: Positron scanner for locating brain tumors., IRE Cour RE 9: 49-56, 1962

- Reske S N, Bares R, Büll U, Guhlmann A, Moser E, Wannemacher M F: Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz., *J Nucl Med* 24: 42-52, 1996
- Reske S, Kotzerke J: Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, „Onko-PET III“, 21 July and 19 September 2000., *Eur J Nucl Med* 28: 1707-1723, 2001
- Rink T, Heuser T, Fritz H, Schroth H J, Weller E, Zippel H H.: Results of a standardized protocol for sentinel node imaging in breast cancer with Tc-99m labelled nanocolloidal albumin., *Nuklearmedizin* 40 (3): 80-85, 2001
- Robertson J S, Neil A M: Use of a digital computer in the development of a positron scanning procedure. *Proc 4<sup>th</sup> IBM Medical Symposium.*, 77-103, 1962
- Rodriguez M, Rehn S, Ahlstrom H, Sundstrom C, Glimelius B: Predicting malignancy grade with PET in non-Hodgkin's lymphoma., *J Nucl Med* 35: 1790-1796, 1995
- Römer W, Avril N, Schwaiger M: Einsatzmöglichkeiten der Positronen Emissions Tomographie beim Mammakarzinom., *Acta Med Austriaca* 24: 60-62, 1997 (Online)
- Rota Kops E; Krause B J: Partialvolumeneffekte und Korrekturmethode (Kap. 4). In: Wieler H J: *PET in der Onkologie.*, 35-45, Sternkopf, Darmstadt, 1999
- Sabel M S, Staren E D: Innovations in breast imaging: How ultrasound can enhance the detection of breast cancer., *Medscape Women's Health* 2 (7), 1997
- Sauer R: Strahlenbiologie (Kap. 3). In: Kauffmann G W, Moser E, Sauer R: *Radiologie.*, 2. Aufl. 31-57, Urban & Fischer, München, Jena, 2001 (a)
- Sauer R: Strahlenpathologie (Kap. 4). In: Kauffmann G W, Moser E, Sauer R: *Radiologie.*, 2. Aufl. 59-82, Urban & Fischer, München, Jena, 2001 (b)
- Scheidhauer K, Scharl A: Mammakarzinome (Kap. 27)., In: Wieler H J: *PET in der klinischen Onkologie.*, 347-349, Sternkopf, Darmstadt, 1999
- Schelper L F Richter E, Baehre M: Performance of Dual-Head Coincidence Cameras of the First and Recent Generation., *Eur J Nucl Med* 29, Supplement 1, 08102: 115, 2002
- Schelper L F, Bähre M, Richter E: PET mit einer Doppelkopf-Koinzidenzkamera: Untersuchungen zum Streu- und Störstrahlungsanteil unter simulierten klinischen Bedingungen., *Z Med Phys* 10: 247-256, 2000
- Schicha O, Schober H: Dosimetrie (Kap. 6). In: Schicha O, Schober H: *Nuklearmedizin - Basiswissen und Klinische Anwendung.*, 69-88, Schattauer Stuttgart New York, 2000
- Schirmeister H, Guhlmann A, Kotzerke J, Santjohanser C, Kühn T, Kreienberg R, Messer P, Nüsse K, Elsner K, Glatting G, Träger H, Neumaier B, Diederichs C, Reske S N: Early Detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and Positron Emission Tomography., *J Clin Oncol* 17 (8): 2381-2389, 1999
- Schönberger J, Ellis C: Stellenwert der Koinzidenz-Gammakamera-PET bei Tumoren des Thorax und Abdomens sowie Wertigkeit in der Vitalitätsdiagnostik des Herzens., *Nuklearmediziner* 24 (4): 169-174, 2001

