

Institut für Röntgendiagnostik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

(Univ.-Prof. Dr. med. E. J. Rummeny)

**Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von dynamischer MR-Mammographie und Positronen-Emissions-Tomographie bei Patientinnen mit Verdacht auf Brustkrebs**

Alexandra Aria Traute Michel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Ass. Prof. Dr. Th. M. Link, Univ. of California/ San Francisco/ USA
2. Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Die Dissertation wurde am 18.12.2007 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.09.2008 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b> .....	1
Zielsetzungen dieser Doktorarbeit .....	2
<b>1 Grundlagen</b> .....	3
1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms.....	3
1.2 Histologie und Klassifikation des Mammakarzinoms .....	4
1.3 Diagnostik des Mammakarzinoms.....	9
1.4 Magnetresonanztomographie der Mamma .....	12
1.4.1 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT).....	12
1.4.2 Gadolinium-DTPA als Kontrastmittel .....	15
1.5 Positronen-Emissions-Tomographie der Mamma .....	16
1.5.1 Technische Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) .....	16
1.5.2 Drei-Kompartiment Modell für Fluor-18 Fluordeoxyglukose .....	17
<b>2 Material und Methoden</b> .....	19
2.1 Patienten .....	19
2.2 Magnetresonanztomographie der Mamma .....	19
2.2.1 Untersuchungstechnik.....	19
2.2.2 Untersuchungsablauf.....	21
2.2.3 Auswertung .....	21
2.3 Positronen-Emissions-Tomographie der Mamma .....	23
2.3.1 Untersuchungstechnik.....	23
2.3.2 Untersuchungsablauf.....	24
2.3.3 Auswertung .....	25
2.3.3.1 Visuelle Bildinterpretation von PET-Untersuchungen der Mamma	25
2.3.3.2 Quantitative Auswertung von PET-Untersuchungen der Mamma	26
2.4 Statistische Auswertungen.....	29
<b>3 Ergebnisse</b> .....	31
<b>4 Diskussion</b> .....	51
4.1 MRT.....	52
4.2 PET .....	54
4.3 MRT-PET im direkten Vergleich .....	56
4.4 Schlussfolgerung.....	60
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	61
<b>6 Literaturverzeichnis</b> .....	63
<b>7 Anhang</b> .....	73
<b>8 Danksagung</b> .....	74
<b>9 Lebenslauf</b> .....	75

## Abkürzungsverzeichnis

<b>a</b>	Klassifikation nach einer Autopsie
<b>bsa</b>	body surface area
<b>C-11</b>	Kohlenstoff-11
<b>CIS</b>	Carcinoma in situ
<b>CO<sub>2</sub></b>	Kohlenstoffdioxid
<b>DCIS</b>	duktales Carcinoma in situ
<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure
<b><sup>19</sup>F</b>	<sup>19</sup> Fluor
<b>F-18 FDG</b>	Fluor-18 Fluorodeoxyglukose
<b>FDG-6-PO<sub>4</sub></b>	Fluorodeoxyglukose-6-Phosphat
<b>FLASH</b>	Fast Field Echo
<b>FOV</b>	field of view
<b>FWHM</b>	full width at half maximum
<b>G-6-PO<sub>4</sub></b>	Glukose-6-Phosphat
<b>Gd-DTPA</b>	Gadopentetat-Dimeglumin
<b>glc</b>	Glukose
<b><sup>1</sup>H</b>	<sup>1</sup> Wasserstoff
<b>H<sub>2</sub>O</b>	Wasser
<b>K</b>	Tracerakkumulationsrate
<b>KM</b>	Kontrastmittel
<b>LCIS</b>	lobuläres Carcinoma in situ
<b>LK</b>	Lymphknoten
<b>M</b>	Fernmetastasen
<b>MR-Mammographie</b>	Magnetresonanz-Mammographie
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>N</b>	regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>n</b>	Anzahl
<b>N-13</b>	Stickstoff-13
<b><sup>23</sup>Na</b>	<sup>23</sup> Natrium
<b>O-15</b>	Sauerstoff-15
<b>p</b>	pathologisch
<b><sup>31</sup>P</b>	<sup>31</sup> Phosphor

<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomographie
<b>r</b>	Rezidivtumor
<b>ROI</b>	region of interest
<b>SPECT</b>	Single Proton Emission Tomography
<b>SPIR</b>	Spectral Pre Saturation Inversion Recovery
<b>SUV</b>	Standardized Uptake Values
<b>T</b>	Ausdehnung des Primärtumors
<b>T1</b>	T1-Relaxationszeit, Longitudinalzeit, Spin-Gitter-Zeit
<b>t<sub>1/2</sub></b>	Halbwertszeit
<b>T2</b>	T2-Relaxationszeit, Transversalzeit, Spin-Spin-Relaxationszeit
<b>TE</b>	Echozeit
<b>TR</b>	Repetitionszeit
<b>TSE</b>	Turbo-Spin-Echo-Sequenz
<b>y</b>	Klassifikation nach initialer multimodaler Therapie
<b>WHO</b>	World Health Organisation

### EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist eine der bedeutsamsten malignen Erkrankungen und gehört zu den häufigsten Todesursachen bei Frauen in den mittleren und höheren Altersgruppen. Um eine frühzeitige Entdeckung bzw. Diagnostik zu erreichen, müssen die diagnostischen, nichtinvasiven Untersuchungsverfahren verbessert werden, da meist nur bei einer rechtszeitigen Erkennung die Erkrankung heilbar ist. Diese Arbeit analysiert die diagnostische Wertigkeit neuerer Verfahren, der dynamischen MR-Mammographie sowie der Positronen-Emissions-Tomographie, bei Frauen mit Verdacht auf Brustkrebs.

Bei der MR-Mammographie handelt es sich um ein neueres, nichtinvasives Schnittbildverfahren, welches als Ergänzung zu den herkömmlichen Untersuchungsmethoden wie zum Beispiel Mammographie oder Sonographie eingesetzt wird. Mit der MR-Mammographie lassen sich 3-dimensionale Daten gewinnen. Ferner fällt keine Strahlenbelastung für den Patienten an und durch die Anwendung von Gadolinium-DTPA kann die Unterscheidung von benignen und malignen Veränderungen verbessert werden. Als Indikation zur MR-Mammographie gelten zur Zeit neben der Klärung widersprüchlicher mammographischer, sonographischer und klinischer Befunde die Unterscheidung von hypertrophen Narben und Lokalrezidiven, die Diagnostik bei Implantaten, das Monitoring bei neoadjuvanter Chemotherapie und die präoperative Suche zum Ausschluß multifokaler, multizentrischer oder bilateraler Herde. Weiterhin kann die MR-Mammographie zur Abklärung beim invasiv lobulären Karzinom und beim Screening von Hochrisikopatienten genutzt werden.

Vergleichend wird in dieser Arbeit die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) - ein nuklearmedizinisches Verfahren - untersucht. Die Untersuchung beruht darauf, dass dem Patienten radioaktiv markierte Zuckermoleküle (F-18 Fluorodeoxyglukose (FDG)) intravenös verabreicht werden und diese sich im Körper, besonders aber in tumorösen Geweben anreichern. Anschließend misst man die Konzentration des angereicherten FDG mittels eines PET-Scanners. Da sich sowohl in entzündlich verändertem als auch tumorösem Gewebe ein erhöhter Glukosestoffwechsel findet, kann eine Malignitätsbeurteilung schwierig sein. Bisher haben sich noch keine festen Richtlinien zum Einsatz der PET in der Diagnostik bei Mammatumoren etabliert. Neben der Anwendung der PET in wissenschaftlich kontrollierten Untersuchungen kann sie in selektiven Fällen bei unklarer konventioneller Mammadiagnostik sowie zur Beurteilung von Rezidiven hilfreich sein. Ein weiterer Anwendungsbereich in

Zukunft könnte ein effektiveres Staging zur individuellen Therapieplanung beim fortgeschrittenen Mammakarzinom sein, da sich in einem Untersuchungsverfahren sowohl der Primärtumor als auch Fernmetastasen erkennen lassen. Somit beeinflusst das Ergebnis der PET die Entscheidung zur Radiatio oder Chemotherapie bzw. die Art des operativen Eingriffs.

Um die diagnostische Wertigkeit der dynamischen MR-Mammographie und Positronen-Emissions-Tomographie besser einschätzen zu können und den Nutzen in der klinischen Anwendung zu bestimmen, wurden folgende Fragestellungen in dieser Arbeit untersucht.

### **Zielsetzungen dieser Doktorarbeit:**

Die Ziele dieser Arbeit waren es

- I. die Sensitivität und Spezifität der Magnetresonanztomographie bei Bildbefundung ohne klinische, mammographische bzw. sonographische Vorkenntnisse zu bewerten,
- II. die Sensitivität und Spezifität der Positronen-Emissions-Tomographie bei Bildbefundung ohne klinische, mammographische bzw. sonographische Vorkenntnisse zu bewerten,
- III. Magnetresonanztomographie und Positronen-Emissions- Tomographie bezüglich der Sensitivität und Spezifität miteinander zu vergleichen.

## **1 GRUNDLAGEN**

### **1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms**

Das Mammakarzinom ist eine maligne Neoplasie des Brustdrüsengewebes. Es ist nach wie vor die häufigste maligne Erkrankung der Frau in den industrialisierten Ländern und in der Altersgruppe zwischen 40 und 55 Jahren ist das Mammakarzinom sogar die häufigste Todesursache überhaupt (75, 49). Die Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs zu erkranken liegt in Deutschland für die weibliche Bevölkerung mittlerweile bei 7-9 %, das heißt jede 11. bis 14. Frau erkrankt an diesem bösartigen Tumor (62, 49, 12). Des Weiteren sind in der folgenden Tabelle einige epidemiologische Daten zusammengefasst.

**Tabelle 1: Epidemiologische Basiszahlen für das Mammakarzinom (60)**

Jährliche Neuerkrankungen an Brustkrebs in Deutschland (absolut) <sup>a</sup>	2000	47 517 ♀
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen <sup>a</sup>	2000	24,4 %
Rohe Inzidenz <sup>a</sup> bei 42 Mio. Frauen in Deutschland <sup>b</sup>	2000	112,9 je 100 000 ♀
Mittleres Erkrankungsalter <sup>c</sup>	1998-2000	63,9 Jahre
Mediane Überlebenszeit (tumorabhängiger Tod) für M0 <sup>c</sup>	ab 1994	7 Jahre
Mediane Überlebenszeit (tumorabhängiger Tod) für alle incl. M I	ab 1994	6,3 Jahre
Mittleres Sterbealter <sup>c</sup>	1998-2000	71,6 Jahre
Zehnjahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben) <sup>d</sup>	ab 1994	61 %
Zehnjahres-Überlebensrate (relatives Überleben) <sup>d</sup>	ab 1994	70 %
Sterbefälle an Brustkrebs in Deutschland <sup>b</sup>	2000	17 814 ♀
Rohe Mortalität in Deutschland (RKI) <sup>b</sup>	2000	42,3 je 100 000
Anteil an krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland <sup>b</sup>	2000	17,8 %

<sup>a</sup>Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (RKI) (2004). Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends. 4. überarbeitete, aktualisierte Auflage. Saarbrücken. Die Neuerkrankungsfälle sind für das Jahr 2000 geschätzt, die Sterbefälle betreffen ebenfalls das Jahr 2000. Im Unterschied zu früheren Schätzungen wird an der Stelle der Zahl erstmalig an Krebs erkrankter Personen nunmehr die Zahl aller neu aufgetretenen Erkrankungen angegeben. Diese geänderte Vorgehensweise ergibt bis zu 10% höhere Schätzwerte.

<sup>b</sup>Robert- Koch- Institut (RKI) (2005). Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie – Dachdokumentation Krebs.

URL:[http://www.rki.de/clin\\_011/nn\\_227110/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/krebs\\_node.html\\_nnn=true](http://www.rki.de/clin_011/nn_227110/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/krebs_node.html_nnn=true) 2005. Die rohe Inzidenz gibt die Anzahl von Neuerkrankungen an, die in einem Jahr pro 100 000 Frauen auftreten.

<sup>c</sup>Tumorregister München (TRM), Jahresberichte 1999 bis 2001/2002. Schubert-Fritschle G, Hölscher G, Schmidt M, Eckel R, Engel J, Tretter W, Hölzel D (2004) Jahresbericht 2001/2002 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München – Schwerpunkt: Larynx, Lunge, Niere. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York. Schmidt M, Eckel R, Engel J, Schubert-Fritschle G, Tretter W, Hölzel D (2001) Jahresbericht 2000 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München – Schwerpunkt: Ösophagus, Magen, Prostata. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York. Engel J, Schmidt M, Schubert-Fritschle G, Tretter W, Hölzel D (2000) Jahresbericht 1999 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München – Schwerpunkt: Gynäkologische Tumoren. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York. Inzidenzen (roh, Weltstandard, kumulativ) und Mortalität (roh, Weltstandard) sind gemittelte Werte der Jahrgangskohorten 1998–2000 im Einzugsgebiet München und angrenzenden Landkreisen. Auch das Erkrankungs- und Sterbealter bezieht sich auf den Mittelwert der Jahrgangskohorten 1998–2000 im Einzugsgebiet München und angrenzende Landkreise. Ansonsten wurden alle Patientinnen aus dem Einzugsgebiet München und angrenzende Landkreise mit einem Diagnosedatum nach 1993 berücksichtigt. Die Diskrepanz zwischen dem mittleren Sterbealter und der Summe aus mittlerem Erkrankungsalter und der medianen Überlebenszeit kann unterschiedliche Ursachen haben, unter anderem ungenaue Angaben zur Todesursache. Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (overall survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt. Das relative Überleben (relative survival) ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. (Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Die exakte Berechnung des tumorspezifischen Überlebens würde die systematische Erfassung von Metastasierungen und Progressionen voraussetzen. Das erwartete Überleben beschreibt den zeitlichen Verlauf des Überlebens einer zur Normalbevölkerung bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte.)

### 1.2 Histologie und Klassifikation des Mammakarzinoms

Nach der histologischen Klassifikation der WHO werden die Mammatumoren in duktales und lobuläres Karzinom und weiter nach ihrem Wachstumsverhalten in invasiv und nicht invasiv (in situ) eingeteilt.

Das duktales Karzinom ist mit 70-80% weitaus häufiger als das lobuläre mit einer Häufigkeit von 10-15% (102, 77). Seinen Ursprung nimmt das duktales Karzinom von den Brustdrüsenkanälen. Ist die Basalmembran intakt und liegt keine Stromainvasion vor, spricht man von einem duktalem Carcinoma in situ (102). Es ist davon auszugehen, dass es sich beim duktalem Carcinoma in situ um eine präkanzeröse Läsion handelt und es sich mit einem Risiko von 30-50% zu einem invasiven Karzinom weiterentwickelt (35).

Das lobuläre Karzinom geht von den Lappchenazini aus und tritt besonders häufig multifokal und bilateral auf. Es hat oft eine ungünstigere Prognose als das duktales Karzinom, da es aufgrund seines diffusen Wachstums später erkannt wird (43). Seltener sind Sonderformen

die medullären, muzinösen, tubulären, papillären, metaplastischen und adenoid-zystischen Mammakarzinome (6). In Tabelle 2 ist die derzeit gültige histologische Einteilung der Mammakarzinome zusammengefasst. Sie bezieht sich auf den histologischen Phänotyp des Tumors, pathogenetische Beziehungen werden nicht berücksichtigt (72).

**Tabelle 2: Modifizierte WHO-Klassifikation der nichtinvasiven und invasiven Mammakarzinome**

---

**Nicht-invasive Karzinome**

- intraduktales Karzinom (DCIS)
  - mit Paget-Erkrankung der Brustwarze
- lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)

**Invasive Karzinome**

- invasives duktales Karzinom
    - mit Paget-Erkrankung der Brustwarze
  - invasives duktales Karzinom mit prädominierender intraduktaler Komponente
  - invasives lobuläres Karzinom
  
  - muzinöses Karzinom
  - medulläres Karzinom
  - invasives papilläres Karzinom
  - tubuläres Karzinom
  - adenoid-zystisches Karzinom
  - sekretorisches (juveniles) Karzinom
  - apokrines Karzinom
  - Karzinom mit Metaplasie
  - Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen
  - zystisch-hypersekretorisches Karzinom
    - mit Invasion
  - Karzinom mit endokriner Differenzierung
  - glykogenreiches Karzinom
  - lipidreiches (lipidbildendes) Karzinom
  - invasives kribriiformes Karzinom
-

Für die Prognose und die folgende Therapie sind beim Mammakarzinom die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus und die Fernmetastasierung entscheidend, welche in der TNM-Klassifikation berücksichtigt werden. Zusätzlich liefern das histologische Grading und der Steroidhormonrezeptorstatus wichtige Informationen (60). Vor Therapiebeginn wird eine Einstufung des Tumors anhand der TNM-Klassifikation vorgenommen. Diese beruht auf der klinischen Untersuchung und bildgebenden Diagnostik und wird postoperativ durch die genauere pathologische Klassifikation (pTNM) ersetzt. Voraussetzung dafür sind makroskopisch tumorfreie Resektionsränder (92).

In der TNM-Klassifikation werden multiple Herde, die nach der Europäischen Kommission (28) dann vorliegen, wenn sie einen Mindestabstand von 40 mm haben, folgendermaßen klassifiziert. Der Tumor mit der höchsten pT-Kategorie, das heißt mit dem größten Durchmesser, wird bewertet und Multiplizität oder Zahl der Tumoren in Klammern angezeigt. Bei bilateralen simultanen Karzinomen wird jeder Tumor separat klassifiziert.

Bei der Bestimmung der Tumorgröße wird die Größe des invasiven Tumoranteils gemessen. Liegt zusätzlich ein intraduktales Wachstum vor, welches die Peripherie des invasiven Anteils um 1 mm überschreitet, wird dieses durch das Suffix „is“ angegeben und bei der Bestimmung der Gesamtgröße berücksichtigt.

Ipsilaterale axilläre und ipsilaterale Lymphknoten an der Arteria mammaria interna gelten bei der Erhebung des Lymphknotenstatus (pN) als regionale Lymphknoten. Alle anderen befallenen Lymphknoten wie zum Beispiel die supraklavikulären, zervikalen und kontralateralen sternalen werden als Fernmetastasen (pM) gewertet.

Des Weiteren wird die TNM- bzw. pTNM-Klassifikation durch die Präfixe „y“, „r“ und „a“ weiter spezifiziert. Für eine vorangegangene Chemotherapie wird „y“, für rezidivierende Tumoren „r“ und nach einer Autopsie „a“ als Präfix verwendet (60).

Die TNM-Klassifikation ist in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms**

---

**pT – Primärtumor**

pT X	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT O	kein Anhalt für Primärtumor
pT is	Carcinoma in situ: intraduktales Karzinom oder lobuläres Carcinoma in situ oder M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
pT 1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT 1mic	Mikroinvasion von 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT 1a	0,5 cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT 1b	mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung
pT 1c	mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
pT 2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT 3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT 4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
pT 4a	mit Ausdehnung auf die Brustwand
pT 4b	mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
pT 4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
pT 4d	entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

**pN – Regionäre Lymphknoten**

pNX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder früher entfernt)
pN0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
pN1a	nur Mikrometastasen (keine größer als 0,2 cm)
pN1b	Metastasen in Lymphknoten, zumindest eine größer als 0,2 cm
i	Metastasen in 1-3 Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm
ii	Metastasen in vier oder mehr Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm
iii	Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus (alle kleiner als 2 cm in größter Ausdehnung)
iv	Metastasen in Lymphknoten 2 cm oder mehr in größter Ausdehnung
pN 2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten untereinander oder an andere Strukturen fixiert
pN 3	Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna

**pM – Fernmetastasen**

pM X	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
pM 0	keine Fernmetastasen
pM 1	Fernmetastasen

Fakultativ ist eine Unterscheidung zwischen:

pM 1a	Metastasen nur in supraklavikulären Lymphknoten (ipsi- und/oder kontralateral)
pM 1b	andere Fernmetastasen

---

### 1.3 Diagnostik des Mammakarzinoms

Eine möglichst frühzeitige Diagnose beeinflusst entscheidend die Therapie und Prognose des Mammakarzinoms (49, 96). Sobald eine Metastasierung vorliegt, sinken die Heilungschancen deutlich (17). Sollte der Tumor allerdings in einem frühen Ausbreitungsstadium erkannt werden sind 4 von 5 Frauen potentiell heilbar (68).

Die Mehrzahl der Mammakarzinome werden durch knotige Veränderungen oder auffällige Verdichtungen entdeckt (83). Deshalb stellen die regelmässige Palpation durch die Patientinnen selbst sowie die Inspektion und Palpation durch den Arzt wichtige Routineuntersuchungen bei der Früherkennung dar. Besondere Aufmerksamkeit erfordern klinische Symptome wie ein langsam wachsender, schmerzloser Knoten, fehlende Verschieblichkeit des Knotens, Hauteinziehungen, Mamillenretraktion, Mamillensekretion, eine veränderte Brustkontur, ein lokales Ödem sowie eine Orangenhaut (Peau d'orange) als Folge eines Lymphödems (26). Um benigne Veränderungen von malignen zu unterscheiden, ist jedoch eine weitere Diagnostik erforderlich.