- Schreer I: Qualitätsindikatoren der Bildgebung, In: Schulz K-D, Albert U-S, Kreienberg R Fischer F: Manual II zur Stufe-3-Leitlinien Konsensuskonferenz Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, 2. Aufl., 19-24, 2002; (Phillips-Universität, Pilgrimstein 3, 35037 Marburg; [www.senologie.org.degeseno@mailier.uni-marburg.de](http://www.senologie.org.degeseno@mailier.uni-marburg.de))
- Schulz K-D, Duda V, Schreer I, Heywang-Köbrunner S H: Möglichkeiten der Brustkrebsfrüherkennung., Gynäkologe 30: 631-636, 1997
- Schulz K-D, Kreienberg R: Qualitätssicherung für die operative Abklärung und Behandlung nicht tastbarer, nur mammographisch nachweisbarer Läsionen, In: Schulz K-D, Albert U-S, Kreienberg R Fischer F: Manual I zur Stufe-3-Leitlinien Konsensuskonferenz Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, 2. Aufl., 47, 2002; (Phillips-Universität, Pilgrimstein 3, 35037 Marburg; [www.senologie.org.degeseno@mailier.uni-marburg.de](http://www.senologie.org.degeseno@mailier.uni-marburg.de))
- Schulz-Wendtland R, Heywang-Köbrunner S-H: Stanz und Punktions-techniken:Qualitätssicherung, In: Schulz K-D, Albert U-S, Kreienberg R Fischer F: Manual I zur Stufe-3-Leitlinien Konsensuskonferenz Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, 2. Aufl., 43, 2002; (Phillips-Universität, Pilgrimstein 3, 35037 Marburg; [www.senologie.org.degeseno@mailier.uni-marburg.de](http://www.senologie.org.degeseno@mailier.uni-marburg.de))
- Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers H, Patlak C, Pettigrew C: The (c-14) deoxyglucose method of the measurement of local cerebral glucose utilisation: Theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. J Neurochem 28:897-916, 1977
- Sommer H: Klinische Aspekte (Kap. 1). In: Tiling R: Mamakarzinom. Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik., 1-18, Springer, Berlin, 1998
- Stauss L G, Conti P S: The applications of PET in clinical oncology., J Nucl Med, 623-48, 1991
- Strauss L G: "Pitt-Falls" bei der Interpretation von PET-Bildern (Kap. 29)., In: Wieler H J: PET in der Onkologie.,373-383, Sternkopf, Darmstadt, 1999
- Tahara T, Ichya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Miyake Y, Gunasekera R, Masuda K: High (<sup>18</sup> F)-fluorodeoxyglucose uptake in abdominal abscesses : A PET study. J Comput Assist Tomogr 13: 829 –831, 1989
- Teifke A, Kasper W, Wilhelm K: Bildgebende Verfahren der Mammadiagnostik (Kap.1)., In: Beck T, Knapstein P G, Kreienberg R: Das Mamakarzinom., 2-20, Enke, Stuttgart, 1994
- Thomson C J, Murthy K, Weinberg I, Mako F: Feasibility study for positron emission mammography., Med Phys 21 (4), 1994
- Tiling R: Bewertung (der Mammaszintigraphie), Nuklearmedizinische Diagnostik (Kap. 3). In: Tiling R: Mamakarzinom. Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik., 82-186, Springer, Berlin, 1998
- Townsend D, Wensveen M, Byars L, Geissbuhler A, Tochon-Danguy H J, Christin A, Defrise M, Bailey D L, Grootoonk S, Donath A, Nutt R: A rotating PET scanner using BGO block detectors: design, performance and applications., J Nucl Med 34: 1367-1376, 1993