Das wichtigste bildgebende Verfahren in der Primärdiagnostik des Mammakarzinoms ist die Mammographie (48, 18). Maligne Veränderungen können hier in Form von Verdichtungen, unscharf begrenzter Randkontur des Herdes und sternförmigen Verkalkungen auftreten (81, 82). Bei der Untersuchung der Mamma werden Standardaufnahmen in 2 Ebenen, cranio-caudal (cc) und schräg (medio-lateral-oblique= mlo) in Weichstrahltechnik und mit speziellen Rasterfolien, die zu einer Verbesserung der Bildqualität und Reduktion der Strahlenbelastung beitragen, angefertigt. Eine strahlenbedingte Erhöhung des Krebsrisikos ist nicht zu erwarten, da die mittlere effektive Dosis etwa 0,5 mSv beträgt und im Niedrigdosisbereich liegt (23, 47). Auch nicht palpable Tumoren mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern, die klinisch unentdeckt blieben, lassen sich mit der Mammographie diagnostizieren. Aus diesem Grund eignet sich diese Methode als Screeninguntersuchung, weil Mammakarzinome in einem früheren Entwicklungsstadium aufgespürt werden können (21, 54). Ein systematisches Screening mit Kontrollintervallen von 2 Jahren führt zu einer Reduktion der Mortalität um 30% bis 50% bei Frauen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren (10). Trotzdem muß berücksichtigt werden, dass bei der Mammographie bei optimierter Technik und erfahrener Untersucher die Sensitivität nur bei etwa 80-90% liegt (14). Hinzu kommt, dass der prozentuale Anteil tatsächlich maligner Läsionen unter allen mammographisch suspekten

Befunden bei nur 30 % liegt (55). Deshalb sind zur Abklärung in der Regel weitere diagnostische Schritte einzuleiten.

Neben Klinik und Mammographie wird die Sonographie als wichtigstes additives Verfahren zur weiteren Abklärung palpabler oder mammographisch unklarer Läsionen angewendet (61, 87). Haupteinsatzgebiet ist die Unterscheidung von soliden und zystischen Prozessen. Die Differenzierung anhand der klassischen Zystenkriterien, wie Echofreiheit, Rückwandecho, dorsale Schallverstärkung, laterales Schattenzeichen, glatte, scharfe Begrenzung sowie Fehlen einer soliden Kapsel ist normalerweise kein Problem. Bei soliden Tumoren jedoch ist die Differentialdiagnose schwieriger. Die meisten Karzinome weisen als Malignitätskriterien eine irreguläre Form, eine unscharfe oder unregelmäßige Begrenzung auf und erscheinen oft echoarm. Kleine, nicht palpable Karzinome unter 1 cm sowie Präkanzerosen werden häufig nicht erkannt. Ungeeignet ist die Sonographie auch bei duktalem In-situ-Karzinomen und dem Nachweis von Mikrokalk (25). Da die Untersuchung beliebig oft, auch in kurzen Abständen, wiederholt werden kann, ist sie besonders gut geeignet für engmaschige Kontrollen bei gutartigen Veränderungen der Brust, für die Diagnostik bei Schwangeren bzw. stillenden Frauen und bei entzündlichen Prozessen (9). Weitere wichtige Einsatzgebiete sind die ultraschallgestützte Feinnadelpunktion bzw. Stanzbiopsie und die Primärdiagnostik bei jungen Frauen unter 35 Jahren (8). Bei allen sonographischen Untersuchungen ist zu beachten, dass die Erfahrung des Untersuchers eine entscheidende Einflussgröße darstellt.

Zur Darstellung intraduktalem Prozesse stehen Verfahren wie die Duktussonographie und die Galaktographie zur Verfügung.

Die minimal invasiven Maßnahmen wie Feinnadelpunktion oder Stanzbiopsie dienen der histologischen Klärung besonders bei mammographisch oder sonographisch suspekten Läsionen, wobei durch stereotaktisches oder ultraschallgesteuertes Vorgehen die Fehlerquote falsch-negativer Befunde verringert werden kann. Bei diesen Verfahren liegt die Trefferquote bei 95 % bis 99 % (29, 90). Die Anzahl der invasiven Eingriffe ist aufgrund geringer Sensitivität und Spezifität der Mammographie und der Sonographie sehr hoch (2). Um die Anzahl dieser Eingriffe aufgrund von falsch-positiven Befunden reduzieren zu können werden weitere nicht-invasive Untersuchungstechniken benötigt (97). Hierzu wird der Einsatz der Magnetresonanztomographie und der Positronen-Emissions-Tomographie erprobt.

In der Mammadiagnostik wird zunehmend die Magnetresonanztomographie eingesetzt. Bei der Magnetresonanztomographie handelt es sich um ein Schnittbildverfahren, welches dreidimensionale Daten des untersuchten Gewebes liefert. Durch Verwendung des

paramagnetischen Kontrastmittels Gadolinium-DTPA ist es möglich maligne und benigne Veränderungen der Brust aufzuspüren und voneinander abzugrenzen. Eine erhöhte Kontrastmittelanreicherung und die daraus resultierende Signalintensitätssteigerung ergeben sich durch eine stärkere Vaskularisation des betroffenen Gewebes. Dieser Effekt beruht auf der größeren Anzahl der Gefäße - Kapillardichte -, größerer Gefäßkaliber und einer vermehrten Kapillarpermeabilität (9). Da dies besonders auf die Morphologie der malignen Tumoren zutrifft, lassen diese sich besonders gut in der MRT abbilden (33, 34, 19, 20). Bei einigen gut durchbluteten benignen Prozessen, wie zum Beispiel der proliferierenden Mastopathie, bei Fibroadenomen mit Epithelhyperplasie und entzündlichen Veränderungen ist die Differentialdiagnose zwischen maligne und benigne schwierig (71, 39, 32). Ebenso ergeben sich aufgrund einer geringen Vaskularisation Schwierigkeiten bei der Abgrenzung eines Carcinoma in situ von einem benignen Prozess (16). Weitere Malignitätskriterien basieren auf der Morphologie der Tumoren und sind denen der Röntgen-Mammographie analog (25). Der Vorteil der Untersuchung ist eine hohe Sensitivität und eine fehlende Strahlenexposition des Patienten (39, 36, 67, 51). Ein Nachteil jedoch ist eine hohe Schwankungsbreite bei der Spezifität von 50-92 % (51, 11). Als Indikation zur MR-Mammographie gelten zur Zeit neben der Klärung widersprüchlicher mammographischer, sonographischer und klinischer Befunde die Unterscheidung von hypertrophen Narben und Lokalrezidiven, die Diagnostik bei Implantaten, das Monitoring bei neoadjuvanter Chemotherapie und die präoperative Suche zum Ausschluß multifokaler, multizentrischer oder bilateraler Herde. Weiterhin kann die MR-Mammographie zur Abklärung beim invasiv lobulären Karzinom und beim Screening von Hochrisikopatienten genutzt werden (25, 84).

Ein weiteres Schnittbildverfahren zur Entdeckung von Mammatumoren ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Dies ist ein nuklearmedizinisches Verfahren, welches die nichtinvasive Messung physiologischer und biologischer Vorgänge in vivo ermöglicht. Durch ein ringförmig angeordnetes Detektorsystem im PET-Scanner werden radioaktiv markierte Tracermoleküle erfasst. Entsprechende Substrate hierfür sind Biomoleküle wie Neurotransmitter, Rezeptorliganden oder Zuckermoleküle die mit Positronenstrahlern wie Kohlenstoff (C-11), Sauerstoff (O-15), Stickstoff (N-13) oder Fluor (F-18) markiert werden. Diese Nuklide besitzen für die radioaktive Markierung eine günstige, kurze Halbwertszeit, wodurch aber zu ihrer Herstellung ein Zyklotron in der Nähe des PET-Scanners benötigt wird. Beim Kernzerfall werden Positronen frei, die sich mit einem Elektron der näheren Umgebung verbinden. Bei diesem Vorgang, der Annihilation genannt wird, entstehen Gammaquanten mit einer Energie von 511 keV, die von den Detektoren gemessen werden. Bei der

Mammadiagnostik wird gewöhnlich F-18 Fluorodeoxyglukose (FDG), die durch Substitution von Fluor-18 an eine Hydroxylgruppe des Glukosemoleküls hergestellt wird, als Tracer eingesetzt (27). Die Glukose eignet sich besonders gut zum Aufspüren von Tumoren, da sich in malignen Geweben ein erhöhter Glukosestoffwechsel finden lässt (99, 98). Außerdem sind in diesen Geweben die DNA-Synthese und der Umsatz von Aminosäuren gesteigert (100, 101). Das Glukoseanalogon F-18 FDG wird über einen aktiven Transport in die Zelle eingeschleust und dort von einer zytoplasmatischen Hexokinase phosphoryliert. Im Gegensatz zu normalen Zuckermolekülen kann es in der Zelle nicht weiter verstoffwechselt werden und ebensowenig kann es in der phosphorylierten Form die Zellmembran passieren. Das so aufgenommene und in der Zelle gefangene F-18 FDG ist ein Maß für den Glukosestoffwechsel (27). In klinischen Studien wurde eine erhöhte Akkumulation von FDG in Brustkrebszellen nachgewiesen (95, 31). Die Sensitivität der FDG-PET wird von unterschiedlichen Autoren zwischen 63 und 100 % bei einer Spezifität von 74 bis 100 % für die Entdeckung von Brustkrebs beschrieben (1, 4, 3, 5, 22, 24, 46, 53, 65, 66, 69, 73, 74, 76, 91, 103, 97). Bisher haben sich noch keine festen Richtlinien zum Einsatz der PET in der Diagnostik bei Mammatumoren etabliert. Neben der Anwendung der PET in wissenschaftlich kontrollierten Untersuchungen kann sie in selektiven Fällen bei unklarer konventioneller Mammadiagnostik sowie zur Beurteilung von Rezidiven hilfreich sein. Ein weiterer Anwendungsbereich in Zukunft könnte ein effektiveres Staging zur individuellen Therapieplanung beim fortgeschrittenen Mammakarzinom sein, da sich in einem Untersuchungsverfahren sowohl der Primärtumor als auch Fernmetastasen erkennen lassen. Somit beeinflusst das Ergebnis der PET die Entscheidung zur Radiatio oder Chemotherapie bzw. die Art des operativen Eingriffs.

### **1.4 Magnetresonanztomographie der Mamma**

#### **1.4.1 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)**

Grundlage der Magnetresonanz- oder Kernspintomographie ist das Messen von Signalen, die von in Kernspin-Resonanz gebrachten Atomen ausgehen. Diese Atome besitzen eine ungerade Nukleonenzahl, insbesondere eine ungerade Protonenzahl und somit einen Eigendrehimpuls dessen magnetisches Moment gemessen werden kann. Im Körper lassen

sich die Kerne der Isotope  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{23}\text{Na}$  und  $^{19}\text{F}$  finden. Von besonderer Bedeutung sind in der MRT-Bildgebung die Wasserstoffprotonen, da sie das größte magnetische Kernmoment, somit die höchste Sensitivität in der MRT besitzen und in lebender Materie am häufigsten vorkommen.

In einem von außen angelegten Magnetfeld richten sich die Achsen der Kernspins parallel oder antiparallel aus, wobei der energetisch günstigere parallele Zustand geringfügig bevorzugt wird.

Durch Einstrahlen eines Hochfrequenz-Impulses mit einer geeigneten Frequenz, der Larmor- oder Präzessionsfrequenz, werden die Protonen aus diesem Gleichgewichtszustand heraus angeregt und in Resonanz (Mitschwingen) versetzt. Dabei geraten einige parallel ausgerichtete Protonen in den energiereicheren antiparallelen Zustand. Die Anregungsfrequenz steigt proportional mit der Magnetfeldstärke des äußeren Magnetfeldes und ist für Wasserstoff spezifisch. Sie beträgt für das Wasserstoffproton bei einer Feldstärke von 0,5 Tesla 21,29 MHz. Durch Dauer und Stärke des Hochfrequenz-Impulses lässt sich die Stärke der Anregung beeinflussen.

Die durch Resonanz angeregten Protonen senden registrierbare Schwingungen in Form von Radiowellen aus, die von einer Empfangsspule empfangen und gemessen werden. Sie verlieren dabei ihre zuvor aufgenommene Energie und kehren in das alte Gleichgewicht zurück, was als Relaxation bezeichnet wird. Die Dauer der Rückkehr zeigt sich in den Relaxationszeiten T1 und T2. Die T1-Relaxationszeit wird auch Longitudinal- oder Spin-Gitter-Relaxationszeit genannt, da sie von der Bindung der Protonen in ihrer Gewebestruktur abhängt. Sie spiegelt die Dauer der Rückkehr der angeregten Spins in den Ausgangszustand wieder. Die T2-Relaxationszeit, auch transversale oder Spin-Spin-Relaxationszeit, beschreibt die Geschwindigkeit des Signalintensitätsverlustes aufgrund der gegenseitigen Beeinflussung der Moleküle untereinander.

Eine räumliche Zuordnung der Signale wird durch magnetische Gradientenfelder, die dem homogenen Grundmagnetfeld überlagert werden und in allen drei Raumachsen angeordnet sind, ermöglicht. Dabei wird die Frequenz und Phase des empfangenen Signals abhängig vom Ort kodiert und das Signal kann den einzelnen Bildpunkten zugeordnet werden. Mittels der Fourier-Analyse, einem mathematischen Verfahren, wird die Ortsinformation dekodiert und in ein Bild umgewandelt.

Die Signalintensitäten hängen von den gewebespezifischen Parametern wie Protonendichte, T1- und T2-Relaxationszeit und den frei wählbaren Geräteparametern wie Echozeit (TE) und

Repetitionszeit (TR) ab. Die Repetitionszeit ist der Zeitabstand zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungsimpulsen und die Echozeit der Zeitabstand zwischen dem anregenden Hochfrequenzimpuls bis zur Mitte der Auslese der Echos. Durch die Wahl der Sequenz von Anregungsimpulsen, bei der die Abfolge und die zeitliche Wiederholung der Hochfrequenz- und Gradientenimpulse bestimmt werden, lassen sich T1-, T2- oder protonendichtegewichtete Aufnahmen erstellen. Somit ergeben sich durch unterschiedlich gewählte Pulssequenzen unterschiedliche Bildkontraste von einem Gewebe.

Das MRT-Gerät besteht aus mehreren unterschiedlichen Komponenten:

- Magnet zur Erzeugung eines homogenen Magnetfeldes
- Gradientensystem zur Schichtsektion und Ortskodierung
- Hochfrequenz-Sender
- Hochfrequenz-Empfänger
- Rechner zur Steuerung der Impulssequenzen, Auswertung und Bildrekonstruktion

Der bedeutendste Bestandteil eines MRT-Gerätes ist sein Magnet. Entscheidend für eine hohe Bildqualität ist die Homogenität des erzeugten Magnetfeldes. Die Magnetsysteme, die zum Einsatz kommen, sind Permanentmagnete, Widerstandsmagnete und supraleitende Magnete. Permanent-, bzw. Widerstandsmagnete sind nur im Niederfeldsektor, das heißt bei Feldstärken bis zu 0,3 Tesla, einsetzbar. Bei Feldstärken oberhalb von 0,3 Tesla werden MRT-Geräte mit einem supraleitenden Magnet verwendet. Dieser wird mit flüssigem Helium und Stickstoff gekühlt. Dadurch muss der Magnet nur ein einziges Mal mit Strom aufgeladen werden, weil der Strom nahe dem absoluten Nullpunkt ohne Widerstand, das heißt ohne Verluste fließen kann. Das so erzeugte Magnetfeld ist sehr homogen und stabil. Die Homogenität lässt sich mit zunehmender Feldstärke steigern und verbessert das Signal-Rausch-Verhältnis und damit die Bildqualität. Dieser Effekt lässt sich nicht beliebig steigern, da es bei sehr hohen Feldstärken zu Artefakten kommt.

Bisher konnten bei der MRT-Untersuchung bei sachgerechter Anwendung keine negativen Auswirkungen auf den menschlichen Körper weder am Personal noch an Patienten beobachtet werden. Ausgeschlossen werden müssen nach wie vor Patienten mit Herzschrittmacher, postoperativen oder intrazerebralen Gefäßclips, größeren Metallimplantaten, sowie Patienten mit Anfallsleiden, um sie bei der Untersuchung nicht zu gefährden.

### 1.4.2 Gadolinium-DTPA als Kontrastmittel

Bei der Darstellung der Mamma mit der MRT ohne Kontrastmittel lassen sich benigne und maligne Gewebe aufgrund ähnlicher Eigenschaften von Relaxationszeit und Protonendichte schwer unterscheiden. Durch die Verwendung von Kontrastmitteln wird eine Differenzierung möglich. Verwendet wird bei der MR-Mammographie Gadolinium-DTPA, eine paramagnetische Substanz, die seit 1988 von der deutschen Gesundheitsbehörde zur klinischen Anwendung zugelassen ist.

Die paramagnetischen Substanzen besitzen aufgrund ungepaarter Elektronenpaare ein starkes magnetisches Moment und führen über Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen diesen Paaren und den Protonen zu einer Verkürzung vor allem der T1-Relaxationszeit. Die Signalzunahme aufgrund der Kontrastmittel-Gabe ist daher in T1-gewichteten Sequenzen besonders gut nachzuweisen.

Gadolinium gehört zu der Gruppe der Seltenen Erden und ist selbst hoch toxisch. Deshalb wird es mit dem Chelatbildner DTPA komplexiert und mit Methylglukamin versalzt. Dieser Komplex ist sehr stabil, zerfällt nicht im Körper und wird unverändert ausgeschieden. Nach intravenöser Injektion verteilt sich das Kontrastmittel schnell aufgrund seiner starken Hydrophilie im Intravasal- und Extrazellulärraum. Diesen Effekt macht man sich bei der Diagnostik der Mammatumoren zunutze, da maligne Gewebe meist gut vaskularisiert sind und eine erhöhte Gefäßpermeabilität aufweisen. Dementsprechend erkennt man größere Nekroseherde oder narbige Veränderungen an einer Kontrastmittelaussparung.

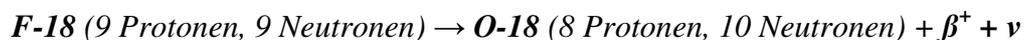
Die Ausscheidung erfolgt bei einer Plasmahalbwertszeit von 90 Minuten durch glomeruläre Filtration, bei Niereninsuffizienz langsamer über die Gallenwege.

Die Verträglichkeit des Gadolinium-DTPA als Kontrastmittel ist sehr gut und es treten weniger Nebenwirkungen als bei allen anderen röntgen-diagnostisch verwendeten ionischen und nichtionischen Kontrastmitteln auf.

## 1.5 Positronen-Emissions-Tomographie der Mamma

### 1.5.1 Technische Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Wie schon oben beschrieben handelt es sich bei der Positronen-Emissions-Tomographie um ein nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren. Zur Bilddarstellung nutzt der PET-Scanner multiple ringförmig angeordnete Szintillationskristalle, zum Beispiel Wismutgermanat ( $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ ; BGO) als Detektoren für eine dreidimensionale Datenaquisition. Dabei wird die Positronenemission quantitativ gemessen. Bei der Darstellung liegt die räumliche Auflösung bei 4-7 mm in der axialen Schicht bei einer zeitlichen Auflösung von einigen Sekunden pro Bild. Die physikalische Grundlage ist die Verwendung von Positronenstrahlern, wie zum Beispiel F-18, O-15, N-13 oder C-11. Da die Positronen nicht direkt messbar sind, wird die bei ihrem Zerfall freiwerdende Energie bestimmt. Beim radioaktiven Beta-Zerfall werden im Atomkern durch Umwandlung eines Protons in ein Neutron ein Positron ( $\beta^+$ ) und ein Neutrino ( $\nu$ ) emittiert und ein stabilerer Energiezustand erreicht.

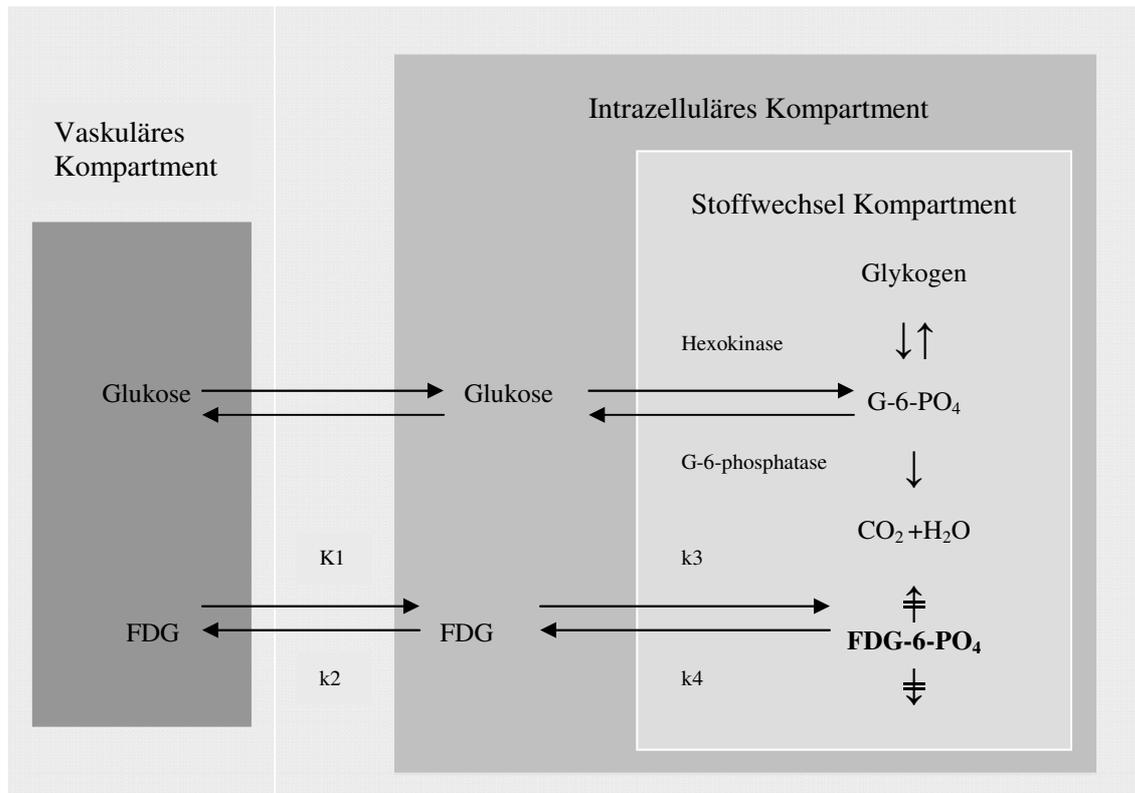


Während das Neutrino aufgrund seiner geringen Masse keine weiteren messbaren Wechselwirkungen in der Umgebung eingeht, wird das emittierte Positron durch Wechselwirkung zu den umgebenden Atomen sehr stark abgebremst und verbindet sich mit einem Elektron. Dieser Vorgang wird als Annihilation bezeichnet. Dabei wird die Energie der beiden Teilchen in Form von 2 Photonen, die in einem Winkel von  $180^\circ$  auseinander gehen, als elektromagnetische Strahlung mit einer Energie von 511 keV abgegeben. Wird bei der Messung im PET-Scanner ein Signal gleichzeitig, bzw. in einem Zeitintervall von 10 ns, an gegenüberliegenden Detektoren empfangen, wird dies als Koinzidenz bezeichnet und der Ort des Positronenzerfalls liegt auf der direkten Verbindungslinie und ist somit genau lokalisiert. Mithilfe mathematischer Verfahren lassen sich aus diesen Informationen, ähnlich wie bei den übrigen Schnittbildverfahren, transversale Schichten rekonstruieren und als Schnittbilder auf dem Monitor darstellen. Eine mechanische Kollimation ist im Gegensatz zur Bildgebung mit der Gamma-Kamera nicht notwendig, wodurch eine im Vergleich 10- bis 100-fach höhere Sensitivität als bei der SPECT erreicht wird.

### 1.5.2 Drei-Kompartiment Modell für Fluor-18 Fluordeoxyglukose

Sokoloff und Mitarbeiter entwickelten 1977 ein Deoxyglukose-Modell zur in-vivo Bestimmung des lokalen Glukoseverbrauchs von Hirngewebe (86). Sie verwendeten autoradiographische Methoden mit Kohlenstoff-14 markierter Deoxyglukose. Dieses Modell lässt sich auf die Positronen-Emissions-Tomographie übertragen und bei Markierung mit einem Positronenstrahler analog verwenden. Nach intravenöser Applikation verteilt sich Fluor-18 Fluordeoxyglukose rasch im Blut, welches als Kompartiment 1 bezeichnet wird. Da die Passage über die Kapillarmembran, verglichen mit der über die Zellmembran sehr viel langsamer abläuft, ist dies der zeitlich limitierende Faktor. Außerdem stehen dadurch das interstitielle und das freie Kompartiment fast immer im Gleichgewicht und können so zusammen als das Kompartiment 2 bezeichnet werden. Durch den trägen Transport von Fluordeoxyglukose über die Kapillarmembran bleibt die Konzentration im Plasma beinahe unverändert und deshalb wird die Aufnahme ins Gewebe kaum von der Durchblutung beeinflusst.  $k_1$  und  $k_2$  beschreiben die Transportrate von FDG aus dem vaskulären Kompartiment in das intrazelluläre und zurück. In der Zelle wird der erste Schritt der Glykolyse durch die nur im Zytoplasma vorkommende Hexokinase katalysiert (Transportrate  $k_3$ ) und das so entstandene FDG-6-phosphat wird als Kompartiment 3 bezeichnet. In Tumorzellen ist die Konzentration an Glukose-6-phosphatase so gering, dass es zu einer deutlich langsameren Dephosphorylierung kommt und somit die Transportrate  $k_4$  vernachlässigt werden kann. Da FDG-6-phosphat im Gegensatz zu Glukose-6-phosphat nicht weiter zu Glykogen synthetisiert wird, ebenso wenig im Pentosephosphatzyklus verstoffwechselt wird und aufgrund seiner negativen Ladung die Zelle nicht verlassen kann, akkumuliert es intrazellulär (metabolic trapping).

Abb. 1: Drei-Kompartiment Modell für F-18 Fluordeoxyglukose



nach Sokoloff et al. (1977), J Neurochem 29: 897-916

- 
- |    |  |
|----|--|
| K1 | Transportrate für F-18 FDG aus dem vaskulären in das intrazelluläre Kompartiment |
| k2 | Transportrate für F-18 FDG aus dem intrazellulären in das vaskuläre Kompartiment |
| k3 | Transportrate für die intrazelluläre Phosphorylierung von FDG zu FDG-6-phosphat  |
| k4 | Transportrate für die intrazelluläre Dephosphorylierung von FDG-6-phosphat       |
-

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Patienten

Über einen Beobachtungszeitraum von 6 Jahren von 1993 bis 1998 wurden an der Frauenklinik des Klinikum Rechts der Isar an einem selektionierten Krankengut von insgesamt 81 Patientinnen eine Kernspintomographie und eine Positronen-Emissions-Tomographie im Abstand von einem Tag bis 4 Wochen durchgeführt. Die Auswahl der Frauen wurde anhand eines unklaren Palpations- oder Mammographie-Befundes dessen operative Abklärung vorgesehen war gestellt.

Das Alter der Patientinnen lag zwischen 18 und 74 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 50 Jahren.

Bei den klinischen und bildgebenden Untersuchungen wurden 94 Läsionen entdeckt, die anschließend histologisch durch Stanze, brusterhaltende OP oder Ablatio abgeklärt wurden. Nach histologischer Beurteilung fanden sich 62 maligne Läsionen von denen 48 invasiv duktal und 14 invasiv lobulär waren und 30 benigne Läsionen, unter denen sich 18 Mastopathien, 7 Fibroadenome, 2 Fibrosen, 1 Adenom und 1 Nekrose befanden. Zwei duktale in situ Karzinome, die weder als maligne noch als benigne eingestuft werden können, wurden aus der Bewertung ausgeschlossen.

In die Auswertung nicht einbezogen wurden Patientinnen, die in einem Zeitraum der letzten 3 Monate eine Operation, Chemo- oder Strahlentherapie der Mamma erhielten, als auch schwangere und minderjährige Patientinnen.

### 2.2 Magnetresonanztomographie der Mamma

#### 2.2.1 Untersuchungstechnik

Die MR-Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla-Kernspintomographen der Firma Philips (Philips Gyroscan ACS- NT, Abb. 2) durchgeführt. Dabei wurde eine spezielle Oberflächenspule, die Mammadoppelspule, als Empfangsspule verwendet, um eine bessere

## MATERIAL UND METHODEN

---

Bildauflösung zu erzielen (57, 88). Es wurde ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll verwendet. Begonnen wurde die Untersuchung mit einer T2-gewichteten Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE) mit einer Repetitionszeit (TR) von 4000 ms, einer Echozeit (TE) von 150 ms und einem Flipwinkel von 90°. Darauf folgte eine dynamische T1-gewichtete Gradientenechosequenz, FLASH (Fast Field Echo) mit einer TR von 10 ms, einer TE von 4,6 ms und einem Flipwinkel von 30°, die nativ sowie ca. 80, 160, 240, 320, 400 Sekunden nach Bolusinjektion von 0,2 mMol/kg Körpergewicht Gd-DTPA (Magnevist, Schering, Berlin) erfolgte. Die Schichtdicke war abhängig von der Größe der Brust und betrug etwa 3 mm bei etwa 40 Schnittbildern. Aus der gewählten Aquisitionsmatrix von 228 x 256 ergab sich bei einem „field of view“ (FOV) von 350 mm eine Pixelgröße von 1,4 x 1,7 mm. Danach wurde eine Fett unterdrückende SPIR-Sequenz (Spectral Pre Saturation Inversion Recovery) mit einer TR von 650 ms, einer TE von 11 ms und einem Flipwinkel von 90° aquiriert.

**Abb. 2: 1,5 Tesla-Kernspintomograph der Firma Philips (Philips Gyroscan ACS- NT)**



### 2.2.2 Untersuchungsablauf

Vor jeder kernspintomographischen Untersuchung wurden die Patientinnen über den Ablauf der Untersuchung und eventuell mögliche Nebenwirkungen des Kontrastmittels aufgeklärt. Anschließend wurde, ergänzend zu den Angaben des jeweiligen Überweisers, eine Erhebung des klinischen Befundes durchgeführt und die Mammae wurden inspiziert und palpiert. Nachdem ein venöser Zugang zur Kontrastmittelapplikation gelegt wurde, wurden die Patientinnen in Bauchlage auf der Scannerliege gelagert, wobei die Mammae frei, ohne Kompression von außen, in eine in die Lagerungsmatte integrierte Schale, die von der Mammaspule umgeben war, hingen. Durch die Lagerung in Bauchlage konnten Atem- und Bewegungsartefakte so gering wie möglich gehalten werden. Anschließend wurde die MR-Mammographie nach dem oben beschriebenen Untersuchungsprotokoll, das heißt eine Turbo-Spin-Echo-Sequenz in T2-Wichtung, eine FLASH sowohl vor als auch nach Kontrastmittelgabe und eine SPIR-Sequenz, durchgeführt.

### 2.2.3 Auswertung

Bei der MRT-Analyse wurden von 2 Radiologen mittels Konsensusentscheidung und unter Verwendung eines standardisierten Auswertebogens Mammae und Lymphknoten beurteilt. Hierbei lagen keine Informationen über den klinischen Befund oder weitere Untersuchungsergebnisse vor.

Der Auswertebogen beinhaltete Daten zur Identifikation wie Untersuchungsdatum, Patientenummer, Geburtsdatum, Anzahl der Herde, verwendete Sequenzen und technische Qualität der Aufnahme.

Die in der MR-Mammographie entdeckten Läsionen wurden tabellarisch in 12 Kategorien näher beschrieben.

Zur Lokalisation der Läsion wurde dokumentiert, ob die rechte oder linke Mamma befallen war, in welchem Quadranten sich der Tumor befand, wo er in dem Quadranten lag und welche Größe er in allen 3 Dimensionen besaß.

Die Begrenzung der Läsion wurde als scharf, unscharf, nicht klar abgrenzbar oder mit Spiculae versehen in T1-gewichteter Aufnahme mit Kontrastmittel sowie in T2-gewichteter Aufnahme beschrieben.

Außerdem wurde in beiden Sequenzen die interne Struktur als inhomogen, homogen, bei T2 zusätzlich als nicht abgrenzbar beschrieben und bei T1 mit Kontrastmittel zusätzlich beurteilt, ob ein Rand- oder Septenenhancement vorlag.

Die Form der Läsion wurde als ovalär, lobuliert, duktal, spikulär oder diffus charakterisiert.

Bei der Beurteilung der Signalintensität wurde in T1-gewichteten Aufnahmen mit Kontrastmittel ein geringes, ein deutliches oder kein Enhancement (Kontrastmittelaufnahme) unterschieden. In den T2-gewichteten Aufnahmen wurde die Signalintensität der Herde als hyper-, iso-, hypointens oder als heterogen eingestuft.

Die Dynamik der Kontrastmittelaufnahme wurde quantitativ ausgewertet und es wurde die Zeit in Sekunden bis zur maximalen Aufnahme, auch als „time to peak“ bezeichnet gemessen und das maximale Enhancement in der ersten Minute in Prozent angegeben. Außerdem wurde die Form des Kurvenverlaufes beschrieben und als Plateau, Washout oder langsamer Anstieg dokumentiert.

Hierzu wurde mittels der „region of interest“ (ROI) –Technik die Läsion an einem Rechner mit einer ROI erfasst und darin die Zeit-Signalintensitäts-Kurve gemessen.

Aufgrund dieser Kriterien beurteilten die untersuchenden Radiologen die Herde als „high probability“ maligne, „low probability“ maligne oder benigne. Als Zeichen für Benignität wurden neben den morphologischen Kriterien - wie eine scharfe Begrenzung und homogene Struktur- ein fehlendes oder homogenes Kontrastenhancement oder eine langsame, kontinuierliche Kontrastanreicherung nach Gabe von Gadolinium-DTPA gewertet. Als Malignitätskriterien wurden neben den klassischen morphologischen Zeichen - wie eine unscharfe Begrenzung, eine inhomogene Struktur oder Spiculae- ein inhomogenes oder Rand-Enhancement, ein steiler Anstieg der Zeit-Signalintensitäts-Kurve mit anschließender Plateauphase oder terminalem Signalabfall (Washout) festgelegt. Eine Kontrastmittelaufnahme über 90 % in der ersten Minute nach Injektion und ein Maximum der Kontrastmittelaufnahme in der 2. und 3. Minute waren ein direkter Hinweis auf Malignität.

Ferner wurden die axillären Lymphknoten, falls sie kernspintomographisch auffällig waren, als suspekt oder nicht suspekt beurteilt. Die Seite, die Anzahl und der Durchmesser des größten Lymphknotens in cm sowie die Form und ein eventuell vorhandener Fetthilus wurden beschrieben.

Außerdem wurde die Kontrastmittelaufnahme des Drüsenkörpers beurteilt und näher charakterisiert. Dies war wichtig, um eine daraus resultierende erschwerte Beurteilbarkeit des Gewebes zu dokumentieren.

Die Abbildung 2 im Anhang zeigt den Auswertebogen.

### **2.3 Positronen-Emissions-Tomographie der Mamma**

#### 2.3.1 Untersuchungstechnik

Die PET-Untersuchung wurde an einem Ganzkörper-Tomographen (Siemens ECAT 951/R31, CTI/ Siemens, Knoxville, TN, USA, Abb. 4) durchgeführt. Das Gerät war mit einem 16-Ring-Wismut-germanat-Detektor-System ausgerüstet und es wurden gleichzeitig 31 axiale Schichten mit einem Schichtabstand von ca. 3,4 mm gemessen, wodurch das axiale Gesichtsfeld eine Größe von 10,8 cm und das transversale eine Größe von 56 cm hatte. Die Anzahl der gemessenen Emissionen wurden im Hinblick auf Totzeitverlust und zufällige Koinzidenzen nachgebessert. Die so gewonnenen Daten wurden mittels gefilterter Rückprojektion mit einem Hanning-Filter (cutt-off Frequenz 0,4 Zyklen/ Projektionselement) zu 31 transaxialen Schnitten in einer Matrix von 128x128 Pixel rekonstruiert. Mithilfe eines Kalibrierfaktors wurden die empfangenen Emissionen auf die Aktivitätskonzentration (Bq/ml) festgelegt und in Bezug auf die Tracerinjektion zerfallskorrigiert. Die bei den Untersuchungen erreichte axiale Schichtdicke lag bei ca. 5 mm FWHM (full width at half maximum), während die transaxiale Ortsauflösung ca. 9 mm FWHM betrug.

Wegen der unterschiedlichen Abschwächung der Gammaquanten, die von der Gewebeart und -struktur abhängt, mußten für jede Untersuchung Abschwächungskoeffizienten bestimmt werden. Dazu diente eine Transmissionsmessung, bei der sich radioaktive (Germanium-68/ Gallium-68) Stabquellen um den Patienten bewegten und die Strahlung mit den jeweils gegenüberliegenden Szintillationsdetektoren gemessen wurde. Somit ließ sich für jede untersuchte Körperregion aus der Strahlenintensität eine individuelle Photonenabsorption bestimmen.

Das in der Untersuchung verwendete Tracermolekül ist Fluor-18-Fluordeoxyglukose. Das Radioisotop Fluor-18 wird in einem Teilchenbeschleuniger hergestellt und besitzt eine physikalische Halbwertszeit von 109,12 Minuten. Fluor-18-Fluordeoxyglukose entsteht durch

Austausch von Fluor-18 mit dem Wasserstoffatom der Hydroxylgruppe am zweiten Kohlenstoffatom im Deoxyglukose-Molekül.

Die radiochemische Synthese erfolgte in Anlehnung an die Methode nach Hamacher et al. (38). Hierbei wird aus Tetraacetyltriflyl-Mannose durch den nukleophilen Austausch mit Fluor-18 die Tetraacetyl-2-(F-18)-Fluor-2-Deoxy-D-Glucose gebildet, die anschließend weiter zu Fluor-18 2-Fluor-2-Deoxy-D-Glukose hydrolysiert wird.

Nach einer Stunde Protonenbestrahlung eines O-18 H<sub>2</sub>O Target in einem 11 MeV Zyklotron (RDS 112, CTI/ Siemens, Knoxville, TN, USA) bei einer Stromstärke von 20 µA bekommt man 18-20 GBq (etwa 500 mCi) F-18 Fluorid. Durchschnittlich erreicht man nach 1,5 Stunden radiochemischer Synthese einschließlich der Qualitätskontrolle eine Ausbeute von 40 % und gewinnt somit etwa 7,5 GBq (ca. 200 mCi) F-18 Fluorodeoxyglukose.

**Abb. 4: Positronenemissionstomograph (Siemens ECAT 951/ R31, CTI/ Siemens, Knoxville, TN, USA)**



### 2.3.2 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung der Patientinnen erfolgte in Bauchlage unter Verwendung spezieller Schaumstoffauflagen. Die Patientinnen wurden so gelagert, dass die Brust ohne Kompression

und Deformierung von außen untersucht werden konnte. Durch kraniale Verschiebung der Scannerliege um eine Gesichtsfeldposition konnten auch die axillären Lymphknoten dargestellt werden, ohne dass die Patientin umgelagert werden musste. Vor jeder Untersuchung wurde der Blutzuckerspiegel mit einem Teststreifen photometrisch gemessen (Glucometer II, Glucostix, Bayer Diagnostics, München). Die Patientinnen waren nach Möglichkeit nüchtern, bzw. sollten die letzte Nahrung mindestens vier Stunden vor der PET-Untersuchung zu sich genommen haben. Die Applikation des Tracers F-18 FDG erfolgte als Bolusinjektion mit einer Aktivität von 270 bis 380 MBq in die zur Mammaläsion kontralaterale Armvene oder bei dynamischer Messung in eine Fußvene. Bei statischen Emissionsmessungen wurde 40 bis 60 Minuten nach Tracergabe über einen Zeitraum von 20 Minuten die Photonenemission gemessen. Durch eine zusätzliche dynamische Untersuchung konnten Zeitaktivitätskurven der örtlichen Traceranreicherung gemessen werden. Hierbei erfolgten nach der Tracerapplikation 12 Emissionsaufnahmen in Folge in einem Zeitraum von 60 Minuten. Eine 15 bis 20 minütige Transmissionsmessung, die von der aktuellen Aktivität der Germanium-68 Stabquellen ( $t_{1/2} = 288 \text{ d}$ ) abhängig war, erfolgte bei dem statischen Untersuchungsprotokoll nach der Emissionsmessung, bei dem dynamischem hingegen vor der Tracerinjektion.

### 2.3.3 Auswertung

#### 2.3.3.1 Visuelle Bildinterpretation von PET-Untersuchungen der Mamma

Mammakarzinome stellen sich typischerweise in der PET als umschriebene Läsionen dar, die intensiv FDG anreichern, sich von der Untergrundaktivität des umgebenden Gewebes abheben und somit visuell hinsichtlich ihrer Benignität, bzw. Malignität beurteilt werden können. Nach Rekonstruktion der transmissionskorrigierten Emissionsaufnahmen wurden die ermittelten Aktivitätskonzentrationen pro Voxel auf die applizierte Aktivität und das Körpergewicht der Patientinnen normiert, um dimensionslose „Standardized Uptake Values“ (SUV-Werte) zu erhalten und die regionale FDG-Verteilung bildlich darzustellen. Drei Untersucher beurteilten unabhängig die Intensität und Verteilung der SUV-normierten Traceranreicherung, die auf einem Röntgenfilm dokumentiert wurde, wobei Ihnen keine Informationen über den klinischen Befund der Patientinnen oder sonstige

Untersuchungsbefunde vorlagen. Die SUV-Werte wurden in einem Bereich von 0 bis 5 durch eine lineare Grauwertskala dargestellt.

Als „Positiv“ wurden Läsionen gewertet, die eine umschriebene, im Vergleich zum Untergrund deutlich erhöhte Traceranreicherung aufwiesen. Als „Suspekt“ galten inhomogene, mäßig intensive Anreicherungen und als „Negativ“ Läsionen ohne umschriebene Traceraufnahme.

1. *Positiv:*                    *Deutliche umschriebene FDG-Anreicherung*
2. *Suspekt:*                   *Inhomogene, mäßig intensive FDG-Anreicherung*
3. *Negativ:*                   *Keine fokal verstärkte FDG-Anreicherung*

Bei allen PET-Befunden wurde eine einvernehmliche Beurteilung mittels Konsensusentscheidung erreicht.

### 2.3.3.2            Quantitative Auswertung von PET-Untersuchungen der Mamma

Zusätzlich zur visuellen Auswertung wurde die regionale Aktivitätskonzentration quantitativ mit der „region of interest“ (ROI) Technik gemessen. Dabei wird die Läsion am Monitor des PET-Rechners mit einer ROI erfasst und sowohl die mittlere als auch die maximale Aktivitätskonzentration in dieser Volumeneinheit in Becquerel pro Gramm Gewebe bestimmt. Die Platzierung der ROI erfolgte bei umschriebener Traceranreicherung direkt um die Läsion. War der Tumor nicht eindeutig zu erkennen, wurde der Operationsbericht bzw. andere bildgebende Diagnostik zur Lokalisation der Läsion zu Hilfe genommen. Das Tumor-zu-Untergrund-Verhältnis wurde zum Vergleich der Tracerakkumulation in den Läsionen bestimmt und das Mammagewebe der kontralateralen Brust als Referenz verwendet.

Zur Quantifizierung onkologischer PET-Untersuchungen wird am häufigsten der „Standardized Uptake Value“ (SUV-Wert) bestimmt, welcher die applizierte Aktivität als auch die Abhängigkeit der Tracerverteilung vom Körpergewicht mit einberechnet (64). Der SUV-Wert lässt sich nach folgender Formel berechnen:

## MATERIAL UND METHODEN

---

$$SUV = \frac{\text{Aktivitätskonzentration im Gewebe (Bq/g)}}{\text{injizierte Aktivität (Bq) / Körpergewicht (g)}}$$

Je höher dieser SUV-Wert ist, desto wahrscheinlicher liegt ein Mammakarzinom vor.