- Utech C I, Young C S, Winter P F: Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry., *Eur J Nucl Med* 23 (12): 1588-1593; 1996
- Van Diest P J, Torrença H, Borgstein P J, Pijpers R, Bleichrodt R P, Rahusen F D, Meijer S: Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer., *Histopathology* 35 (1): 14-18, 1999
- Wahl R L, Henry C A, Ethier S P,: Serum glucose: Effects on tumor and normal tissue accumulation of 2-[F-18]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose FDG in rodents with mammary carcinoma., *Radiology* 183: 643-647, 1992
- Wahl R L, Zasadny K R, Hutchins G D, Helvie M, Cody R,: Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapie using positron emission tomography (PET): Initial evaluation., *J Clin Oncol* 11 (11): 2101-2111, 1993
- Wahl R L: Overview of the current status of PET in breast cancer imaging., *Q J Nucl Med* 42(1): 1-7, 1998
- Warburg O: On the origin of cancer cells., *Science* 123: 309-321, 1956
- Warburg O, Wind F, Neglers E: The metabolism of tumors., *Arnold Constable* 254-270, 1954
- Weber G, Bauerjee G, Morris H P: Comparative biochemistry of hepatomas, 1. Carbohydrate enzymes in Morris hepatoma 5123., *Cancer res.* 21 933-937, 1961
- Weber W A, Avril N, Schwaiger M: Relevance of Positron Emission Tomography (PET) in oncology., *Strahlenther Onkol* 175: 356 – 373; 1999
- Weber W A, Schwaiger M, Avril N: Quantitative assessment of tumor metabolism using FDG-PET imaging., *Medicine & Biology* 27: 683-687, 2000
- Weinberg I, Majewski S, Weisenberger A, Markowitz A, Aloj L, Majewski L, Danforth D, Mulshine J, Cowan K, Zujewski J A, Chow C, Jones E, Chang V, Berg W, Frank J: Preliminary results for positron emission mammography: Real-time functional breast imaging in a conventional mammography gantry., *Eur J Nucl Med* 23: 804-806, 1996
- Wienhard K, Dahlbom M, Eriksson L, Michel C, Bruckbauer T, Pietrzyk U, Heiss W-D: The ecat HR+ : Performance of a new high resolution scanner., *J Comput Assist Tomogr* 18: 110-118, 1994
- Willkomm P, Palmedo H, Bangard M, Ruhlmann J, Grünwald F, An R: Mammakarzinom (Kap.5). In: Ruhlmann J, Oehr P, Biersack H-J: PET in der Onkologie., 106-116, Springer, Berlin, 1998
- Xavier N L, Amaral B B, Cerski C T, Fuchs S C, Spiro B L, Oliveira O L, Menke C H, Biazus J V, Cavalheiro J A, Schwartzmann G: Sentinel lymph node identification and sampling in women with early breast cancer using <sup>99m</sup>Tc labelled dextran 500 and patient blue V dye., *Nucl Med Commun* 22 (19): 1109-1117, 2001
- Yamato T, Seino Y, Fukumoto H, Koh G, Yano H, Inagaki N, Yamada Y, Inoue K, Manabe T, Imura H: Overexpression of facilitative glucose transporter genes in human cancer., *Biochem Biophys Res Commun* 170: 223-230, 1990

Yutanki K, Tatsumi M, Shiba E, Kusuoka H, Nishimura T: Comparison of dual-head coincidence gamma camera FDG imaging with FDG PET in detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis., J. Nucl. Med. 40 (6):1003-1008, Jun. 1999

Zasadny K R, Wahl R L: Standardized Uptake Values for normal tissues at PET with 2-(Fluorine-18)-Fluoro-2-deoxy-D-glucose: Variations with body weight and a method for correction., Radiology 189: 847-850, 1993

Ziegler S: Grundlagen, Physik, Qualitätskontrolle (Kap. 2). In: Wieler H J: PET in der Onkologie., 7-15, Sternkopf, Darmstadt, 1999

Zimny M, Kaiser H-J, Cremerius U, Sabri O, Schreckenberger M, Reinartz P, Büll U: F-18-FDG-Positronene-Emissions-Tomographie bei onkologischen Patienten: Doppelkopf-Koinzidenzkamera versus Vollring-PET., Nuklearmedizin 38: 108-114, 1999

Zimny M: Stellenwert der PET mit Koinzidenz-Gammakameras bei Kopf-Hals-Tumoren: Vergleich mit Computertomographie und dedizierter PET., Nuklearmedizin 24 (4): 175-178, 2001



## **Anhang**

### Tabellen A1 — A3

In der Tabelle A1 werden die Untersuchungsergebnisse der Patientinnen dieser Studie dargestellt. Auf diese Tabelle beziehen sich die Querverweise auf Patientinnen im Text. In Ergänzung zu Punkt 4. 4 werden in Tabelle A2 die Zahl der Karzinompatientinnen und ihrer Erkrankungsstadien sowie in Tabelle A4 die Zahl der bei diesen Patientinnen durchgeführten Staginguntersuchungen dargestellt.





**Legende zur Tabelle A1**

**A** = Untersuchungsabschnitte (visuell = visuelle Bildauswertung; ROI = semi-quantitative Auswertung; nur NM: PET zur Staging bzw. Rezidivsuche eingesetzt)

**B** = fortlaufende Nummerierung der Patientinnen (Pat.); **rot**: Pat. mit bilateralem Befund; **blau**: Zahl der Pat. in den einzelnen Untersuchungsabschnitten

**D** = Alter

**E** = Histologischer Befund

**F** = TNM-Stadium

**G** = Tumordurchmesser in mm

**H** = Palpationsbefund

**I** = Sonographischer Befund

**J** = Mammographischer Befund

**K** = Ergebnis der visuellen Befundung der PET

**L** = Tumo/non-Tumor-Ratio

**M** = Anmerkungen zu Klinik und Befunden

**N** = Anzahl der Mammae in der visuellen Auswertung

**O** = Anzahl der Mammae in der semiquantitativen Auswertung

**P** = Anzahl der Mammae in der Bewertung der unauffälligen Brust

**Q** = Ergebnisse der PET bei der Beurteilung der Lymphabflusswege (o. H. = bei zurückliegendem Ca keine aktuelle histologische Beurteilung der Axilla)

**R** = **Ergebnisse der PET bei der Metastasensuche**

**S** = Ergebnisse der PET bei der Beurteilung des Lokalbefundes bei Mammakarzinom in der Anamnese

**j (Spalten N/O/P)** = ja, in betreffender Auswertung inbegriffen

**n** = nein, nicht in betreffender Auswertung

**B (Spalte (Q/R))** = bei Pat. mit benigner Brustdrüsenerkrankung

**Spalten N/O/P/Q/R/S, blau** = Zahl der gewerteten PET-Befunde in den einzelnen Untergruppen

**Gelb** = Untersuchungsergebnis spricht nicht mit histologischem / klinischem Befund überein

**Grün** = Patientinnen mit bereits bekanntem Mammakarzinom

Zahl der Karzinompatientinnen	Stadium der Erkrankung
<b>47</b>	<b>Primäres Mammakarzinom</b>
<b>26</b> davon: -9 -4 -3 -10	<b>Rezidivpatientinnen</b> -Z. n. Ca; V. a. kontralaterales Ca -V. a. Lymphknotenrezidiv -V. a. Lokalrezidiv -Z. n. Ca; Verlaufskontrolle
<b>Summe : 73</b>	

**Tabelle A2:** Zahl der Karzinompatientinnen und ihrer Erkrankungsstadien

Zahl der Patientinnen	1. Beurteilung axillärer LAW (Z. n. Axillarevision)	2. Beurteilung der übrigen lokalen LAW	3. Beurteilung der Körperperipherie	4. Beurteilung des Lokalbefundes bei Z. n. Ca
<b>Gruppe pCa n = 47</b>	49	47	47	
<b>Gruppe Rez. n = 26</b>	13	26	26	28
<b>Summe: 73</b>	62	73	73	28