Da die Konzentration der Glukose im Blut zum Zeitpunkt der FDG-Injektion einen Einfluss auf die FDG-Akkumulation im Gewebe hat und trotz eingehaltener Nahrungskarenz von 4 Stunden vor der PET-Untersuchung individuelle Schwankungen des Blutzuckerspiegels auftreten, erfolgte eine Normierung der SUV-Werte auf einen Bezugswert von 100 mg/dl Blutzucker mit folgender Formel:

$$SUV (glc) = \frac{SUV \times \text{Glukosekonzentration (mg/100ml)}}{100}$$

Weitere Korrekturverfahren zur Berechnung der SUV-Werte wurden verglichen, um die inhomogene Verteilung von Fluor-18 Fluorodeoxyglukose in verschiedenen Körpergeweben zu berücksichtigen.

Da sich in Fettgewebe ein geringerer Glukosemetabolismus als in anderen Körpergeweben und damit auch eine niedrigere FDG-Anreicherung findet, musste bei übergewichtigen Patientinnen mit einem höheren Anteil von Körperfettgewebe am Körpergewicht und somit einer vergleichsweise erhöhten Blutkonzentration und Bereitstellung von FDG an die anderen Gewebe berücksichtigt werden. Daraus können sich möglicherweise falsch-hohe SUV-Werte bei der Untersuchung ergeben. Mit der „lean body mass“ lässt sich aus der Größe der Patientinnen eine fettkorrigierte Körpermasse nach einer Formel von Zasadny et al. berechnen (104).

$$\text{„lean body mass“} = 45,5 \pm 0,91 \times (\text{Größe des Patienten [cm]} - 152)$$

Anschließend wurde die Aktivitätskonzentration auf die fettkorrigierte Körpermasse anstatt auf das Körpergewicht normiert:

$$SUV („lean body mass“) = \frac{\text{Aktivitätskonzentration im Gewebe (Bq/g)}}{\text{injizierte Aktivität (Bq) / fettkorrigiertes Körpergewicht (g)}}$$

Eine Normierung der gemessenen Aktivitätskonzentration auf die Körperoberfläche (body surface area = bsa) wurde in einem weiteren Verfahren nach folgender Formel vorgenommen:

$$SUV (bsa) = \frac{\text{Aktivitätskonzentration im Gewebe (Bq/g)}}{\text{injizierte Aktivität (Bq) / Körperoberfläche (m}^2\text{)}}$$

Die Körperoberfläche (bsa) der Patientinnen wurde mit folgenden Formel berechnet (50):

$$bsa (m^2) = (\text{Körpergewicht in kg})^{0,425} \times (\text{Körperlänge in cm})^{0,725} \times 0,007184$$

In Abhängigkeit von der Tumorgröße führen Partialvolumeneffekte bei einem Tumordurchmesser unter 3 cm zu falsch niedrigen SUV-Werten (45). Deshalb wurden Korrekturfaktoren, sogenannte Recovery-Koeffizienten, mit Hilfe von Phantommessungen mit kugelförmigen Modellen verschiedener Größe und bekannter Aktivität bestimmt und die SUV-Werte partialvolumenkorrigiert.

Zur Auswertung dynamischer PET-Studien entwickelten Patlak et al. ein graphisches Verfahren zur Ermittlung der Tracerakkumulationsrate (K), das auf dem Drei-Kompartiment-Modell nach Sokoloff (Abb.2) basiert (70). Patlak geht bei seinem Modell von einem vernachlässigbar geringen Rückfluss des Tracers aus dem dritten Kompartiment aus. Diese Voraussetzung ist im FDG-Modell aufgrund der geringen Enzymaktivität der Glukose-6-phosphatase in Tumorzellen erfüllt (86). Für den unidirektionalen Transport in das dritte Kompartiment ergibt sich ein stetiger Zuwachs, der nur noch vom arteriellen Transport abhängig ist, und man erhält eine Kurve, die sich einer Geraden nähert, wenn das Verhältnis der Gewebeaktivität zur Plasmaaktivität gegen das normierte Plasmaintegral aufgetragen wird. Dabei entspricht die Steigung dieser Kurve der Tracerakkumulationsrate (K) mit der Dimension ml/min/100g Gewebe (70).

$$K = \frac{K1 \times k3}{k2 + k3}$$

Die kinetischen Konstanten  $K1$ ,  $k2$ ,  $k3$  entsprechen denen des Drei-Kompartiment-Modells für Fluorodeoxyglukose nach Sokoloff.

Da bei der Patlak-Analyse der zeitliche Verlauf der Aktivitätskonzentration im Tumor so wie im Blutplasma berücksichtigt wird, wurde die arterielle Eingangsfunktion durch eine im linken Ventrikel platzierte ROI bestimmt. Eine weitere ROI wurde über das erkrankte Mammagewebe gelegt, um die Zeitaktivitätskurve des Tumors berechnen zu können.

### 2.4 Statistische Auswertungen

Als Referenzstandart für alle Auswerteverfahren lagen die histologischen Befunde der operativ abgeklärten Mammaläsionen vor.

Der Mann-Whitney  $U$  Test wurde zur Prüfung statistisch signifikanter Unterschiede der Mittelwerte bei nicht normal verteilten Stichproben eingesetzt und als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5% angenommen.

Nach folgenden Formeln wurden die statistischen Parameter der qualitativen und quantitativen Auswertungsverfahren der PET- und MRT-Untersuchungen berechnet:

Die *Sensitivität* einer Untersuchung ist definiert als die Fähigkeit eines Verfahrens, eine Erkrankung in Patienten zu entdecken, die tatsächlich erkrankt sind.

$$\text{Sensitivität (\%)} = \frac{RP}{RP + FN}$$

Die *Spezifität* einer Untersuchung ist definiert als die Fähigkeit eines Verfahrens, eine Erkrankung in Patienten auszuschließen, die nicht erkrankt sind.

## MATERIAL UND METHODEN

---

$$\text{Spezifität (\%)} = \frac{RN}{RN + FP}$$

Der *positiv-prädiktive Wert* ist definiert als die Fähigkeit eines Verfahrens, eine Erkrankung in Patienten zu entdecken, die ein positives Testergebnis aufweisen.

$$\text{Positiv-prädiktiver Wert (\%)} = \frac{RP \times 100}{RP + FP}$$

Der *negativ-prädiktive Wert* ist definiert als die Fähigkeit eines Verfahrens, eine Erkrankung in Patienten auszuschließen, die ein negatives Testergebnis aufweisen.

$$\text{Negativ-prädiktiver Wert (\%)} = \frac{RN \times 100}{RN + FN}$$

Die *Treffsicherheit* gibt die Fähigkeit eines Verfahrens an, innerhalb des untersuchten Kollektivs eine Erkrankung zu erkennen oder auszuschließen.

$$\text{Treffsicherheit (\%)} = \frac{RP + RN}{RP + FP + FN + RP}$$

---

*RP = richtig-positiver Befund*

*FP = falsch-positiver Befund*

*RN = richtig-negativer Befund*

*FN = falsch-negativer Befund*

---

### **3 ERGEBNISSE**

Untersucht wurden 81 Patientinnen im Alter von 18 bis 74 Jahren (Tab. 4). Dabei wurden 94 Läsionen gefunden, die anschließend histologisch durch Stanze, brusterhaltende OP oder Ablatio abgeklärt wurden. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 6 Jahre von 1993 bis 1998. Bei 56 Patientinnen wurden ein bzw. mehrere maligne Tumoren und bei 24 Patientinnen ein bzw. mehrere benigne Läsionen festgestellt. Darunter waren 12 Patientinnen mit gleichzeitig 2 Läsionen und eine Patientin mit 3 Läsionen.

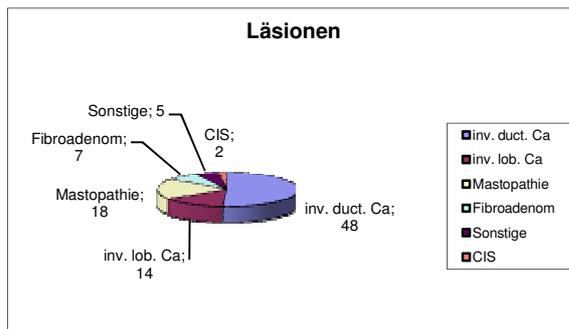
**Tabelle 4: Das Patientenkollektiv**

	<i>Verteilungsbereich</i>	<i>Mittelwert</i>
	<i>bzw. (n)</i>	<i>bzw. (%)</i>
Alter (Jahre)	18 – 74	51 ± 10,7
prämenopausal	35	43,2 %
perimenopausal	9	11,1 %
postmenopausal	37	45,7 %

Unter den malignen Läsionen befanden sich invasiv duktales und invasiv lobuläres Karzinom. Unter den benignen Läsionen sind die Mastopathie, das Fibroadenom und sonstige Befunde wie Nekrose, Fibrose und Adenom aufgeführt (Abb. 5, Tab. 5).

Ferner wurden 2 duktales in situ Karzinome gefunden, die weder als maligne noch als benigne eingestuft werden können. Sie sind daher in der Auswertung weiter unten nicht enthalten (Abb. 5, Tab. 5).

**Abb. 5: Histologische Verteilung der Läsionen**



Die histologische Abklärung und Klassifizierung der Gewebeproben erfolgte durch das Pathologische Institut der Technischen Universität München.

**Tabelle 5: Histologie und Größe der Tumoren**

		<i>Tumorgröße</i> <i>Mittelwert</i> <i>(cm)</i>	<i>Tumorgröße</i> <i>Verteilungsbereich</i> <i>(cm)</i>
	<i>(n)</i>		
<i>benigne Läsionen (N= 30)</i>			
Mastopathie	18	2,74	1,3 – 4,5
Fibroadenom	7	1,83	1,0 – 2,7
Sonstige	5	2,38	1,2 – 4,5
<i>maligne Läsionen (N= 62)</i>			
invasiv duktales Karzinom	48	3,43	0,5 – 12,0
invasiv lobuläres Karzinom	14	2,63	0,7 – 7,0
<i>In situ Karzinome (dukt.)</i>	2	2,5	1,0 – 4,0

Die Tabelle 5 beschreibt die Histologie und Größe der Tumoren. Dabei lag die Größe der Läsionen insgesamt zwischen 0,5 und 12,0 cm bei einem Mittelwert von 2,96 cm.

Die benignen Tumoren waren zwischen 1,0 und 4,5 cm groß bei einem Mittelwert von 2,47 cm und setzen sich wie folgt zusammen. Die Mastopathie war mit 18 Fällen die häufigste gutartige Veränderung bei unserem Patientengut, gefolgt vom Fibroadenom mit 7. Unter sonstige benigne Läsionen sind Patienten bei denen eine Nekrose, Fibrose oder ein Adenom diagnostiziert wurde zusammengefasst.

## ERGEBNISSE

---

Die Größe der malignen Tumoren lag zwischen 0,5 und 12,0 cm bei einem Mittelwert von 3,25 cm. Darunter befanden sich 48 invasiv duktales Karzinome mit einer durchschnittlichen Größe von 3,43 cm und 14 invasiv lobuläre Karzinome mit einer durchschnittlichen Größe von 2,63 cm (Tab. 5).

Wie in Tabelle 6 dargestellt waren unter den 62 Malignomen 20 Tumoren im Stadium pT1 (Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung), 15 im Stadium pT2 (Tumor mehr als 2 cm, aber weniger als 5 cm in größter Ausdehnung), 5 im Stadium pT3 (Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung) und 10 im Stadium pT4 (Tumor jeder Größe mit Infiltration von Brustwand und /oder Haut).

**Tabelle 6: Stadieneinteilung der Karzinome nach pT**

---

pT1a	2
pT1b	6
pT1c	12
pT2	15
pT3	5
pT4	10
nicht eindeutig klassifizierte	12

---

*Total* 62

---

### Auswertung der MRT-Befunde

Bei der Auswertung der MRT-Bilder wurden die Läsionen von 2 Radiologen (Observer) mittels Konsensusentscheidung beurteilt. Von insgesamt 94 Läsionen wurden aufgrund des MR-Befundes 57 als „high probability“ (definitiv maligne), 13 als „benigne“ (definitiv benigne) und 22 als „low probability“ (wahrscheinlich maligne) bewertet. Anschließend wurden die Läsionen mit der Histopathologie verglichen. So wurde im Vergleich mit der Histopathologie deutlich, dass von 57 als „high probability“ eingestuften Läsionen 51 tatsächlich maligne und 6 Läsionen benigne waren. Unter 13 als „benigne“ befundenen

## ERGEBNISSE

Tumoren fanden sich 10 histologisch gesicherte benigne und 3 maligne Herde sowie unter 22 als „low probability“ befundeten Herden 14 benigne und 8 maligne (Tab. 7).

**Tabelle 7: Vergleich von MRT- und Histologie-Befund**

<i>MR</i>	<i>Histo</i>	<i>Läsionen (n)</i>
high probability	maligne	51
high probability	benigne	6
benigne	benigne	10
benigne	maligne	3
low probability	benigne	14
low probability	maligne	8
(CIS)	CIS	2
<i>Total</i>		94

Ein histologisch gesicherter „maligner“ Befund war „richtig-positiv“, wenn er in der MRT-Analyse als „high probability“ beurteilt wurde. Wurde er in der MRT-Analyse als „benigne“ eingestuft, war er „falsch-negativ“. Ein histologisch gesicherter „benigner“ Befund war „richtig-negativ“, wenn er als „benigne“ und „falsch-positiv“, wenn er als „maligne“ befundet wurde.

Bei den folgenden Auswertungen wird von nicht-sensitivem und sensitivem Lesen gesprochen. Nicht sensitives Lesen bedeutet bei der MRT, dass „high probability“ als „positiv“ (d.h. maligne) und „low probability“ als „negativ“ (benigne) gewertet wird, hingegen sensitives Lesen, dass „low probability“ und „high probability“ als „positiv“ zusammengefasst werden. Demzufolge spricht man bei der PET von sensitivem Lesen, wenn „maligne“ und „suspekt“ als „positiv“, bzw. von nicht-sensitivem Lesen, wenn nur „maligne“ als positiv gezählt wird.

Die beiden in-situ Karzinome sind in den folgenden Tabellen nicht mehr aufgeführt, da sie weder als benigne noch maligne eingestuft werden können. Bei der MRT-Analyse wurde eines als „low probability“ und eines als „high probability“ bewertet.

## ERGEBNISSE

**Tabelle 8: MRT-Analyse**

<i>Beurteilungskriterien</i>	<i>„high prob“ = „positiv“</i>	<i>„high prob“ + „low prob“ = „positiv“</i>
richtig-positiv (n)	51	59
richtig-negativ (n)	24	10
falsch-positiv (n)	6	20
falsch-negativ (n)	11	3
Sensitivität (%)	82,3 %	95,2 %
Spezifität (%)	80 %	33,3 %
Positiv-prädiktiver Wert (%)	89,5 %	74,7 %
Negativ-prädiktiver Wert (%)	68,6 %	76,9 %
Treffsicherheit (%)	81,5 %	75,0 %

Liest man bei der MRT-Analyse nicht-sensitiv so werden 51 Läsionen als richtig-positiv, 24 als richtig-negativ, 6 als falsch-positiv und 11 als falsch-negativ erkannt. Dies ergibt für dieses Auswerteverfahren eine Sensitivität von 82,3 % bei einer Spezifität von 80 %. Wenn man „low probability“ als „positiven“ Befund zählt, also „high probability“ und „low probability“ als „positiv“ zusammenfasst, steigt die Zahl der richtig-positiven Ergebnisse von 51 auf 59, wohingegen die Zahl der richtig-negativen von 24 auf 10 sinkt und die falsch-positiven Ergebnisse steigen von 6 auf 20, die falsch-negativen fallen von 11 auf 3. Folglich steigt die Sensitivität auf 95,2 % und die Spezifität sinkt auf 33,3 % (Tab. 8).

## ERGEBNISSE

**Tabelle 9: Abhängigkeit der Sensitivität von der Größe der malignen Läsionen bei der MRT**

<i>Größe (cm)</i>	<i>Läsionen (n)</i>	<i>„high prob“= „positiv“</i>		<i>„high prob“+ „low prob“= „positiv“</i>	
		<i>falsch-negativ (n)</i>	<i>Sensitivität (%)</i>	<i>falsch-negativ (n)</i>	<i>Sensitivität (%)</i>
≤0,5	1	0	100 %	0	100 %
>0,5-1,0	6	5	16,7 %	1	83,3 %
>1,0-2,0	16	4	75 %	2	87,5 %
>2,0-3,0	14	0	100 %	0	100 %
>3,0-4,0	10	2	80 %	1	90 %
>4,0-5,0	6	0	100 %	0	100 %
>5,0	9	0	100 %	0	100 %

In Tabelle 9 wird die Sensitivität der MR-Mammographie in Abhängigkeit von der Größe der malignen Läsionen beschrieben. Nur 1 von 6 malignen Läsionen der Größe >0,5-1 cm wurde als „positiv“ (also maligne) erkannt, wenn ausschließlich „high probability“ als „positiv“ zählt. Wenn „low probability“ auch als „positiv“ gezählt wird, dann wurden 5 von 6 erkannt. Bei einer Größe von >1-2 cm wurden schon 12 von 16 malignen Läsionen als solche erkannt, bzw. 14 von 16, wenn „low probability“ und „high probability“ als „positiv“ zusammengefasst werden. Waren die Läsionen zwischen 2 bis 3 cm und über 4 cm groß, liegt die Sensitivität bei 100 %, also wurden alle malignen Läsionen erkannt.

**Tabelle 10: Abhängigkeit der Sensitivität von der Histologie bei der MRT**

<i>Histo</i>	<i>Läsionen (n)</i>	<i>„high prob“= „positiv“</i>		<i>„high prob“+ „low prob“= „positiv“</i>	
		<i>falsch-negativ (n)</i>	<i>Sensitivität (%)</i>	<i>falsch-negativ (n)</i>	<i>Sensitivität (%)</i>
invasiv duktal	48	4	91,7 %	1	97,9 %
invasiv lobulär	14	7	50 %	2	85,7 %

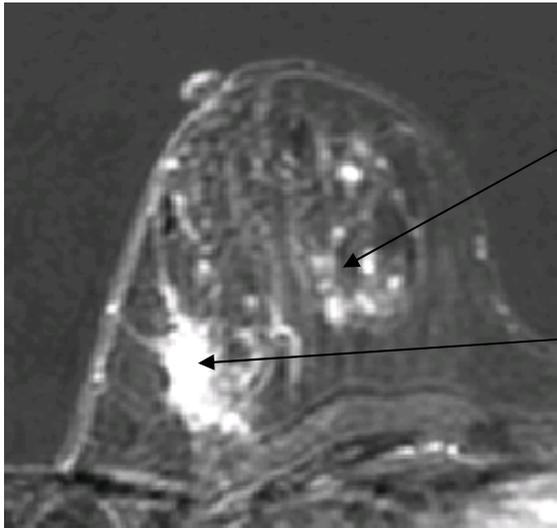
Die Tabelle 10 stellt die Abhängigkeit der Sensitivität von der Histologie bei der MR-Mammographie dar. Sie erreicht beim invasiv duktalem Karzinom eine Sensitivität von 91,7 % beim nicht-sensitiven Lesen bzw. 97,9 % beim sensitiven Lesen. Somit werden 4 Tumoren von 48 beim nicht-sensitiven Lesen bzw. 1 von 48 beim sensitiven Lesen nicht

## ERGEBNISSE

---

erkannt. Beim invasiv lobulären Karzinom hingegen wurden 7 von 14 Tumoren beim nicht-sensitiven Lesen nicht erkannt und 2 bleiben selbst beim sensitiven Lesen unerkannt. Hieraus ergibt sich für das invasiv lobuläre Karzinom eine Sensitivität von 50 % beim nicht-sensitiven Lesen bzw. 85,7 % beim sensitiven Lesen.

### **Bildbeispiel 1: Mammaläsion in der MR-Mammographie**



Mammaläsionen, die folgendermaßen bewertet wurde:

benigne Läsion

„high probability“ maligne Läsion

### **Auswertung der PET-Befunde**

Bei der Auswertung der PET-Bilder wurden von 94 Läsionen 41 als „maligne“ (definitiv maligne), 33 als „unauffällig“ (unwahrscheinlich maligne) und 18 als „suspekt“ (wahrscheinlich maligne) beurteilt. Anschließend wurden die Ergebnisse mit der Histopathologie verglichen. Hierbei zeigte sich, dass unter 41 in der PET als maligne eingestuften Läsionen 40 tatsächlich maligne und 1 benigne war. Unter insgesamt 33 als unauffällig befundenen Tumoren waren 21 benigne und 12 maligne sowie unter 18 suspekten 8 benigne und 10 maligne Tumoren (Tab. 11).

## ERGEBNISSE

**Tabelle 11: Vergleich von PET- und Histologie-Befund**

<i>PET</i>	<i>Histo</i>	<i>Läsionen (n)</i>
maligne	maligne	40
maligne	benigne	1
unauffällig	benigne	21
unauffällig	maligne	12
suspekt	benigne	8
suspekt	maligne	10
(CIS)	CIS	2
<i>Total</i>		<i>94</i>

Ein histologisch gesicherter „maligner“ Befund war „richtig-positiv“, wenn er in der PET-Analyse als „maligne“ beurteilt wurde. Wurde er in der PET-Analyse als „unauffällig“ eingestuft, war er „falsch-negativ“. Ein histologisch gesicherter „benigner“ Befund war „richtig-negativ“, wenn er als „unauffällig“ und „falsch-positiv“, wenn er als „maligne“ befundet wurde.

Bei der Auswertung wurden zum einen ausschließlich die als „maligne“ beurteilten Herde als „positiv“ (d.h. maligne) gezählt und somit nicht-sensitiv gelesen, zum anderen die als „maligne“ und die als „suspekt“ beurteilten Herde zusammengefasst, das heißt sensitiv gelesen.