**Tabelle A3:** Zahl der mit der PET durchgeführten Staginguntersuchungen bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom (Gruppe pCa) bzw. Rezidiven oder Rezidivverdacht (Gruppe Rez.); unterschieden wurden: Spalte 1: Bewertung der axillären Lymphabflusswege (LAW), bei denen eine Axillarevision durchgeführt wurde; Spalte 2: Bewertung der übrigen lokalen LAW; Spalte 3: Bewertung der dargestellten Körperregionen hinsichtlich fernmetastasenverdächtiger Stoffwechselsteigerungen; Spalte 4: Suche nach Lokalrezidiven bei Patientinnen mit Mammakarzinom in der Anamnese

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. E. Richter, Klinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin, für die Überlassung des Arbeitsplatzes und des Materials zur Durchführung dieser Arbeit.

Des weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. M. Bähre, Klinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin, für die Anregung des Themas, seine stetige Bereitschaft zur konstruktiven Diskussion und die Betreuung dieser Arbeit.

Bei den Mitarbeitern der Abteilung Nuklearmedizin bedanke ich mich für die vielseitige Unterstützung, die ich erfahren habe. Insbesondere danke ich Frau Dr. rer. nat. B. Meller, Frau Dr. med. I. Lauer und Herrn Dr. hum. biol. L. Schelper für ihre wertvollen Anregungen und ihre Diskussionsbereitschaft.

Außerdem bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe für ihre Kollegialität und die Bereitstellung der Patientendaten.

Weiterhin möchte ich meiner Familie danken, deren Hilfe und Unterstützung mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglichten.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Anne Trübger, geborene Hopmann
geboren am	29. Januar 1975 in Münster
Familienstand	verheiratet mit dem Arzt Daniel Trübger
Kinder	Ronja, geboren am 3. August 2000 Erik, geboren am 25. April 2003
Konfession	römisch-katholisch
Staatsangehörigkeit	deutsch

### Schulische Ausbildung

1981-1985	Paul-Gerhardt-Grundschule, Münster-Hiltrup
1985-1994	Immanuel-Kant-Gymnasium, Münster-Hiltrup
1994	Abitur

### Universitäre Ausbildung

10/1994-12/2002	Medizinstudium an der Medizinischen Universität zu Lübeck
9/96	Physikum
4/98	1. Staatsexamen
3/2000	2. Staatsexamen

### Praktisches Jahr

4/2000-7/2000	Chirurgische Poliklinik und Ambulanz, Medizinische Universität zu Lübeck
10/2001-11/2002	Allgemeinchirurgie, Medizinische Universität zu Lübeck
11/2001-3/2002	Strahlentherapie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität zu Lübeck
3/2002-7/2002	Innere Medizin, Krankenhaus Süd, Lübeck
12/2002	3. Staatsexamen

A	B	D	E	F	G	K	J	I	H	L	M	N	O	P	Q	R	S	
		Alter	Histo	TNM	Tu	P	US	M	PET	ROI		vis.	ROI	kontr.	Lok-LK	Fern-M	Lok-R	
nur PET visuell benigne	1	47	Masto		2	-	-	+	-		PET zeigt Anreicherung i. Colon	j		j	B -	B -		
	2	42	Fibr.+Masto		9	-	+	+	-		palp., sono. u. mammogr. schwer beurteilb., Mastopathie	j	n	j	B -	B -		
	3	48	Adenom(li Ca)		re: 10	-	-	(+)	- (li)		V.a. bilat. Ca; Histo li +; PET + f multiple MET, Staging unauff.	j	n	n	B -	-		
	4	66	Masto		10	-	-	+	-			j	n	j	B -	B -		
	5	49	Masto re		11	-	+	+	(li),+re	-	Z.n. Ca li 2/00 (pT2 Nx Mx)	j	n	n	B -/o.H	B -	-	
	6	55	Fibroadenom		12	+	-	(-)	-		mammogr. u Sono V.a. Fibroadenom	j	n	j	B -	B -		
	7	50	Adenom re		16	-	-	(+)	-		Ca li 96+Abl;CervixCa 91,PET + f. Met;in Sono 3 Mo später!!	j	n	n	B -/o.H	+	-	
	8	50	Masto, li	(Mikrokalk)	17	-/-	+r/+l	+(re/li)	(-)		Z.n. Ca re '93, V.a. Rez. re u. Ca li	j	n	n	B -/o.H	-	-	
	9	67	Papillom		18	+	(-)	+	-		mammogr. V.a. Ca li Mammille, sono. eher zystisch	j	n	j	B -	B -		
	10	62	Masto		22	+li	+li	+li	-li			j	n	n	B -	-		
	11	51	Adenom re		23	-	-(re/li)	+ re - li	+l/(+)+r		mammogr. Mikrokalk bds,re Ca-verd.:MRT neg. f.re u li	j	n	j(+)	B -	B -		
	12	50	Masto		re: 28	-	-	+	-		unkl. RF re bei bek. Mastop., Z.n. PE bds.	j	n	j	B -	B -		
P =12												12	7					
nur PET visuell maligne	13	52	Ca li; LCIS	Tis N0 M0	3	-	+	-	+		Z.n. MammaCa re 12/94	j	n	n	-/o.H	-	(+)	
	14	55	l:DCIS	Tis N0 M0	l:3	-li	+	+	-li			j	n	n	-	-		
	15	55	DIC	T1 N0 M0	4	+	+	+	(+)		Z.n. MammaCa li (pT2 N1) 12/95	j	n	n	-/o.H	-	-	
	16	45	DCIS, Paget	Tis No M0	8	-	-	+	(+)			j	n	j	-	-		
	14	r:DIC	T1c N0 M0	re:11	-r	+r/+l	+re/+li	-re			V.a. bilaterales Ca	j	n	n	-	s.P.14		
	10	DIC	T1 N0 M0	re. 11	+	+	+re	+re			mammogr. auch V.a. Ca li Mammille, Ca nur re!	j	n	n	-	s.P.10		
	17	75	LIC	T1c N0 M0	11 u. 1	-	+	+	-		bifokales Ca li	j	n	j	-	-		
	18	48	DIC	T1 N0 M0	12	+	+	+	-		V.a. Ca li	j	n	j	-	-		