Die beiden in-situ Karzinome sind analog der MR-Analyse in den folgenden Tabellen nicht mehr aufgeführt, da sie weder als benigne noch als maligne eingestuft werden können. Eines wurde bei der PET-Analyse als „maligne“ und eines als „unauffällig“ bewertet.

## ERGEBNISSE

**Tabelle 12: PET-Analyse**

<i>Beurteilungskriterien</i>	<i>„maligne“ = „positiv“</i>	<i>„maligne“ + „suspekt“ = „positiv“</i>
richtig-positiv (n)	40	50
richtig-negativ (n)	29	21
falsch-positiv (n)	1	9
falsch-negativ (n)	22	12
Sensitivität (%)	64,5 %	80,6 %
Spezifität (%)	96,7 %	70,0 %
Positiv-prädiktiver Wert (%)	97,6 %	84,7 %
Negativ-prädiktiver Wert (%)	56,9 %	63,6 %
Treffsicherheit (%)	75,0 %	77,2 %

Liest man bei der PET-Analyse nicht-sensitiv so werden 40 Läsionen als richtig-positiv, 29 als richtig-negativ, 1 als falsch-positiv und 22 als falsch-negativ erkannt. Dies ergibt für dieses Auswerteverfahren eine Sensitivität von 64,5 % bei einer Spezifität von 96,7 %. Wenn man „suspekt“ als „positiven“ Befund zählt, also „maligne“ und „suspekt“ als „positiv“ zusammenfasst, steigt die Zahl der richtig-positiven Ergebnisse von 40 auf 50, wohingegen die Zahl der richtig-negativen von 29 auf 21 sinkt und die falsch-positiven Ergebnisse steigen von 1 auf 9, die falsch-negativen fallen von 22 auf 12. Folglich steigt die Sensitivität auf 80,6 % und die Spezifität sinkt auf 70 % (Tab. 12)

**Tabelle 13: Abhängigkeit der Sensitivität von der Größe der malignen Läsionen bei der PET**

<i>Größe</i>	<i>Läsionen</i>	<i>„maligne“ = „positiv“</i>		<i>„maligne“ + „suspekt“ = „positiv“</i>	
<i>(cm)</i>	<i>(n)</i>	<i>falsch-negativ (n)</i>	<i>Sensitivität (%)</i>	<i>falsch-negativ (n)</i>	<i>Sensitivität (%)</i>
≤0,5	1	1	0 %	1	0 %
>0,5-1,0	6	5	16,7 %	4	33,3 %
>1,0-2,0	16	7	56,3 %	5	68,8 %
>2,0-3,0	14	3	78,6 %	0	100 %
>3,0-4,0	10	4	60 %	2	80 %
>4,0-5,0	6	0	100 %	0	100 %
>5,0	9	2	77,8 %	0	100 %

## ERGEBNISSE

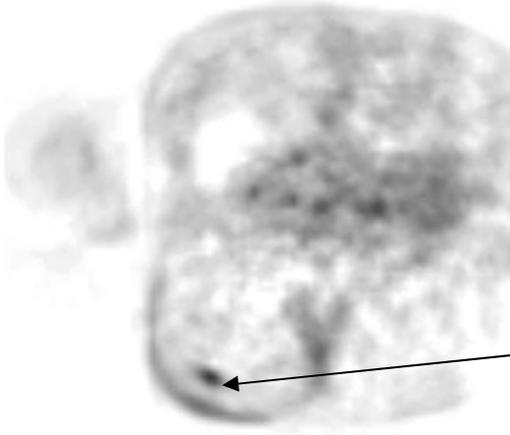
In Tabelle 13 wird die Sensitivität der PET in Abhängigkeit von der Größe der malignen Läsionen beschrieben. Die Sensitivität für maligne Läsionen die kleiner als 1 cm sind ist niedrig. Somit wurde die maligne Läsion der Größe  $\leq 0,5$  cm und 5 von 6 Läsionen der Größe  $>0,5-1$  cm beim nicht-sensitiven Lesen nicht erkannt. Liest man hingegen sensitiv werden 4 von 6 Läsionen der Größe  $>0,5-1$  cm nicht erkannt. Ab einer Größe von  $>2-3$  cm steigt die Sensitivität deutlich bei beiden Beurteilungsverfahren auf 78,6 % beim nicht-sensitiven bzw. auf 100 % beim sensitiven Lesen.

**Tabelle 14: Abhängigkeit der Sensitivität von der Histologie bei der PET**

<i>Histo</i>	<i>Läsionen</i>	„maligne“= „positiv“		„maligne“+ „suspekt“= „positiv“	
	<i>(n)</i>	<i>falsch-negativ (n)</i>	<i>Sensitivität (%)</i>	<i>falsch-negativ (n)</i>	<i>Sensitivität (%)</i>
invasiv duktal	48	13	72,9 %	7	85,4 %
invasiv lobulär	14	9	35,7 %	5	64,3 %

Die Tabelle 14 stellt die Abhängigkeit der Sensitivität von der Histologie bei der PET-Analyse dar. Sie erreicht beim invasiv duktalem Karzinom eine Sensitivität von 72,9 % beim nicht-sensitiven Lesen bzw. 85,4 % beim sensitiven Lesen. Somit werden 13 Tumoren von 48 beim nicht-sensitiven Lesen bzw. 7 von 48 beim sensitiven Lesen nicht erkannt. Beim invasiv lobulären Karzinom hingegen wurden 9 von 14 Tumoren beim nicht-sensitiven Lesen nicht erkannt und 5 bleiben selbst beim sensitiven Lesen unerkannt. Hieraus ergibt sich für das invasiv lobuläre Karzinom eine Sensitivität von 35,7 % beim nicht-sensitiven Lesen bzw. von 64,3 % beim sensitiven Lesen.

**Bildbeispiel 2: Mammaläsion in der PET**



Mammaläsion, die in der PET-Auswertung als „maligne“ bewertet wurde

## ERGEBNISSE

**Tabelle 15: Vergleich MRT mit PET**

<i>Beurteilungskriterien</i>	<i>MRT</i>		<i>PET</i>	
	<i>„high prob“ = „positiv“</i>	<i>„high prob“ + „low prob“ = „positiv“</i>	<i>„maligne“ = „positiv“</i>	<i>„maligne“ + „suspekt“ = „positiv“</i>
richtig-positiv (n)	51	59	40	50
richtig-negativ (n)	24	10	29	21
falsch-positiv (n)	6	20	1	9
falsch-negativ (n)	11	3	22	12
Sensitivität (%)	82,3 %	95,2 %	64,5 %	80,6 %
Spezifität (%)	80 %	33,3 %	96,7 %	70,0 %
Positiv-prädiktiver Wert (%)	89,5 %	74,7 %	97,6 %	84,7 %
Negativ-prädiktiver Wert (%)	68,6 %	76,9 %	56,9 %	63,6 %
Treffsicherheit (%)	81,5 %	75,0 %	75,0 %	77,2 %

Die Tabelle 15 zeigt vergleichend Sensitivität und Spezifität der MR-Mammographie und der PET jeweils für nicht-sensitives und sensitives Auslesen. Beim sensitiven Lesen erreicht die MRT eine Sensitivität von 95,2 % und eine Spezifität von 33,3 % und die PET eine Sensitivität von 80,6 % und eine Spezifität von 70,0 %.

Liest man nicht-sensitiv, liegt die Sensitivität der MRT bei 82,3 % und die Spezifität bei 80 % und bei der PET erhält man eine Sensitivität von 64,5 % und eine Spezifität von 96,7 %.

## ERGEBNISSE

**Tabelle 16: Histologie der falsch-negativen Läsionen**

<i>Histo</i>	<u><i>MRT</i></u>		<u><i>PET</i></u>	
	„high prob“= „positiv“	„high prob“+„low prob“= „positiv“	„maligne“ „positiv“	„maligne“+“suspekt“= „positiv“
invasiv duktal	4	1	13	7
invasiv lobulär	7	2	9	5
<i>Total</i>	<i>11</i>	<i>3</i>	<i>22</i>	<i>12</i>

Wie in Tabelle 16 ersichtlich werden 11 Karzinome beim nicht-sensitiven Beurteilungsverfahren der MRT nicht entdeckt, darunter 4 invasiv duktales und 7 invasiv lobuläre Karzinome. 3 Karzinome werden gar nicht erkannt, selbst wenn „low probability“ als positiver Befund gezählt wird. Davon waren 2 invasiv lobulär und eines invasiv duktal.

Bei der PET-Auswertung wurden beim nicht-sensitiven Lesen insgesamt 22 Karzinome nicht entdeckt, hiervon waren 13 invasiv duktal und 9 invasiv lobulär. Beim sensitiven Lesen reduziert sich die Anzahl der nicht erkannten Karzinome auf 12, hierunter 7 invasiv duktales und 5 invasiv lobuläre.

**Tabelle 17: Größe der invasiv duktales Läsionen, die bei der Auswertung falsch-negativ waren**

<i>Größe (cm)</i>	<u><i>MRT</i></u>		<u><i>PET</i></u>	
	„high prob“= „positiv“	„high prob“+„low prob“= „positiv“	„maligne“ „positiv“	„maligne“+“suspekt“= „positiv“
≤0,5			1	1
>0,5-1,0	3		3	3
>1,0-2,0	1	1	3	2
>2,0-3,0			3	
>3,0-4,0			2	1
>4,0-5,0				
>5,0			1	
<i>Total</i>	<i>4</i>	<i>1</i>	<i>13</i>	<i>7</i>

## ERGEBNISSE

Bei der MRT-Analyse wurden beim nicht-sensitiven Lesen 4 invasiv duktale Läsionen falsch-negativ befundet, die eine Größe von weniger als 2 cm hatten, davon waren 3 kleiner als 1 cm. Wurde sensitiv gelesen, war nur 1 Läsion unter 2 cm Größe falsch-negativ befundet.

Bei der PET fällt auf, dass beim nicht-sensitiven Lesen Karziome aller Größen falsch-negativ befundet werden. Liest man sensitiv, werden überwiegend kleine Läsionen übersehen (Tab. 17).

**Tabelle 18: Größe der invasiv lobulären Läsionen, die bei der Auswertung falsch-negativ waren**

Größe (cm)	<u>MRT</u>		<u>PET</u>	
	„high prob“ = „positiv“	„high prob“ + „low prob“ = „positiv“	„maligne“ „positiv“	„maligne“ + „suspekt“ = „positiv“
≤0,5				
>0,5-1,0	2		2	1
>1,0-2,0	3	1	4	3
>2,0-3,0				
>3,0-4,0	2	1	2	1
>4,0-5,0				
>5,0			1	
<i>Total</i>	7	2	9	5

In Tabelle 18 ist die Größe der invasiv lobulären Karzinome die bei der Auswertung der MR-Mammographie und PET falsch-negativ waren dargestellt.

Beim nicht-sensitiven Lesen sind 5 von 7 von der MRT nicht erkannten Läsionen kleiner als 2 cm und 2 kleiner als 4 cm. Wird sensitiv gelesen, ist die Größe der beiden nicht erkannten Tumoren 1,8 und 4 cm.

Von der PET werden beim nicht-sensitiven Lesen 9 invasiv lobuläre Karzinome nicht erkannt, die in einem Größenbereich von 0,5 bis 5 cm liegen. Beim sensitiven Lesen sind es noch 5 Herde mit einer Größe zwischen 0,5 und 4 cm.

## ERGEBNISSE

**Tabelle 19: Histologie der falsch-positiven Läsionen**

<i>Histo</i>	<u><i>MRT</i></u>		<u><i>PET</i></u>	
	„high prob“= „positiv“	„high prob“+„low prob“= „positiv“	„maligne“ „positiv“	„maligne“+„suspekt“= „positiv“
Mastopathie	2	10		7
Fibroadenom	2	6		1
Sonstige	2	4	1	1
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>20</b>	<b>1</b>	<b>9</b>

Die Histologie der falsch-positiven Befunde bei der MR-Mammographie und der PET ist in Tabelle 19 aufgeführt.

Unter den 6 Läsionen, die bei der MRT-Analyse beim nicht-sensitiven Lesen als „falsch-positiv“ bewertet wurden, befanden sich 2 Mastopathien, 2 Fibroadenome, 1 duktales Adenom und 1 Granularzelltumor (neurogen, von Schwannzellen). Liest man sensitiv steigt die Zahl der falsch-positiven Befunde auf 20, darunter 10 Mastopathien, 6 Fibroadenome und 4 sonstige gutartige Veränderungen.

Bei der PET-Auswertung wurde beim nicht-sensitiven Lesen eine Läsion „falsch-positiv“ bewertet, die sich anschließend in der Histologie als duktales Adenom erwies. Beim sensitiven Lesen steigt die Anzahl der falsch-positiven Läsionen auf 9, darunter befanden sich 7 Mastopathien, 1 Fibroadenom und 1 sonstige gutartige Veränderung.

**Tabelle 20: Histologie der richtig-positiven Läsionen**

<i>Histo</i>	<u><i>MRT</i></u>		<u><i>PET</i></u>	
	„high prob“= „positiv“	„high prob“+„low prob“= „positiv“	„maligne“ „positiv“	„maligne“+„suspekt“= „positiv“
invasiv duktal	44	47	35	41
invasiv lobulär	7	12	5	9
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>59</b>	<b>40</b>	<b>50</b>

## ERGEBNISSE

Von insgesamt 48 invasiv duktalem Karzinomen wurden beim nicht-sensitiven Lesen von der MRT 44, von der PET 35 erkannt, beim sensitiven Lesen entdeckte die MRT 47 und die PET 41.

Beim invasiv lobulären Karzinom wurden von insgesamt 14 Läsionen beim nicht-sensitiven Lesen 7 durch die MRT und 5 durch die PET aufgespürt. Hingegen waren es beim sensitiven Lesen 12 bei der MRT und 9 bei der PET (Tab. 20).

**Tabelle 21: Größe der invasiv lobulären Läsionen, die bei der Auswertung richtig-positiv waren**

Größe (cm)	<u>MRT</u>		<u>PET</u>	
	„high prob“= „positiv“	„high prob“+„low prob“= „positiv“	„maligne“ „positiv“	„maligne“+“suspekt“= „positiv“
≤ 0,5				
> 0,5-1,0		2		1
> 1,0-2,0	3	5	2	3
> 2,0-3,0	1	1	1	1
> 3,0-4,0	1	2	1	2
> 4,0-5,0				
>5,0	2	2	1	2
<i>Total</i>	7	12	5	9

Betrachtet man die richtig-positiven Befunde bezüglich der Größe der invasiv lobulären Tumoren wie in Tabelle 18 aufgeführt, so liegt deren Größe beim nicht-sensitiven Lesen in der MRT und der PET zwischen 1 bis >5 cm, bei sensitivem Lesen zwischen 0,5 bis >5 cm. Besonders im Größenbereich >0,5-2,0 cm nimmt die Zahl der richtig-positiven Befunde bei der sensitiven Auswertung zu.

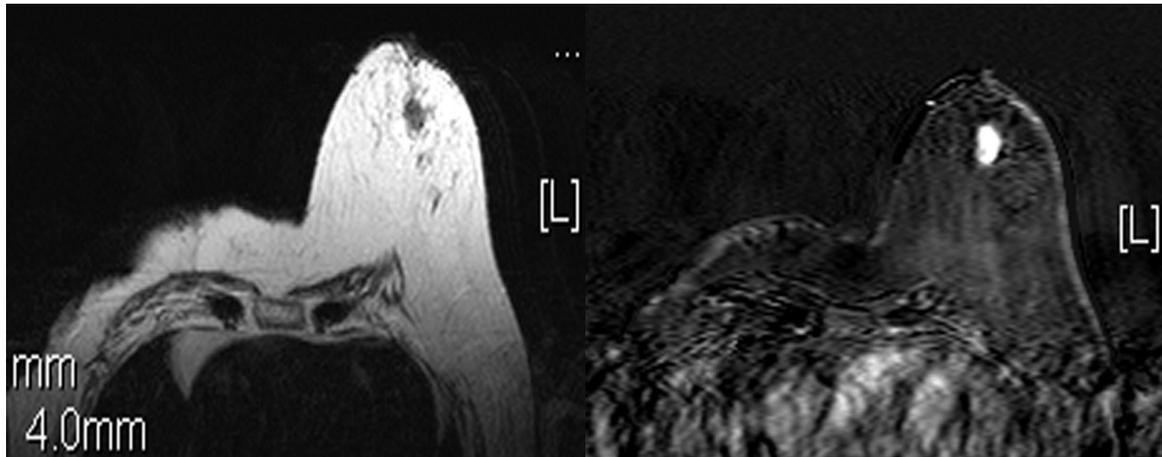
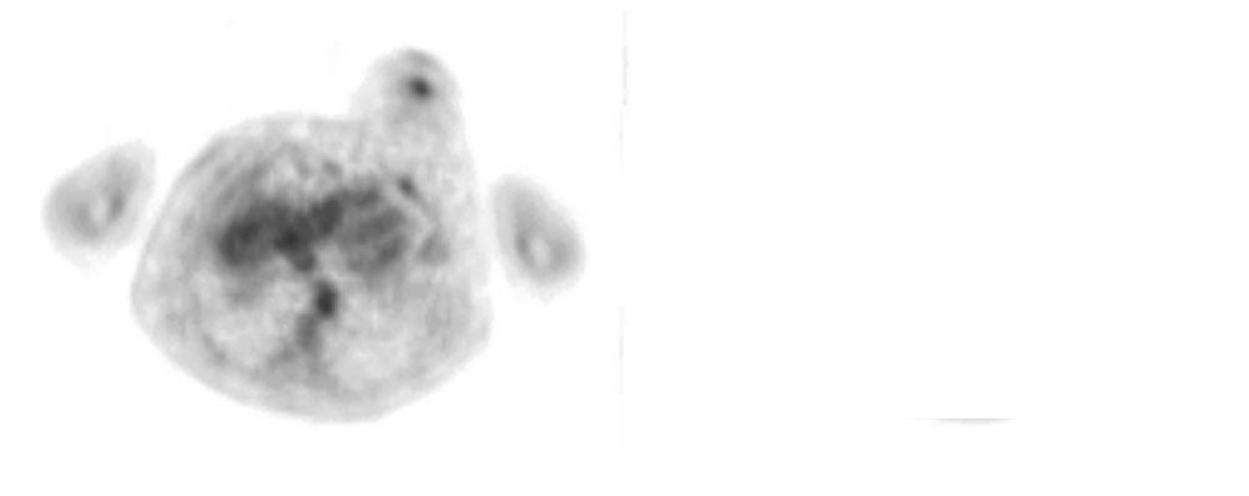
## ERGEBNISSE

**Tabelle 22: Größe der invasiv duktafen Läsionen, die bei der Auswertung richtig-positiv waren**

Größe (cm)	<i>MRT</i>		<i>PET</i>	
	„high prob“= „positiv“	„high prob“+„low prob“= „positiv“	„maligne“ „positiv“	„maligne“+„suspekt“= „positiv“
≤ 0,5				
> 0,5-1,0	2	5	1	1
> 1,0-2,0	9	9	7	8
> 2,0-3,0	13	13	10	13
> 3,0-4,0	7	7	5	6
> 4,0-5,0	6	6	6	6
>5,0	7	7	6	7
<i>Total</i>	44	47	35	41

Die Größe der invasiv duktafen Läsionen, die bei der Auswertung richtig-positiv waren, liegt sowohl bei der MRT als auch bei der PET bei sensitivem und nicht-sensitivem Lesen zwischen 0,5 bis >5 cm. Bei der MRT-Auswertung ist nur im Größenbereich >0,5-1,0 cm eine deutliche Zunahme beim sensitiven gegenüber dem nicht-sensitiven Lesen zu beobachten. Bei der PET lässt sich ein Anstieg der richtig-positiven Ergebnisse bei der sensitiven Auswertung besonders im Größenbereich >2,0-3,0 cm zeigen.

**Bildbeispiel 3: Vergleich MRT und PET bei einer Patientin mit einem invasiv duktalem Mammakarzinom**

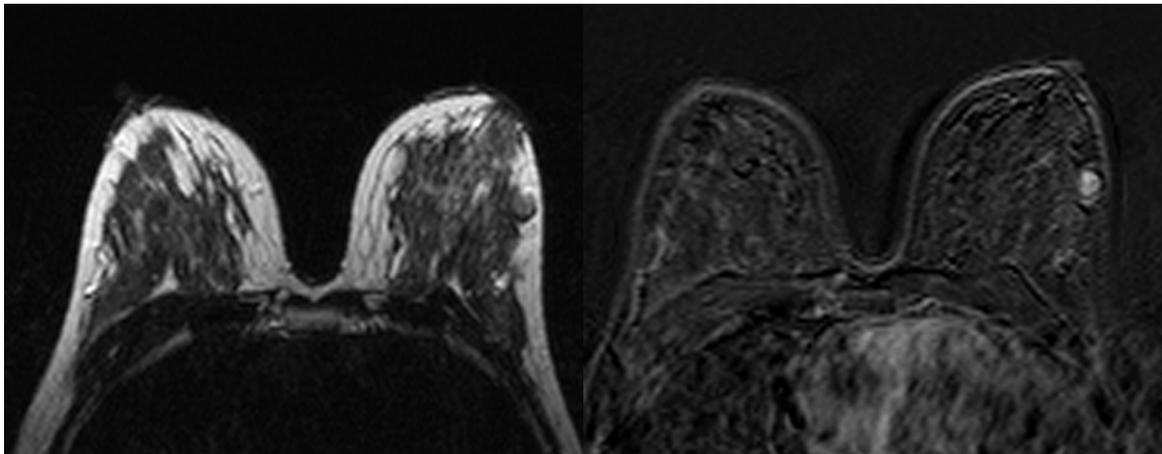


Sowohl in der MRT als auch in der PET wurde diese Läsion als Mammakarzinom (bei sensitivem wie nicht-sensitivem Lesen) richtig eingestuft.