	19	27	onkozyt.Ca	T1 N1 M0	12	+	+	-	+			j	n	j	+	-		
	3	DIC	T1 N0 M0	13	-	-	+	- (li)			V.a. bilat. Ca; Histo li +; PET + f multiple Met., Staging unauff.	j	n	n	-	s.P.3		
	20	72	DIC	T1c N0 M0	17	+	+	+	+			j	n	j	-	-		
	21	50	DIC	T1 Nx Mx	18	-	+	+	+		Z.n. Ca re 4/97, jetzt V.a. Ca li	j	n	n	+/-o.H	+	-	
22	36	DIC	T1 N0 cM0	20	+	+	+	++		mammogr. falsch + LK, PET richtig -	j	n	j	-(M+)	-			
23	57	DIC	T1c N0 M0	20	+	-	+	++			j	n	j	+	-			
24	52	DIC	T2 N0 M0	22	+	+	+	+		V.a.Ca li	j	n	j	-	-			
25	48	DIC	T2 N1 M0	22	-	+	+	++		Va Ca re bestätigt?? Nein: keine Histo re; PET + f. li u.re	j	n	j (r +)	+	-			
26	69	DIC	T2 N2 M1	25	+	+	+	+		PET pos f. Ca u. Metastasen	j	n	j	+	+			
27	45	DIC	T2 N1 M0	26	+	+	+	+		klin V.a. bizentr. Ca; in Histo u. in PET nicht bestätigt!	j	n	j	+	-			
28	54	DIC	T4 N0 M0	28	+	+	+	+		PET + f. Ca u. Met.	j	n	j	+	-			
29	59	DIC	T2 N1 M0	28	+	+	+	+			j	n	j	-	-			
30	73	DIC	T2 N2 M0	30	+	+	+	+		Z.n. Ca re '86+Ablatio, V.a. Ca li	j	n	n	+/-oH	-	-		
31	69	DIC	T2 N0 M0	30	+	+	+	+			j	n	j	-	-			
32	69	DIC	T2 N0 M0	33	+	+	+	+		Z. n. Ca li '82 m. Chemo + XRT	j	n	n	-/o.H	-	-		
33	52	anaplast. Ca	T3 N1 M0	80	+	(+)	+	+		Rez. 7/93;BET re, Sono : Herd n.abgrenzbar, Va MET i PET	j	n	n	+/-o.H	-	-		
34	52	DIC	T3 N1 M0	80	+	(+)	+	++		PET pos f. Ca u. LK-Met. li Ax	j	n	j	+	-			
P=24												25	15					
visuell + ROI benigne	35	46	Masto		15	+	-	-	-	1,25		j	j	j	B -	B -		
	36	42	Masto		15	+	-	-	(+)	1,76	PET: leichte Mehrbel. DD. Entzündung	j	j	j	B -	B -		
	37	47	Masto	(Mikrokalk)	20	(+)	+	+	-	1,05	Z.n. RektumCa 3/97 palp. V. a. Zyste	j	j	j	B -	B -		
	38	46	Masto		20	+	+	+	(+)	1,28	Sono:Mikrokalk, PET:fragl. maligne, DD entzdl.re u li	j	j	j(+)	B -	B -		
	39	53	li Fibroaden.	(Mikrokalk)	20	+	+	(+)	(-)	1,02		j	j	n	B -	-		
	40	62	Masto		25	+	+	+	-	1,2	Sono: V.a. Met. li. Ax.	j	j	j	B -	B -		
P=7												7	7	6				



	Alter	Histo	TNM	Tu	P	US	M	PET	ROI		vis.	ROI	kontr.	Lok-LK	Fern-M	Lok-R	
	42	57	DIC	T1 N0 M0	15	+	+	+	+	1,38		j	j	j	-	-	
	43	44	DIC	T1 N1 M0	15	+	+	+	+	1,2		j	j	j	+	-	
visuell + ROI maligne	39		re DIC	T1c N1 M0	15	+	+	+	++	1,78		j	j	n	-	s. P.39	
	44	58	DIC	T1 N0 M0	15	-	+	+	(-)	1,65		j	j	j	-	-	
	45	48	DIC	T1 N0 M0	15	+	+	+	+	1,56		j	j	j	-	-	
	46	60	DIC	T1c N0 M0	15	-	+	+	+	2,08		j	j	j	-	-	
	47	74	DIC	T1 N1 Mx	15	+	+	+	+	1,87		j	j	j	+	(Szinti -)	
	48	78	DIC	T1 N1 M0	15	+	+	(+)	+	1,73		j	j	j	-	-	
	49	51	DIC	T1 N1 M0	16	+	+	+	-	1,86		j	j	j	-	-	
	50	58	DIC	T1 N0 M0	17	-	+	+	-	1,6		j	j	j	-	-	
	51	59	DIC	T1 N0 M0	17	+	+	+	+	4,02		j	j	j	-	-	
	52	47	DIC	T1 N0 M0	18	+	+	+	+	2,33		j	j	j	-	-	
	53	47	DIC	T1c N0 M0	18	+	+	+	(-)	2,41		j	j	j	-	-	
	54	56	DIC	T1 N0 M0	20	+	+	+	+	8,5		j	j	j	-	-	
	55	79	DIC	T2 N1 M0	22	+	+	+	+	1,2		j	j	j	+	-	
	56	58	DIC	T4 N2 Mx	22	+	+	+	+	3,31		j	j	j	+	-	
	57	50	DIC	T2 N0 M0	25	+	+	+	+	1,58		j	j	j	-	-	
	58	68	DIC	T2 N0 M0	26	+	+	+	+	5,42		j	j	j	(+)	-	
	59	62	DIC	T2 N0 M0	27	+	+	+	+	11,5		j	j	j	-	-	
	60	73	DIC	T2 N0 M0	27	+	+	-	+	17,06		j	j	j	(+)	-	
	61	50	DIC	T2 N1 M0	30	+	+	+	++	2,28		j	j	j	-	-	
	62	44	DIC	T2 Nx M1	30	+	+	+	+	2,64		j	j	j	+	+	
	63	68	DIC	T2 N0 M0	30	+	+	+	+	1,38		j	j	j	-	-	
	64	46	DIC	T2 N1 Mx	34	+	+	+	+	5,37		j	j	j	-	-	
	65	45	DIC	T2 N1 M0	45	+	+	+	(+)	1,08		j	j	j	-	-	
	66	63	DIC	T3 N1 M0	46	+	+	-	+	13,99		j	j	j	-	-	
	67	57	DIC	li T2 N0 M0	50	-	+	+	++	2,5		j	j	n	-	-	
	67		DIC	re pT2 N1	50	+	+	+	++	14,45		j	j	n	-	s.o.	
	68	60	DICexulceriert	T4b N1 M0	70	+	+	+	+	11,58		j	j	j	+	(Szinti-)	
	69	35	DICmultizent.	T3 N1 M0	80	+	+	+	+	2,85		j	j	j	+	(Szinti-)	
	<b>P=29</b>																
	70	76	Z.n. DIC	T3	40	+	+	+	++ (LK)			n	n	j	+	-	
	71	57	Z.n. DIC		6				- (LK)			n	n	j	-	-	
Ca-unverd. Brust	72	56	?	LCIS 2001!!		(+)	+	re/li	(+)re/li	+	f. li!		n	n	j (+!)	Befunderhebung	unvoll.
	73	49	Z.n. DIC	T2NM0					- (VK)			n	n	j	-o.H	-	
	74	59	Z.n. Cis		15	-	-	+	- (LR)			n	n	j	-	-	
	75	45	?	V.a. Mastop.		-	-	-	-			n	n	j	Befunderhebung	unvoll.	
	76	64	Z.n. DIC	Va.LK-Rez.					- (LK)			n	n	j	-	-	
	77	48	?	V.a. Ca		-	-	+	(-)			n	n	j	Befunderhebung	unvoll.	
	78	55	Z. n. DIC	Lk-Rez		+			- (LK)			n	n	j	-	-	
	79	57	Z.n. DIC		10				- (LR)			n	n	j	-	-	
	80	54	?	unklarer LK		-	-	-	-			n	n	j	(bds)	Befunderhebung	unvoll.
	81	46	DIC-Rez						+	(VK)		n	n	j	+o.H	-	
	82	50	?			-	-	(+)	-			n	n	j (re)	Befunderhebung	unvoll.	
	83	76	Z.n. DIC	V.a. Lok-rez		+			- (LR)			n	n	j	-	-	(-)
84(+1)	84	63	Z.n. DIC	V.a. Met					+	(VK)		n	n	j	-o.H	+	-
	<b>P=15</b>																
													16				
													74	37	71		
nur NM	85	63	DIC-Rez.	multiple Rez.					Restage			n	n	n	+l o.H	+	-l
	86	50	DIC-Rez	multiple Rez.					VK			n	n	n	+r/ +l o.H	+	+r/+l
	87	62	DIC-Rez	multiple Rez.					Restage			n	n	n	-l o.H	+	-l
	88	77	DIC-Rez	kontralat. Rez					Restage			n	n	n	-r o.H	-	-r
	89	58	DIC-Rez						VK			n	n	n	-r/ -l o.H	-	-r/ -l
	90	37	DIC-Rez	multiple Rez.					Restage			n	n	n	-r(99+)o.H	-(99+)	-r
	91	61	DIC-Rez						VK			n	n	n	-r o.H	+	-r
															96	86	28