### **Bildbeispiel 4: Vergleich MRT und PET bei einer Patientin mit einem Fibroadenom**

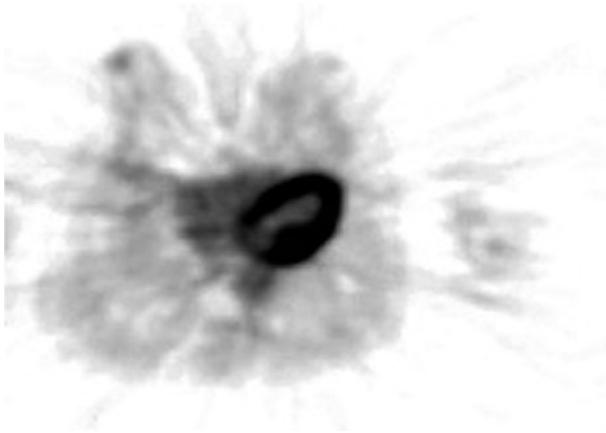


Im PET zeigte sich diese Läsion als richtig-negativ bei sowohl sensitivem als auch nicht sensitivem Lesen.

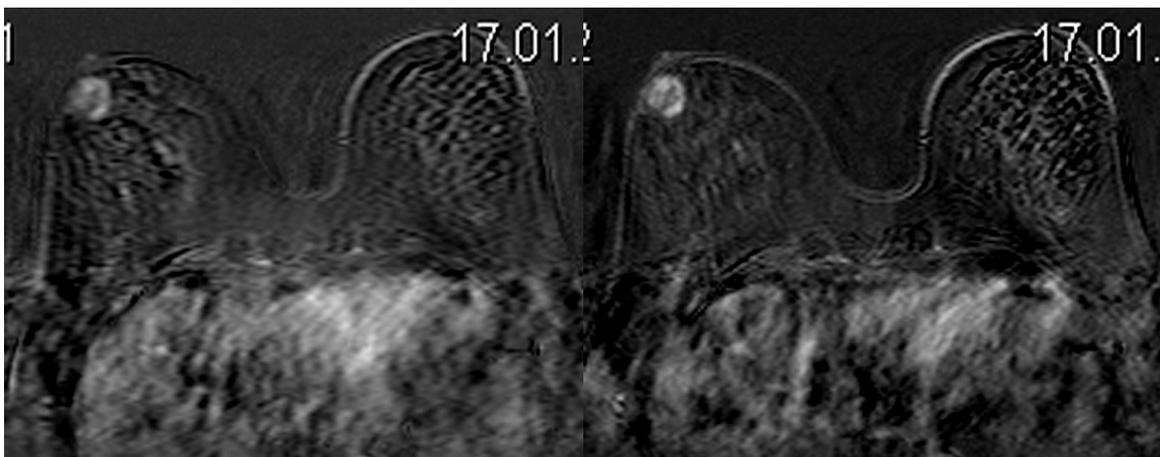


In der MR-Mammographie wurde diese Läsion bei nicht-sensitivem Lesen als richtig-negativ bzw. als falsch-positiv bei sensitivem Lesen befundet.

### **Bildbeispiel 5: Vergleich MRT und PET bei einer Patientin mit einem Fibroadenom**



Dieser gutartige Herd wurde in der PET-Auswertung bei sensitivem Lesen als falsch-positiv, bei nicht-sensitivem Lesen als richtig-negativ eingestuft.



In der MR-Mammographie wurde dieser Herd sowohl bei sensitivem als auch nicht sensitivem Lesen als falsch-positiv gewertet.

### 4 DISKUSSION

In der Diagnostik von Mammakarzinomen spielt nach wie vor die Mammographie die wichtigste Rolle. Unterstützt wird sie dabei durch die Klinik sowie Palpation und Sonographie (87).

Die Treffsicherheit der Palpation nimmt durch eine große Brust und die zentrale Lage einer kleinen Läsion ab, so dass weitere diagnostische Verfahren notwendig werden. Die Mammographie als wichtigste Screeningmethode erreicht zwar in fettreichen Arealen eine Sensitivität von fast 100 % und weist Mikrokalzifikationen als Zeichen für Malignität genau nach (81). Aber besonders in mammographisch dichtem, mastopathischen Gewebe, bei entzündlichen Veränderungen sowie bei der Untersuchung von Rezidiven bzw. Implantaten ergeben sich Probleme bei der Beurteilung der tumorösen Prozesse. Mithilfe der Sonographie lassen sich weitere diagnostische Fragestellungen insbesondere bezüglich der Differenzierung von soliden und zystischen Veränderungen beantworten. Jedoch lassen sich präinvasive als auch diffus wachsende Karzinome nicht verlässlich darstellen, so dass ein unauffälliger Ultraschallbefund nicht zum Malignomausschluss ausreicht. Selbst die Kombination aller drei Methoden kann in vielen Fällen keine Unterscheidung von malignen und benignen Läsionen machen. Deshalb werden in all diesen Fällen, bei denen keine klare diagnostische Aussage getroffen werden kann, zur weiteren Abklärung bioptische bzw. operative Eingriffe nötig. Allerdings wird auch dann nur bei einem von 5 bis 10 Eingriffen ein Malignom aufgedeckt. Das bedeutet, dass eine unnötig große Anzahl an invasiven Eingriffen durchgeführt wird, wobei jeder dieser Eingriffe die Beurteilbarkeit für eine anschließende Bildgebung durch das sich bildende Narbengewebe erschwert. Deshalb müssen weitere Untersuchungsmethoden, wie zum Beispiel die MRT und die PET entwickelt und erprobt werden, um in Zukunft die Anzahl der unnötig invasiven Eingriffe zu vermeiden. Ebenso können diese beiden Untersuchungsverfahren bei der Nachsorge von Tumorpatienten eine wichtige Rolle einnehmen, da die Mammographie nach operativen Eingriffen weniger spezifisch und daher weniger aussagekräftig ist. Weiter können bei der MRT und besonders bei der PET auch zusätzliche Informationen über den Lymphknotenstatus und eventuelle Metastasen gewonnen werden (37). Für die MR-Mammographie (40, 42, 44, 52, 63, 78, 85, 94) sowie die FDG-PET (15, 30, 13) gibt es zunehmend Autoren, die den Einsatz bei bestimmten Indikationen in Studien beschreiben und empfehlen. Vorteil dieser beiden Untersuchungsmethoden ist, dass sie im Gegensatz zu der Mammographie, Sonographie und der konventionellen MRT, die nur

strukturelle Informationen geben, auch funktionelle Informationen liefern können und somit eine Ergänzung in der Bildgebung darstellen (30). Jedoch variieren die Ergebnisse der MR-Mammographie vieler Studien sehr stark, vor allem durch ungenügende Standardisierung der Studien, so dass es zu vielen falsch-positiven und falsch-negativen Befunden kommt (41). Außerdem existieren zurzeit keine allgemeingültigen Richtlinien, welche Untersuchungstechnik bzw. welches Auswerteverfahren bei bestimmten Fragestellungen angewandt werden sollen. Das erschwert die Beurteilbarkeit und den Nutzen der MR-Mammographie bei der Diagnostik des Mammakarzinoms.

Bei denen in unserer Studie untersuchten 81 Patientinnen wurden insgesamt 94 Läsionen gefunden von denen 30 benigne, 62 maligne waren und 2 Karzinoma in situ, die nicht weiter in der Studie berücksichtigt wurden. Die Größe der entdeckten Tumoren lag zwischen 0,5 cm und 12,0 cm. Teilt man die malignen Läsionen histopathologisch nach der TNM-Klassifikation ein, finden sich Tumoren in jedem Stadium, d.h. von pT1a bis pT4. Gut 1/3 der Malignome war kleiner als 2 cm. Die restlichen Mammakarzinome verteilen sich von 2 cm Größe bis hin zu 12 cm recht gleichmäßig.

### 4.1 MRT

Betrachtet man nun die Ergebnisse der MR-Mammographie genauer, zeigt der Vergleich der histopathologischen Befunde mit denen der MR-Mammographie, wie viele der malignen Läsionen tatsächlich als richtig-positiv, richtig-negativ, falsch-positiv bzw. als falsch-negativ erkannt werden. Die Auswertung der MRT-Bilder, die 2 erfahrene Radiologen im Konsensusentscheid vornahmen, erfolgte an Hand zwei unterschiedlicher Methoden. Sie teilten die Läsionen in benigne, „low probability“ maligne und „high probability“ maligne ein. Somit ergab sich die Möglichkeit nicht-sensitiv zu Lesen, d.h. nur die als „high probability“ eingestuften Tumoren wurden als maligne gewertet, oder aber sensitiv zu Lesen, dann wurden „high probability“ und „low probability“ zusammen als maligne eingestuft. Daraus ergeben sich unterschiedliche Ergebnisse in der Auswertung der MR-Mammographie, die es im Folgenden darzustellen gilt.

Beim nicht-sensitiven Lesen werden 51 der 62 Malignome richtig-positiv erkannt. 6 Läsionen, die als „high probability“ maligne gewertet wurden, waren histopathologisch benigne und somit falsch-positiv. 10 der als benigne eingestuften Läsionen waren tatsächlich gutartig, also

## DISKUSSION

---

richtig-negativ. Jedoch 3 als benigne erkannte Prozesse waren maligne, d.h. ihre Befundung war falsch-negativ. Bei den als „low probability“ maligne eingestuften Läsionen waren 14 benigne und 8 maligne im histopathologischen Befund. Daraus ergibt sich, dass bei sensitivem Lesen 59 der 62 Malignome entdeckt werden, aber die Anzahl der falsch-positiven Ergebnisse von 6 auf insgesamt 20 ansteigt.

Vergleicht man beide Beurteilungsverfahren, so erhält man bei nicht-sensitivem Lesen 51 richtig-positive Befunde und bei sensitivem Lesen 59 richtig-positiven Befunden, des Weiteren 24 richtig-negative Befunde bei nicht-sensitivem und nur 10 richtig-negativen bei sensitivem Lesen. Die niedrige Zahl von 6 falsch-positiven Ergebnissen beim nicht-sensitiven Lesen steigt auf 20 falsch-positive beim sensitiven Lesen deutlich an. Die Anzahl der falsch-negativen hingegen fällt von 11 auf 3, wenn sensitiv gelesen wird. Für die Sensitivität in unserer Untersuchung bedeutet das, dass sie für nicht-sensitives Lesen bei 82,9 % liegt und auf 95,2 % ansteigt, sollte sensitiv gelesen werden. Im Gegensatz dazu fällt die Spezifität von 80 % auf nur noch 33,3 % ab und ist somit für sensitives Lesen deutlich schlechter als beim nicht-sensitiven Lesen. Somit entsprechen unsere Ergebnisse weitestgehend den Daten aus vorangegangenen Studien (58, 41). Betrachtet man den positiv-prädiktiven Wert, so ist dieser für nicht sensitives Lesen mit 89,5 % deutlich besser als der des sensitiven Lesens von 74,7 %. Beim negativ-prädiktiven Wert verhält es sich genau umgekehrt. 76,9 % werden bei sensitivem und 68,6 % bei nicht sensitivem Lesen erreicht. Daraus resultiert eine Treffsicherheit bei der MR-Mammographie von 81,5 % für nicht sensitives und von 75 % für sensitives Lesen.

Ein weiterer Gesichtspunkt in der Beurteilung der MR-Mammographie ist die Sensitivität der Untersuchungstechnik in Abhängigkeit von der Größe des histopathologischen Befundes. Besonders bei kleineren Tumoren zeigt sich ein deutlicher Vorteil des sensitiven gegenüber dem nicht-sensitiven Lesens. So werden 5 von 6 Mammakarzinomen, die kleiner als 1 cm sind, richtig erkannt, wohingegen beim nicht-sensitiven Beurteilungsverfahren nur eine von 6 malignen Läsionen richtig entdeckt wird. Bei den Tumoren, die Größer als 1 cm sind, ist der Unterschied in der Sensitivität der beiden Methoden deutlich geringer und beim sensitiven Lesen nur minimal besser. So werden von den 16 Malignomen, die zwischen 1 cm und 2 cm groß sind, beim nicht-sensitiven 4 und beim sensitiven Lesen 2 nicht erkannt, was sich in der Sensitivität in einem Unterschied von 75 % zu 87,5 % niederschlägt.

Als nächstes wurde die Sensitivität der MR-Mammographie in Abhängigkeit von der Histologie der Tumoren betrachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass invasiv duktales Karzinome

besser erkannt werden als invasiv lobuläre. Von 48 invasiv duktalem Mammakarzinomen wurden bei nicht-sensitivem Lesen nur 4 nicht erkannt, d.h. falsch-negativ beurteilt. Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 91,7 %. Liest man sensitiv reduziert sich die Anzahl der falsch-negativen auf ein nicht entdecktes Malignom und die Sensitivität erhöht sich auf 97,9 %. Für die invasiv lobulären Karzinome verhält es sich wie folgt. Bei nicht-sensitiver Beurteilung werden von 14 nur 7 maligne Tumoren richtig diagnostiziert, was eine Sensitivität von 50 % ergibt. Diese steigt beim sensitiven Lesen auf 80 %, da nur noch 2 Malignome unentdeckt bleiben.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die MR-Mammographie ein sehr sensitives Verfahren zur Beurteilung von Brustkrebs ist (39, 36, 67, 51). Jedoch weist sie deutliche Defizite bei der Spezifität auf. In der Literatur wird je nach Studie eine Schwankungsbreite von 50-92 % angegeben (51, 11). Auch spielen die Tumorgöße und der histologische Tumortyp bei der Diagnostik eine entscheidende Rolle. Für Läsionen kleiner 1cm und das invasiv lobuläre Karzinom sind die Ergebnisse noch nicht ausreichend. Somit gilt es weitere Verbesserung in der MR-Mammographiediagnostik anzustreben.

### 4.2 PET

Wie bei der MR-Mammographie wurden für die Befundung der PET-Untersuchung zwei unterschiedliche Beurteilungsverfahren angewandt. Die Bilder wurden in „unauffällig“, d.h. unwahrscheinlich maligne, „suspekt“, d.h. wahrscheinlich maligne und „maligne“, d.h. definitiv maligne eingeteilt. Anschließend wurden zum einen nur die als „maligne“ bewerteten Bilder als „positiv“ angesehen zum anderen wurden „maligne“ und „suspekt“ zusammen als „positiv“ im Sinne der PET eingestuft, dass heißt, es konnte wie bei der MRT-Auswertung sensitiv und nicht-sensitiv gelesen werden. Somit ergeben sich für beide Auswertungsmodelle unterschiedliche Ergebnisse, wenn man die Einstufung nach dem PET-Befund mit den tatsächlichen Ergebnissen der Histopathologie vergleicht.

So wurden von 92 in der histopathologischen Untersuchung kontrollierten Tumoren 41 Läsionen als „maligne“ eingestuft, wovon 40 einem Malignom entsprachen. Von 33 als „unauffällig“ bewerteten Prozessen waren 21 benigne und 12 maligne. Von 18 bei der PET-Untersuchung in „suspekt“ eingeteilten Läsionen waren 8 benigne und 10 maligne. Zählt man nur die als „maligne“ bewerteten Läsionen als positiv, so erhält man 40 richtig-positive, 29

## DISKUSSION

---

richtig-negative, 1 falsch-positives und 22 falsch-negative Ergebnisse. Im Gegensatz dazu ergeben sich folgende Werte, wenn „maligne“ und „suspekt“ zusammengefasst werden: 50 richtig-positiv, 21 richtig-negativ, 9 falsch-positiv und 12 falsch-negativ. Somit steigt im direkten Vergleich die Anzahl der richtig-positiven um 10, die falsch-negativen ebenso wie die falsch-positiven Diagnosen werden mehr, aber die falsch-negativen Ergebnisse werden deutlich von 22 auf 12 verringert, wenn sensitiver gelesen wird. Die Sensitivität liegt bei 64,5 %, wenn „maligne“ als bösartig gewertet wird. Fasst man „maligne“ und „suspekt“ zusammen, steigt die Sensitivität auf 80,6 % an. Allerdings fällt dabei die Spezifität von 96,7 % sehr deutlich auf 70,0 % ab. Beim Vergleich der FDG-PET mit in der Literatur beschriebenen Studien zeigt sich, dass die Sensitivität bei beiden Ausleseverfahren mit 64,5 % bzw. 80,6 % im Gegensatz zu 85-95 % bei Flanagan oder Avril (31, 3) geringer ausfällt. Die Spezifität wird in der Literatur abhängig von der Quelle zwischen 80 % und 95 % und liegt bei unserer Untersuchung zwischen 70 % und 96,7 % (31, 74). Der positiv-prädiktive Wert ist mit 97,6 % für nicht-sensitives Lesen sehr hoch und zugleich weitaus genauer als für das sensitive Lesen, das nur auf eine positive Vorhersage von 84,7 % kommt. Der negativ-prädiktive Wert ist für beide Auswerteverfahren mit 56,7 % bzw. 63,6 % gering. In der Treffsicherheit drückt sich das folgendermaßen aus: 75,0 %, wenn „maligne“ als positiv gelesen wird und 77,2 % für „maligne“ und „suspekt“ bewertete Läsionen.

Als einen weiteren Aspekt der PET-Untersuchungen in dieser Studie wurde, wie schon bei der MR-Mammographie, die Abhängigkeit der Sensitivität von der Größe der malignen Tumoren betrachtet. Insgesamt wurde festgestellt, dass die Sensitivität für Tumoren, die kleiner als 1 cm groß waren, in unserer Studie sehr schlecht war. So wird bei nicht-sensitivem Lesen nur eines von 6 Malignomen erkannt und bei sensitivem Lesen 1 Mammakarzinom mehr diagnostiziert, d.h. 2 von 6 werden erkannt. Bei einer Größe der malignen Prozesse über 1 cm steigt zwar die Sensitivität an, 56,3 % für „maligne“ als positiv und 68,8 % für „maligne“ und „suspekt“ als positiv, aber erst ab einer Größe über 2 cm liegt die Sensitivität für die Beurteilungsverfahren bei 78,6 %, bzw. 100 % (45).

Ein weiterer Gesichtspunkt, der in der Auswertung der PET-Untersuchung genauer beleuchtet werden kann, ist die Abhängigkeit der Sensitivität von der Histopathologie der Tumoren. So werden von 48 invasiv duktalem Karzinomen bei nicht sensitivem Lesen 13 falsch-negativ befundet, was einer Sensitivität von 72,9 % entspricht. Bei sensitivem Lesen sinkt die Anzahl der falsch-negativen Ergebnisse auf 7 und man erhält eine Sensitivität für dieses Auswerteverfahren von 85,4 %. Wie schon bei der MR-Mammographie werden auch bei der PET-Untersuchung invasiv lobuläre Karzinome schlechter erkannt. So werden 9 von 14 bei

„maligne“ als positiv bzw. 5 von 14 bei „maligne“ und „suspekt“ als positiv nicht richtig diagnostiziert, das heißt falsch-negativ beurteilt und übersehen. Dies entspricht einer Sensitivität für die Beurteilung der PET von 35,7 % bei nicht sensitivem bzw. 64,3 % bei sensitivem Lesen und liegt somit deutlich unter der der invasiv duktalem Karzinome.

Für die PET gilt ähnliches wie für die MR-Mammographie, wobei die Stärke der PET die hohe Spezifität ist (1, 4, 3, 5, 22, 24, 46, 53, 65, 66, 69, 73, 74, 76, 91, 103, 97). Im Gegensatz dazu weist die MRT eine hohe Sensitivität auf. Somit ließen sich beide Verfahren ergänzend einsetzen. Auch für die PET bedarf es noch weiterer Entwicklung, um sowohl kleinere Tumoren sicher zu entdecken als auch invasiv lobuläre Karzinome besser zu diagnostizieren.

### 4.3 MRT-PET im direkten Vergleich

Als nächstes wenden wir uns dem direkten Vergleich der Ergebnisse von MR-Mammographie und der PET in unserer Studie zu. Betrachtet man nur die Untersuchungsergebnisse des nicht-sensitiven Lesens, so bekommt man bei der MRT 51, bei der PET hingegen nur 40 richtig-positive Befunde der insgesamt 62 histopathologisch nachgewiesenen Malignome. 24 richtig-negative eingestufte Läsionen bei der MR-Mammographie stehen 29 erkannten benignen Läsionen der PET-Diagnostik gegenüber. Die Zahl der falsch-positiven Befunde ist bei der PET mit 1 deutlich geringer als bei der MRT mit 6. Im Gegensatz dazu sind die falsch-negativen Befunde in der MR-Untersuchung mit 11 zu 22 als benigne gewerteten Läsionen bei der PET um die Hälfte geringer. Für die Sensitivität der jeweiligen Untersuchungsmethode heißt das, dass sie für die MR-Mammographie bei 82,3 %, die PET bei 64,5 % liegt und damit bei der MRT deutlich besser ist (56). Bei der Spezifität verhält es sich genau umgekehrt und die PET ist mit 96,7 % im Vergleich zur MRT mit 80,0 % deutlich spezifischer im Erkennen der malignen Prozesse. Daraus ergibt sich, dass die PET eine höhere Aussagekraft besitzt, wobei eine als maligne erkannte Läsion auch tatsächlich ein Malignom darstellt. Dies drückt sich im positiv-prädiktiven Wert von 97,6 % aus, der bei der MRT mit 89,5 % etwas schlechter ist. Allerdings werden bei der PET auch viele Mammatumoren gar nicht aufgespürt, was der negativ-prädiktive Wert von 56,9 % deutlich zum Ausdruck bringt. Die MR-Mammographie liefert in dieser Hinsicht bessere Untersuchungsergebnisse und 68,6 % der als richtig-negativ erkannten Läsionen sind tatsächlich gutartig. Für beide Untersuchungsmethoden ergeben sich aus den in der Studie

## DISKUSSION

---

gewonnen Daten eine Treffsicherheit von 81,5 % für die MRT und von 75,0 % für die PET, die in der Histopathologie bestätigten Diagnosen zu erkennen.

Wählt man bei der Auswertung eine sensitive Vorgehensweise, bekommt man etwas andere Ergebnisse, die im Folgenden dargestellt werden. Bei der MR-Mammographie werden 59 Prozesse richtig-positiv erkannt und somit 9 mehr als bei der PET-Untersuchung. Jedoch hat die PET Vorzüge in der Differenzierung von benignen Tumoren. In Zahlen ausgedrückt heißt das, dass die PET 21, die MRT allerdings nur 10 Läsionen richtig-negativ einstuft. Die Anzahl der falsch-positiven Befunde ist ebenfalls bei der PET im Gegensatz zur MRT geringer. So diagnostiziert die PET 9 falsch-positiv, die MRT hingegen mehr als doppelt soviel, nämlich 20. Die Anzahl der falsch-negativ gewerteten Tumoren ist wiederum bei der MRT mit 3 zu 12 falsch-negativen Befunden bei der PET deutlich geringer. Vergleicht man nun die Sensitivität beider Untersuchungstechniken bei sensitivem Auswerteverfahren, so erhält man für die MRT mit 95,2 % einen sehr hohen Wert für die Sensitivität, der den der PET von nur 80,6 % weit übertrifft. Allerdings sinkt bei der MR-Mammographie dadurch die Spezifität auf 33,3 %, hingegen bei der PET nur auf 70,0 %. Der positive Vorhersagewert der Untersuchung fällt für beide Techniken bei sensitivem Lesen. Für die MRT fällt er auf 74,7 % und für die PET auf 84,7 %, wohingegen der negativ-prädiktive Wert auf 76,9 % bzw. immer noch schlechte 63,6 % steigt. Bei der MRT führt das dazu, dass die Treffsicherheit bei sensitivem Lesen sogar auf 75,0 % fällt und man genau abwägen muss, ob die Zahl der mehr erkannten Malignome den Verlust der Spezifität, positiv-prädiktivem Wert und Treffsicherheit aufwiegen. Die Treffsicherheit der PET steigt bei sensitiver Auswertung sogar noch von 75,0 % auf 77,2 % an.

Bei dem direkten Vergleich der Histologie der falsch-negativen Läsionen kann man feststellen, dass bei beiden Untersuchungstechniken Mammakarzinome nicht entdeckt werden und zwar die invasiv lobulären schlechter als die invasiv duktales Karzinome (5). So werden bei der MRT von 48 invasiv duktales Mammakarzinomen bei nicht-sensitivem Lesen 4 nicht erkannt, bei sensitivem bleibt nur noch eines unentdeckt. Bei der PET hingegen werden 13 bei nicht-sensitivem und 7 bei sensitivem Lesen nicht aufgespürt. Das bedeutet, dass die Sensitivität der MR-Mammographie bei 91,7 % bei nicht-sensitiver bzw. 97,9 % bei sensitiver Lesetechnik liegt. Die Sensitivität der PET liegt etwas darunter und erreicht bei nicht-sensitivem Lesen 72,9 % und steigt bei „maligne“ und „suspekt“ als positiv auf 85,4 % an. Betrachtet man die Ergebnisse für invasiv lobuläre Mammakarzinome wird deutlich, dass diese erheblich schlechter von beiden Untersuchungsmethoden entdeckt werden. In Zahlen heißt das, dass von 14 Läsionen bei nicht-sensitiver Auswertung der MRT 7

## DISKUSSION

---

Mammakarzinome nicht diagnostiziert werden. Liest man sensitiv sind es nur noch 2 Malignome, die verborgen bleiben. Bei der PET sind es sogar 9 invasiv lobuläre Karzinome die unentdeckt bleiben, wenn nicht-sensitiv gelesen wird. Die Anzahl der falsch-negativen Befunde lässt sich bei sensitivem Lesen noch auf 5 senken. So ergeben sich für die Sensitivitäten der beiden Methoden folgende Werte: 50 % bei nicht-sensitiver, 85,7 % bei sensitiver Lesetechnik der MR-Mammographie. Bei der PET ergeben sich sehr schlechte 35,7 % bzw. 64,3 % bei sensitiver Auswertung. Diese Zahlen verdeutlichen sehr anschaulich, dass beide Diagnoseverfahren bei invasiv duktalem Mammakarzinomen sehr gute Ergebnisse liefern, aber bei den invasiv lobulären selbst bei sensitiver Lesetechnik noch nicht ausreichend exakte Diagnosen erzielen.

Inwiefern die Größe der Malignome bei der Diagnose eine Rolle spielt, zeigt sich wenn man die Größe der falsch-negativen Befunde betrachtet. Bei der MR-Mammographie scheint sich die Größe zumindest bei der Diagnose der invasiv duktalem Karzinome auszuwirken. So sind die 3 der 4 bei nicht-sensitiver Auswertung unentdeckten Malignome kleiner als 1 cm. Nur eines hat eine Größe zwischen 1 und 2 cm. Bei sensitivem Lesen bleibt nur noch diese eine zwischen 1 und 2 cm Größe übrig, dass heißt sie wird nicht erkannt. Bei der PET lässt sich bei nicht-sensitivem Lesen kein wirklicher Zusammenhang zwischen der Größe der Läsion und deren Aufdeckung erkennen. So sind die falsch-negativen Befunde gleichmäßig auf alle Größen verteilt. Liest man sensitiv werden die größeren Malignome besser entdeckt und es zeigt sich eine Abhängigkeit der Diagnose von der Größe der Läsion. Bei den invasiv lobulären Mammakarzinomen zeigt sich unabhängig von dem Auswerteverfahren bei der MR-Mammographie sowie der PET eine Abhängigkeit von der Größe. So sind bei nicht-sensitiver Auswertung der MRT 5 der 7 Läsionen kleiner als 2 cm, aber bei sensitiver Lesetechnik sind die beiden falsch-negativen Befunde ca. 2 und 4 cm. Bei der PET liegt die Größe der nicht entdeckten Läsionen zwischen 0,5 und größer als 5 cm. Jedoch 6 der 9 Malignome sind kleiner als 2 cm. Liest man sensitiv, ist das Verhältnis 4 zu 5, so dass bei der PET-Untersuchung im Gegensatz zu den invasiv duktalem bei den invasiv lobulären Karzinomen eine Abhängigkeit von der Größe festzustellen ist.

Die Histologie der falsch-positiven Läsionen bei der MR-Mammographie und der PET ist folgendermaßen: Unter den 6 Läsionen, die bei der MRT-Analyse beim nicht-sensitiven Lesen als „falsch-positiv“ bewertet wurden, befanden sich 2 Mastopathien, 2 Fibroadenome, 1 duktales Adenom und 1 Granularzelltumor (neurogen, von Schwannzellen). Liest man sensitiv steigt die Zahl der falsch-positiven Befunde auf 20, darunter 10 Mastopathien, 6 Fibroadenome und 4 sonstige gutartige Veränderungen. Bei der PET-Auswertung wurde beim

## DISKUSSION

---

nicht-sensitiven Lesen eine Läsion „falsch-positiv“ bewertet, die sich anschließend in der Histologie als duktales Adenom erwies. Beim sensitiven Lesen steigt die Anzahl der falsch-positiven Läsionen auf 9, darunter befanden sich 7 Mastopathien, 1 Fibroadenom und 1 sonstige gutartige Veränderung.

Beim Vergleich beider Verfahren wird deutlich, dass sie unterschiedliche Stärken und Schwächen haben. Vorteil der dynamischen MR-Mammographie und der FDG-PET der Brust ist, dass sie funktionelle Informationen des untersuchten Gewebes liefern und somit Standard-Untersuchungstechniken wie die Mammographie und Sonographie, welche nur strukturelle Informationen geben, ergänzen können (30). Während die MR-Mammographie eine höhere Sensitivität aufweist, zeigt die PET eine sehr gute Spezifität. Schwächen haben beide Untersuchungen beim Aufspüren von kleinen Läsionen sowie von invasiv lobulären Karzinomen. Die Möglichkeit beide Untersuchungen ergänzend einzusetzen könnte die Tumorsuche weiter verbessern. Die in der sensitiven MR-Mammographie gefunden Herde ließen sich dann mit der spezifischen PET verifizieren. Ein Vorteil der PET ist, dass man mit einer Untersuchung und Strahlendosis gleichzeitig den Primärherd und den Lymphknotenstatus bzw. eventuelle Fernmetastasen aufspüren kann. So könnte mittels einer Ganzkörper PET-Untersuchung ohne weitere radioaktiven Belastung und größeren Zeitaufwand ein Staging durchgeführt werden. Die PET kann die histologische Untersuchung der Lymphknoten (pN) nicht ersetzen, sie kann aber prätherapeutische Informationen zu einer Lymphknotenmetastasierung liefern und somit den folgenden Therapieentscheid beeinflussen (17, 13). Bei der Darstellung der axillären Lymphknotenmetastasen könnte in Zukunft auch die MR-Mammographie eingesetzt werden. Hierfür müssten geeignete Spulen entwickelt werden, die neben dem Brustdrüsengewebe gleichzeitig das Gewebe in der Axillarregion abbilden können (59). Die Überlebensdauer von Patientinnen mit einem operablen Brustkrebs ist vom aktuellen Lymphknotenstatus abhängig. Oft hat der Tumor bei der Erstdiagnose und Therapiebeginn bereits metastasiert. Mittels der FDG-PET lassen sich sowohl der Primärtumor als auch Lymphknotenmetastasen in den einzelnen Quadranten der betroffenen Brust in einer Untersuchung ohne zusätzliche Strahlenbelastung darstellen (93). Beim Staging kann die PET im Vergleich zu den herkömmlichen Staging-Untersuchungen die tatsächliche Ausbreitung der Erkrankung darstellen und dadurch oft eine unerwartete Metastasierung aufdecken (30, 15, 7).

Im Bereich der MR-Mammographie könnten tumorspezifische Kontrastmittel eine höhere Sicherheit bei der Entdeckung von malignen Läsionen bringen. Für die PET werden momentan in diversen Studien unterschiedliche Tracer-Moleküle wie zum Beispiel <sup>11</sup>C

markierte Aminoisobuttersäure,  $^{18}\text{F}$  markiertes 3`deoxy-3`fluorothymidin oder  $^{68}\text{Ga}$  markierte monoklonale Antikörper gegen Glycoproteine (MUC-1), welche bei 95 % aller Mammakarzinome im Tumorgewebe übermäßig exprimiert werden, untersucht (89, 80, 79).

#### 4.4 Schlussfolgerung

Ziel dieser Studie war es die diagnostische Wertigkeit der dynamischen MR-Mammographie und Positronen-Emissions-Tomographie (F-18 FDG-PET) bei Patientinnen mit Verdacht auf Brustkrebs zu evaluieren und einen Vergleich der beiden Methoden hinsichtlich der Differenzierung von benignen und malignen Brustgewebsveränderungen zu erarbeiten. Anhand der vergleichend durchgeführten diagnostischen Bildgebung mittels MRT und PET wurde die Sensitivität und Spezifität zur Erkennung von Mammakarzinomen erhoben.

Hierbei zeigte sich eine hohe Sensitivität bei geringerer Spezifität für die MR-Mammographie. Die FDG-PET zeichnete sich durch eine hohe Spezifität bei jedoch geringer Sensitivität aus. Beide Techniken haben somit eine komplementäre Bedeutung: während die MR-Mammographie sich für die sensitive Detektion von pathologischen Befunden eignet, ist die FDG-PET besser geeignet hinsichtlich potentieller Malignität Stellung zu nehmen.

Die Tumorgröße spielt bei beiden Verfahren eine wichtige Rolle. Sind die Läsionen kleiner als 1 cm nimmt die Sensitivität stark ab. Bei der MRT lassen sich im Gegensatz zur PET durch sensitives Lesen aber deutlich bessere Ergebnisse erzielen. So steigt die Anzahl der entdeckten Tumoren von 1 auf 5 von insgesamt 6 Läsionen, die kleiner als 1cm waren.

Auch die Tumorart spielt bei der Diagnostik mit der MR-Mammographie und der PET eine Rolle. So werden invasiv duktale Karzinome besser erkannt als invasiv lobuläre.

Die Möglichkeit beide Untersuchungen ergänzend einzusetzen könnte die Tumorsuche weiter verbessern. Die in der sensitiven MR-Mammographie gefunden Herde ließen sich dann mit der spezifischen PET verifizieren.

### 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Diagnose des Mammakarzinoms basiert hauptsächlich auf der Mammographie und wird durch die Klinik, Palpation und Sonographie unterstützt. Die Diagnosesicherung erfolgt durch Biopsie bzw. operativen Eingriff, da in vielen Fällen nur so eine exakte Diagnose gestellt werden kann. Jeder dieser Eingriffe bedeutet eine Belastung für die Patienten und kann durch Narbenbildung auch nachfolgende Untersuchungen negativ beeinflussen. Deshalb sollten weitere Untersuchungsmethoden gefunden werden, die helfen schneller und sicherer eine Diagnose stellen zu können. In unserer Studie untersuchten wir daher den Einsatz von MR-Mammographie und der PET in der Mammakarzinomdiagnostik.

Ziel war es die Sensitivität und Spezifität beider Untersuchungstechniken zu ermitteln und zu zeigen welche Möglichkeiten sie bieten bzw. welche Schwächen sie noch offenbaren.

Insgesamt wurden 81 Patientinnen untersucht und 92 Läsionen gefunden. Von diesen waren 30 gutartige und 62 bösartige Tumoren. Die Bilder der MR-Mammographie sowie der PET wurden unabhängig untersucht, eingestuft und anschließend mit der Histologie verglichen. Die Auswertung der MRT erfolgte durch 2 erfahrene Radiologen durch Konsensusentscheid. Sie teilten die Läsionen in benigne, „low probability“ und „high probability“ maligne ein und werteten danach die Daten einmal nicht-sensitiv, d.h. nur „high probability“ wurde als maligne gezählt und einmal sensitiv, d.h. „low probability“ und „high probability“ zusammen wurden als maligne eingestuft, aus. Dadurch ergeben sich je nach Auswerteverfahren unterschiedliche Ergebnisse für die MR-Mammographie. Für nicht-sensitives Lesen liegen die Sensitivität bei 82,9 %, die Spezifität bei 80 %, der positiv-prädiktive Wert bei 89,5 %, der negativ-prädiktive Wert bei 68,6 % und die Treffsicherheit bei 81,5 %. Entsprechend ergibt sich für sensitives Lesen eine Sensitivität von 95,2 %, eine Spezifität von 33,3 %, ein positiv-prädiktive Wert von 74,7 %, ein negativ-prädiktive Wert von 76,9 % und eine Treffsicherheit von 75 %.

Das bedeutet, dass bei sensitivem Lesen zwar eine höhere Sensitivität erreicht werden kann, die aber auf Kosten einer sehr geringen Spezifität geht. Auch die Treffsicherheit und der positiv-prädiktive Wert nehmen ab, so dass man genau abwägen muss, wann und bei welcher Fragestellung man welches Verfahren anwendet.

Bei der PET-Untersuchung wurde ähnlich vorgegangen. Die Bilder wurden in „unauffällig“, „suspekt“ und „maligne“ eingestuft und dann nicht-sensitiv, d.h. nur „maligne“ als „positiv“ in der Tumoreinstufung, bzw. sensitiv, d.h. „suspekt“ und „maligne“ zusammen als positiver

## ZUSAMMENFASSUNG

---

Malignombefund, ausgewertet. Daraus ergibt sich für nicht-sensitives Lesen eine Sensitivität von 64,5 %, eine Spezifität von 96,7 %, ein positiv-prädiktive Wert von 97,6 %, ein negativ-prädiktive Wert von 56,7 % und eine Treffsicherheit von 75 %. Bei sensitivem Lesen sind die Ergebnisse wie folgt: Sensitivität 80,6 %, Spezifität 70,0 %, positiv-prädiktiver Wert 84,7 %, negativ-prädiktiver Wert 63,6 %, Treffsicherheit 77,2 %.

Die PET-Untersuchung zeichnet sich durch eine sehr hohe Spezifität und einer geringen Sensitivität aus, im Gegensatz dazu ist MR-Mammographie die wesentlich sensitivere Untersuchungsmethode mit schlechter Spezifität.

Die Tumorgröße spielt bei beiden Verfahren eine wichtige Rolle. Sind die Läsionen kleiner als 1 cm nimmt die Sensitivität stark ab. Bei der MRT lassen sich im Gegensatz zur PET durch sensitives Lesen aber deutlich bessere Ergebnisse erzielen. So steigt die Anzahl der entdeckten Tumoren von 1 auf 5 von insgesamt 6 Läsionen, die kleiner als 1 cm waren.

Auch die Tumorart spielt bei der Diagnostik mit der MR-Mammographie und der PET eine Rolle. So werden invasiv duktales Karzinome besser erkannt als invasiv lobuläre. In Zahlen ausgedrückt heißt das, dass die Sensitivität für die Diagnose des invasiv duktales Karzinoms bei der MRT bei nicht-sensitiver Auswertung 91,7 % bzw. bei sensitiver 97,9 % liegt und entsprechend für die PET bei 72,9 % bzw. 85,4 %. Bei den invasiv lobulären Karzinomen liegt die Sensitivität für die MRT bei 50 % bzw. 85,7 % und bei der PET sogar nur bei 35,7 % bzw. 64,3 %.

Abschließend lässt sich sagen, dass beide Untersuchungsmethoden eine komplementäre Bedeutung in der Diagnostik des Mammakarzinoms haben. In dieser Studie zeigten sich Limitationen in der Spezifität bei der MR-Mammographie und in der Sensitivität bei der PET. Verbesserungen lassen sich in der MRT möglicherweise durch die Entwicklung tumorspezifischer Kontrastmittel erzielen. Derzeit ist die Anwendung von MR-Mammographie und PET speziellen, klinischen Fragestellungen vorbehalten.

### 6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 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 (1993) 743-750
- 2 Ariga R., Bloom K., Reddy V.B., Kluskens L., Francescatti G., Dowlat K., Siziopikou P., Gattuso P.; *Fine-needle aspiration of clinically suspicious palpable breast masses with histopathologic correlation.*; Am J Surg 184 (2002) 410-413
- 3 Avril N., Bense S., Ziegler S.I., Dose J., Weber W., Laubenbacher C., Römer W., Janicke F., Schwaiger M.; *Breast imaging with fluorine-18-FDG PET: quantitative image analysis.*; J Nucl Med. 38 (1997) 1186-1191
- 4 Avril N., Dose J., Janicke F., Bense S., Ziegler S., Laubenbacher 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 (1996) 1848-1857
- 5 Avril N., Rose C.A., Schelling M., Dose J., Kuhn W., Bense S., Weber W., Ziegler S., Graeff H., Schwaiger M.; *Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations.*; J Clin Oncol 18 (2000) 3495-3502
- 6 Azzopardi J.G.; *Benign and malignant proliferative epithelial lesions of the breast: a review.*; Eur J Cancer Clin Onkol 19 (1993) 1717-1720
- 7 Bar-Shalom R., Valdivia A.Y., Blaufox M.D. ; *PET Imaging in Oncology.*; Semin Nucl Med 30 (2000) 150-185
- 8 Bassett L.W., Ysrael M., Gold R.H., Ysrael C.; *Usefulness of mammography and sonography in woman less 35 years of age.*; Radiology 180 (1991) 831-835
- 9 Bauer M., Madjar H.; *Bildgebende Diagnostik der Mamma.*; Der Gynäkologe 06 (2000) 450-459
- 10 Bauer M., Madjar H.; *Bildgebende Diagnostik der Mamma.*; Der Gynäkologe 05 (2000) 370-379

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- 11 Baum F., Fischer U., Vosshenrich R., Grabbe E.; *Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast.*; Eur. Radiol. 12 (2002) 1087-1092
- 12 Bayerisches Ärzteblatt; *Mamma-Karzinom.*; Sonderbeilage des Bayerischen Ärzteblattes. 08/ 1998
- 13 Bender H., Kirst J., Palmedo H., Schomburg A., Wagner U., Ruhlmann J., Biersack H.J. ; *Value of 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma.*; Anticancer Res 17 (1997) 1687-1692
- 14 Bird R.E., Wallace T.W., Yankaskas B.C.; *Analysis of cancers missed at screening mammography.*; Radiology 184 (1992) 613-617
- 15 Bombardieri E., Crippa F., Maffioli L., Greco M. ; *Nuclear medicine techniques for the study of breast cancer.*; Eur J of Nucl Med 24 (1997) 809-824
- 16 Bosari S., Lee A.K., DeLollis R.A.; *Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma.*; Hum Pathol 23 (1992) 755-761
- 17 Brix G., Henze M., Knopp M.V., Lucht R., Doll J., Junkermann H., Hawighorst H., Haberkorn U.; *Comparison of pharmacokinetic MRI and [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose PET in the diagnosis of breast cancer: initial experiance.*; Eur. Radiol. 11 (2001) 2058-2070
- 18 Brown M.L., Houn F., Sickles E.A., Kessler L.G.; *Screening mammography in community practice: positive predictive value of abnormal findings and yield of follow up diagnostic procedures.*; Am J Roentgenol 16 (1995) 1373-1377
- 19 Buadu L.D., Murakami J., Murayama S., Hashiguchi N., Sakai S., Masuda K., Toyoshima S., Kuroki S., Ohno S.; *Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis.*; Radiology 200 (1996) 639-649
- 20 Buckley D.L., Drew P.J., Mussurakis S., Monson J.R., Horsman A.; *Microvessel density of invasive breast cancer assessed by dynamic Gd-DTPA enhanced MRI.*; J.Magn Reson.Imaging 7 (1997) 461-464
- 21 Clay M.G., Hiskop G., Kan L.; *Screening mammography in British Columbia 1988-1993.*; Am J Surg 167 (1994) 490-492

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- 22 Crowe J.P. Jr., Adler L.P., Shenk R.R., Sunshine J.; *Positron emission tomography and breast masses: comparison with clinical, mammographic, and pathological findings.*; Ann Surg Oncol 1 (1994) 132-140
- 23 De Waal J.C., Eiermann W., Gauwerky J., Hölzel D., Keßler M., Mahl G., Sittek H., Strigl R., Untch M.; *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Mammakarzinome*; In: Sauer H (ed) *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Mammakarzinome*, 7. Aufl. Tumorzentrum München, pp 1–9, 1998
- 24 Dehdashti F., Mortimer J.E., Siegel B.A., Griffeth L.K., Bonasera T.J., Fusselman M. J., Detert D.D., nellenbogen 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 (1995) 1766-1774
- 25 Delorme S.; *Mammasonographie und Magnetresonanz-Mammographie als ergänzende Methoden im Mammographiescreening.*; Der Radiologe 04 (2001) 371-378
- 26 Donegan W.L.; *Evaluation of a palpable breast mass.*; N Engl J Med 327 (1992) 937-942
- 27 Eubang W.B., Mankoff D.A.; *The role of PET in breast cancer: FDG and Future Directions.*; Seminars In Breast Disease 3 (2002)
- 28 European Pathology Working Group, 1997; *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau.*; In: Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Eine nationale S3-Leitlinie, Deutsche Krebsgesellschaft e. V. Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), 2003
- 29 Evans W.P.; *Stereotactic fine-needle aspiration and core biopsy.*; In: Kopans D.B., Mendelson M.D. (eds) *Syllabus: a categorial course in breast imaging.* RSNA, Oak book, IL pp 151-160, 1995
- 30 Flanagan F.L., Dehdashti F., Siegel B.A. ; *PET in breast cancer.*; Semin Nucl Med 4 (1998) 290-32
- 31 Flanagan F.L., Dehdashti F., Siegel B.A.; *PET in breast cancer.*; Semin Nucl Med 28 (1998) 290-302
- 32 Fobben E.S., Rubin C.Z., Kalisher L., Dembner A.G., Seltzer M.H., Santoro E.J.; *Breast MR imaging with commercially available techniques: radiologic-pathologic correlation.*; Radiology 196 (1995) 143-152

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- 33 Folkman J., Klagsbrun M.; *Angogenic factors.*; Science 235 (1987) 442-447
- 34 Folkman J., Watson K., Ingber D., Hanahan D.; *Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia.*; Nature 339 (1989) 58-61
- 35 Frykberg E.R., Bland K.I.; *Overview of the biology and management of ductal carcinoma in situ of the breast.*; Cancer 74 (1994) 350-361
- 36 Gilles R., Guinebretiere J.-M., Lucidarme O., Cluzel P., Janaud G., Finet J.F., Tardivon A., Masselot J., Vanel D.; *Non-palpable breast tumors: Diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging.*; Radiology 191 (1994) 625-631
- 37 Goerres G.W., Michel S.C.A., Fehr M.K., Kaim A.H., Steinert H.C., Seifert B., von Schulthess G.K., Kubik-Huch R.A.; *Follow-up of women with breast cancer: comparison between MRI and FDG PET.*; Eur Radiol 13 (2003) 1635-1644
- 38 Hamacher K., Coenen H.H., Stöcklin G.; *Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution.*; J Nucl Med 35 (1986) 235-238
- 39 Harms S.E., Flamig D.P., Hesley K.L., Meiches M.D., Jensen R.A., Evans W.P., Savino D.A., Wells R.V.; *MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation.*; Radiology 187 (1993) 493-501
- 40 Heinig A., Heywang-Köbrunner S.H., Viehweg P., Lampe D., Buchmann J., Spielmann R.P.; *Value of contrast medium magnetic resonance tomography of the breast in breast reconstruction with implant.*; Radiologe 37 (1997) 710-717
- 41 Heywang-Köbrunner S.H., Bick U., Bradley Jr. W.G., Boné B., Casselmann J., Coulthard A., Fischer U., Müller-Schimpfle M., Oellinger H., Patt R., Teubner J., Friedrich M., Newstead G., Holland R., Schauer A., Sickles E.A., Tabar L., Waismann J., Wernecke K.D.; *International investigation of the breast MRI: results of a multicentre study concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions.*; Eur Radiol 11 (2001) 531-546
- 42 Heywang-Köbrunner S.H., Schlegel A., Beck R., Wendt T., Kellner W., Lommatzsch B., Untch M., Nathrath W.B.J.; *Contrast-enhanced MRI of the breast after limited surgery and radiation therapy.*; J Comput Assist Tomogr 7 (1993) 891-900
- 43 Heywang-Köbrunner S.H., Schreer I.; *Bildgebende Mammadiagnostik.*; In: Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1996

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- 44 Heywang-Köbrunner S.H., Viehweg P., Heinig A., Küchler C. ; *Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions.*; Eur J Radiol 24 (1997) 94-108
- 45 Hoffmann E.J., Huang S., Phelps M.E.; *Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effect of object size.*; J Comput Assist Tomogr 3 (1979) 299-308
- 46 Hoh C.K., Hawkins R.A., Glaspy J.A., Dahlbom M., Tse N.Y., Hoffman E.J., Schiepers C., Choi Y., Rege S., Nitzsche E.; *Cancer detection with whole-body PET using 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose.*; J Comput Assist Tomogr 17 (1993) 582-589
- 47 Jung H.; *Mammographie und Strahlenrisiko.*; Fortschr Röntgenstr 169 (4) (1998) 336–343
- 48 Kerlikowske K., Grady D., Rubin S.M., Dandrock C., Ernster V.L.; *Efficacy of screening mammography: a meta-analysis.*; J Am Med Assoc 273 (1995) 149-154
- 49 Kessler M., Schneider P., Sittek H., Reiser M.; *Screening senkt Brustkrebs-Sterblichkeit/ Motivieren Sie Ihre Patientinnen zur Mammographie.*; MMW-Fortschr.Med. 143 (2001) 670-673
- 50 Kim C.K., Gupta N.C., Chandramouli B., Alavi A.; *Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction.*; J Nucl Med 35 (1994) 164-167
- 51 Kinkel K., Hylton N.M.; *Challenges to interpretation of breast MRI.*; J Magn Reson Imaging 13 (2001) 830-836
- 52 Knopp M.V., Brix G., Junkermann H.J., Sinn H.P.; *MR mammography with pharmacokinetic mapping for monitoring of breast cancer treatment during neoadjuvant therapy.*; MRI Clin North Am 2 (1994) 633-658
- 53 Kole A.C., Nieweg O.E., Pruijm J., Paans A.M., Plukker J.T., Hoekstra H.J., Schraffordt, Koops H., Vaalburg W.; *Standardized uptake value and quantification of metabolism for breast cancer imaging with FDG and L-[1-11C]tyrosine PET.*; J Nucl Med 38 (1997) 692-696
- 54 Kopans D.B.; *Mammography screening for breast cancer.*; Cancer 72 (1993) 1809-1812
- 55 Kopans D.B.; *The positive predictive value of mammography.*; AJR 158 (1992) 521-526

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- 56** Kramer S., Schulz-Wendtland R., Hagedorn K., Bautz W., Lang N.; *Magnetic resonance imaging and its role in the diagnosis of multicentric breast cancer.*; Anticancer Res.18 (1998) 2163-2164
- 57** Krimmel K., Köbrunner G., Heywang S.H.; *Anpassung einer Mammaspule an klinische Bedürfnisse bei 1 Tesla.*; Dig Bilddiag 6/3 (1986) 101-110
- 58** Kuhl C.K., Mielcarek P., Klaschik S., Leutner C., Wardelmann E., Gieseke J., Schild H.H.; *Dynamic breast MR imaging: are signal time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions?*; Radiology 211 (1999) 101-110
- 59** Kvistad K.A., Rydland J., Smethurst H.B., Lundgren S., Fjosne H.E., Haraldseth O.; *Axillary lymph node metastasis in breast cancer: a preoperative detection with dynamic contrast enhanced MRI.*; Eur Radiol 10 (2000) 1464-1471
- 60** Manual Mammakarzinome des Tumorzentrum München, 2005; *Mammakarzinome.*; 10. Überarbeitete Auflage 2005
- 61** Mendelson E.B., Tobin C.E.; *Critical pathways in using breast US.*; Radiographics 15 (1995) 933-945
- 62** Metzler, Poeschel; *Todesursachenstatistik Deutschland*; In: Statistisches Bundesamt: Todesursachenstatistik Deutschland, 1997 und 1998 (Bundesamt S (1997) Fachserie 12 (Gesundheitswesen), Reihe 4: Todesursachenstatistik in Dtl. Metzler Poeschel, Stuttgart, Bundesamt S (1998) Fachserie 12 (Gesundheitswesen), Reihe 4: Todesursachenstatistik in Dtl. Metzler Poeschel, Stuttgart)
- 63** Müller-Schimpfle M., Stoll P., Stern W., Kurz S., Dammann F., Claussen C.D. ; *Do mammography, sonography and MR mammography have a diagnostic benefit compared with mammography and sonography?*; Am J Roentgenol 168 (1997) 1323-1329
- 64** Murray I.P.C., Erl P.J.; *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment.*; 1st ed, 2nd vol. Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo 1994
- 65** Nieweg O.E., Kim E.E., Wong W.H., Broussard W.F., Singletary S.E., Hortobagyi G.N., Tilbury R.S.; *Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer.*; Cancer 71Cancer 71 (1993) 3920-3925
- 66** Noh D.Y., Yun I. J., Kim J.S., Kang H.S., Lee D.S., Chung J.K., Lee M. C., Youn Y.K., Oh S.K., Choe K.J.; *Diagnostic value of positron emission tomography for detecting breast cancer.*; World J Surg 22 (1998) 223-227

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- 67 Orel S.G., Schnall M.D., LiVolsi V.A., Troupin R.H.; *Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation.*; Radiology 190 (1994) 485-493
- 68 Ott G.; *Tumoren der Brustdrüse.*; In: Ott G., Kuttig K., Drings P. (Hrsg.) Standartisierte Krebsbehandlung, 2. Neubearb. Auflage, Springer Berlin-Heidelberg 1982
- 69 Palmedo H., Bender H., Grunwald F., Mallmann P., Zamora P., Krebs D., Biersack H.J.; Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the detection of breast tumours.; Eur J Nucl Med 24 (1997) 1138-1145
- 70 Patlak C.S., Blasberg R.G.; *Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data.*; J Cereb Blood Metab 3 (1983) 1-7
- 71 Piccoli C.W.; *Contrast-enhanced breast MRI: factors affecting sensitivity and specificity.*; Eur. Radiol. 7 (Suppl 5) (1997) 281-288
- 72 Rosen PP, Obermann H.A.; *Tumors of the mammary gland.*; 3rd ser. AFIP, Washington, D.C. 1993
- 73 Rostom A.Y., Powe J., Kandil A., Ezzat A., Bakheet S., el Khwsky F., el Hussainy G., Sorbris R., Sjolint O.; *Positron emission tomography in breast cancer: a clinicopathological correlation of results.*; Br J Radiol 72 (1999) 1064-1068
- 74 Scheidhauer K., Scharl A., Pietrzyk U., Wagner R., Gohring U. J., Schomacker K., Schicha H.; *Qualitative [18F]FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability.*; Eur J Nucl Med 23 (1996) 618-623
- 75 Scheuermann W, Rensing K, Schmid H, Wallwiener D, Bastert G.; *Mortalität an bösartigen Brust- und Genitaltumoren bei Frauen in der Bundesrepublik Deutschland von 1970 bis 1994.*; Geburtsh Frauenheilk 57 (1997) 423-28
- 76 Schirrmeister H., Kuhn T., Guhlmann A., Santjohanser C., Horster T., Nussle K., Koretz K., Glatting G., Rieber A., Kreienberg R., Buck, A.C. Reske S. N.; *Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures.*; Eur J Nucl Med 28 (2001) 351-358
- 77 Schnitt S.J., Guidi A.J.; *Pathology and biological markers of invasive breast cancer.*; In: Harris J.R., Lippman M.E., Marrow M., Osborne C.K., (eds.). Diseases of the breast (2nd ed.). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins pp 407-423 2000

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- 78** Schorn C., Fischer U., Luftner-Nagel S., Westerhof J.P., Grabbe E.; *MRI of the breast in patients with metastatic disease of unknown primary.*; Eur Radiol 9 (1999) 470-473
- 79** Schuhmacher J., Klivenyi G., Kaul S., Junkermann H., Clorius J., Haberkorn U., Doll J., Bastert G. ; *Immunszintigraphischer Nachweis des Mamma-CA mit bispezifischen Antikörpern und PET.*; Nuklearmedizin 38 (1999) A19
- 80** Shields A.F., Grierson J.R., Dohmen B.M., Machulla H.J., Stayanoff J.C., Lawhorn-Crews J.M., Obradovich J.E., Muzik O., Manger T.J. ; *Imaging proliferation in vivo with [<sup>18</sup>F]-FLT and positron emission tomography.*; Nat Med 4 (1998) 1334-1336
- 81** Sickles E.A.; *Breast calcifications: mammographic evaluation.*; Radiology 125 (1982) 69-76
- 82** Sickles E.A.; *Mammographic features of 300 consecutive nonpalpable breast cancers.*; Am J Roentgenol 146 (1986) 661-663
- 83** Silverstein M.J.; *Diagnosis and treatment of early breast cancer.*; BMJ 314 (1997) 1736-1739
- 84** Smith J.P.; *Magnetic resonance imaging of the breast: clinical indications.*; First Hill Diagnostic Imaging, Seattle, WA, Breast Cancer 2003
- 85** Soderstrom C.E., Harms S.E., Farrell R.S., Pruneda J.M., Flamig D.P.; *Detection with MR imaging of residual tumor in the breast soon after surgery.*; AJR 168 (1997) 485-488
- 86** Sokoloff L., Reivich M., Kennedy C., Des Rosiers H., Patlak C., Pettigrew K.; *The [<sup>14</sup>C]-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat.*; J Neurochem 28 (1977) 897-916
- 87** Stavros A.T., Thickman D., Rapp C.L., Dennis M.A., Parker S.H., Sisney G.A.; *Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions.*; Radiology 196 (1995) 123-134
- 88** Stelling C.B., Wang P.C., Lieber A., Mattingly S.S., Griffen W.O., Powell D.E.; *Prototype coil for magnetic resonance imaging of the female breast.*; Radiology 154 (1985) 457-462
- 89** Strauss L.G.; *Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients.*; Eur J Nucl Med 23 (1996) 1409-1415

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- 90 Sullivan D.C.; *Needle core biopsy of mammographic lesions.*; AJR 162 (1994) 601-608
- 91 Tse N.Y., Hoh C.K., Hawkins R.A., Zinner M.J., Dahlbom M., Choi Y., Maddahi J., Brunnicardi F.C., Phelps M.E., Glaspy J.A.; *The application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease.*; Ann Surg 216 (1992) 27-34
- 92 UICC; ; System 5. Aufl. (UICC 1997) [ab 2003: 6. Aufl. (UICC 2002)]
- 93 Veronesi U., Cascinelli N., Greco M., Bufalino R., Morabito A., Galluzzo D., Conti R., Lellis R. de, Dell Donne V., Piotti P., Sacchini V., Clemente C., Salvadori B.; *Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes.*; Ann Surg 202 (1985) 702-707
- 94 Viehweg P., Heinig A., Lampe D., Buchmann J., Heywang-Köbrunner S.H.; *Retrospective analysis for evaluation of the value of contrast-enhanced MRI in patients treated with breast conservative therapy.*; MAGMA 7 (1998) 141-152
- 95 Wahl R.L., Cody R.L., Hutchins G.D., Mudgett E.E.; *Primary and metastatic breast carcinoma: Initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose.*; Radiology 179 (1991) 765-770
- 96 Wald N., Chamberlain J., Hackshaw A.; *Consensus conference on breast cancer screening.*; Oncology 51 (1994) 380-389
- 97 Walter C., Scheidhauer K., Scharl A., Goering U.J., Theissen P., Kugel H., Krahe T., Pietrzyk U.; *Clinical and diagnostic value of preoperative MR mammography and FDG-PET in suspicious breast lesions.*; Eur. Radiol. 13 (2003) 1651-1656
- 98 Warburg O.; *On the origin of cancer cells.*; Science 123 (1956) 309-321
- 99 Warburg O., Wind F., Neglers E.; *The metabolism of tumors.*; Constable, London (1930) 254-270
- 100 Weber G.; *Enzymology of cancer cells (part 1).*; New Engl J Med 296 (1977) 486-541
- 101 Weber G.; *Enzymology of cancer cells (part 2).*; New Engl J Med 296 (1977) 541-551
- 102 WHO; *WHO: Histological typing of breast tumors*; 2nd ed Geneva (1981)

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- 103** Yutani K., Shiba E., Kusuoka H., Tatsumi M., Uehara T., Taguchi T., Takai S.I., Nishimura T.; *Comparison of FDG-PET with MIBI-SPECT in the detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis.*; J Comput Assist Tomogr 24 (2000) 274-280
- 104** Zasadny K.R., Wahl R.L.; *Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method of correction.*; Radiology 189 (1993) 847-850

7 ANHANG

Kapitel 3, Abb. 3: Auswertebogen bei der MR-Mammographie

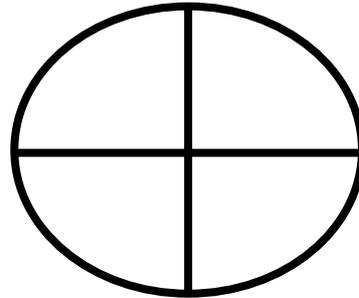
(S. 23)

AUSWERTEBOGEN MR-MAMMOGRAPHIE

Konsensusbeurteilung - 2 Observer

**Identifikation**

<i>Untersuchungsdatum:</i>	
<i>Patientennummer:</i>	
<i>Geburtsdatum:</i>	
<i>Anzahl der Herde:</i>	
<i>Sequenzen:</i>	
<i>Techn. Qualität.</i>	



<b>Herd Nr.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>1. Lokalisation (s.o.)</b>				
- re/li				
- Quadrant				
- Lokalisation im Quadranten				
<b>2. Größe in cm</b>				
<b>3. Begrenzung</b>				
- T1+Gd				
- T2				
<b>4. Interne Struktur</b>				
- T1+Gd				
- T2				
<b>5. Form</b>				
<b>6. Signalintensität - T1+Gd:</b>				
- T2:				
<b>7. KM-Dynamik:</b>				
- time to peak in sec				
- maximales enhancement in %				
- Kurvenform				
<b>8. Auswertung:</b>				
<b>9. Axilläre LK:</b>				
- Seite				
- Anzahl				
- Durchmesser des größten LK in cm				
- Form				
- Fetthilus				
<b>10. Drüsenkörper</b>				
<b>11. dadurch erschwerte Beurteilbarkeit</b>				
<b>12. Bemerkungen</b>				

### 8 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Rummeny, Leiter des Instituts für Röntgendiagnostik der Technischen Universität München, danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. T. M. Link für die langjährige Betreuung der Arbeit. Außerdem möchte ich mich nochmal sehr herzlich für seine wertvolle Unterstützung und ständige Hilfeleistung bedanken, im Besonderen für die zeitaufwendigen Auswertungen der MR-Mammographien gemeinsam mit Frau Dr. Lämmer und die ausführliche Besprechung der Daten.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. N. Avril für die Zusammenarbeit im Rahmen der PET-Untersuchungen und seinen Rat bezüglich der Datenaufbereitung und statistischen Auswertung der Studiendaten.

Frau Dr. med. I. Lämmer möchte ich für die zeitaufwendige Auswertung und Beurteilung der MR-Mammographien gemeinsam mit Prof. Dr. med. T. M. Link recht herzlich danken.

Desweiteren gilt mein Dankeschön Herrn Dipl. Phys. Dr. M. Settles für seine Hilfe und vor allem die Unterstützung bei technischen Fragen und dem Umgang mit den unterschiedlichen Computerprogrammen zur Auswertung der MR-Mammographiebefunde.

Auch allen weiteren Mitarbeitern der MRT-Abteilung des Instituts für Röntgendiagnostik des Klinikums rechts der Isar gilt mein Dank.

## 9 LEBENS LAUF

### Alexandra Aria Traute Michel (geb. Rüger)

#### Persönliche Daten:

Geboren am: 22.09.1975 in Berlin  
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder  
Staatsangehörigkeit: deutsch

#### Schulbildung:

1982 – 86                      Grundschule  
1986 - 95                      Naturwissenschaftliches    Gymnasium    in    Berlin-Grunewald,  
Abitur im Juni 1995

#### Studium:

1996 - 2002                      Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München  
2.Staatsexamen im März 2001  
2003                              Medizinstudium erfolgreich mit 3.Staatsexamen abgeschlossen im  
April 2003

#### Medizinischer Werdegang:

1995                              2-monatiges Krankenpflegepraktikum in der Gynäkologie im Martin-  
Luther-Krankenhaus in Berlin  
1995 – 96                      Assistenz bei der konsiliar-ärztlichen Sprechstunde im Martin-Luther  
Krankenhaus in Berlin in den Bereichen Neurologie, Ophthalmologie,  
HNO und Dermatologie  
09/1998                      Famulatur bei Prof. Hertel in der Unfallchirurgie im Martin-Luther-  
Krankenhaus in Berlin  
08/1999                      Famulatur bei Prof. Nixon in der Herzchirurgie und Kardiologie im St.  
Vincent's Hospital in Melbourne, Australien  
03/2000                      Famulatur bei Dr. Steffens in einer kardiologischen und  
internistischen Praxis in Berlin  
09/2000                      Famulatur bei Dr. Hartmann in einer orthopädischen Praxis und  
Rehazentrum in Berlin-Teltow  
01/02-12/02                      Praktisches Jahr (PJ) am Universitätskrankenhaus San Giovanni  
Battista di Torino in Turin, Italien

Assistenzärztin:                      3/ 2004 – 09/ 2007 Asklepios Fachkliniken München-Gauting