

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar

**Risikostratifizierung des rezidivierenden  
Mammakarzinoms mittels integrierter [<sup>18</sup>F]FDG  
PET/CT**

Stephan Quante

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. A. K. Buck,  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
2. Univ.- Prof. Dr. B. Schmalfeldt

Die Dissertation wurde am 16.02.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.2012 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Morphologie und Pathologie des Mammakarzinoms.....	3
1.2.1 Histologie.....	3
1.2.2 TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms.....	3
1.2.3 Grading.....	6
1.3 Prognose.....	7
1.4 Bildgebende Diagnostik bei Mammakarzinomen.....	10
1.4.1 Morphologische Bildgebungsverfahren.....	10
1.4.2 Funktionelle Bildgebungsverfahren.....	11
1.5 Studienziele.....	12
2 Material und Methodik.....	14
2.1 Studiendesign.....	14
2.2 Patientinnenkollektiv.....	15
2.2.1 Einschlusskriterien.....	15
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	15
2.3 PET/CT-Untersuchung.....	16
2.3.1 PET-Funktionsprinzip.....	16
2.3.2 CT-Funktionsprinzip.....	17
2.3.3 Synthese von FDG.....	18
2.3.4 PET/CT-Gerät und Untersuchungsablauf in Ulm.....	19
2.3.5 PET/CT-Gerät und Untersuchungsablauf in München.....	21
2.4 Auswertung der PET-, CT- und PET/CT-Untersuchung.....	23
2.5 Überlebenszeitanalyse.....	24
2.6 Statistik.....	24
3 Ergebnisse.....	25
3.1 Studienteilnehmerinnen.....	25
3.2 Nebenbefunde.....	28
3.3 Läsionen in der funktionellen Bildgebung mittels PET.....	29
3.4 Läsionen in morphologischer Bildgebung mit Spiral-CT.....	30
3.5 Hybridbildgebung mit PET/CT.....	30

3.5.1	Nicht eindeutig klassifizierbare Läsionen der PET in der Hybridbildgebung .....	31
3.5.2	Lokalisationsänderung verdächtiger Läsionen mittels CT-Koregistrierung.....	33
3.5.3	Überlebenszeitanalyse .....	34
3.5.4	Empirische Überlebenskurven.....	36
3.6	Fallbeispiele .....	40
3.6.1	Genauere lokale Auflösung eines PET-Befundes durch die integrierte PET/CT .....	40
3.6.2	Diagnostischer Benefit aufgrund der CT-Komponente .....	41
3.6.3	Diagnostischer Benefit aufgrund der PET-Komponente .....	42
4	Diskussion.....	45
4.1	Patientinnenkollektiv .....	45
4.2	Diagnostischer Benefit der Hybridbildgebung gegenüber der PET und CT .....	46
4.3	PET/CT erlaubt eine bessere Differentialdiagnostik bei unklaren Läsionen in der Einzelbildgebung.....	49
4.4	PET/CT gestattet die präzise Lokalisation von PET-Befunden.....	51
4.5	Prädiktiver Wert der PET/CT beim rezidivierenden Mamma-Ca .....	52
4.6	Schlussfolgerung.....	56
5	Zusammenfassung .....	57
	Literaturverzeichnis .....	58
	Abbildungsverzeichnis.....	74
	Tabellenverzeichnis .....	76
	Anhang.....	77
	Danksagung .....	79

## Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AtG	Atomgesetz
BCT	Breast Conserving Therapy
BET	Brusterhaltende Therapie
BP	Bettposition
Bq	Becquerel
BWK	Brustwirbelkörper
bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
CIS	Carcinoma in situ
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DCIS	Ductales Carcinoma in situ
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
FDG	2'-[ <sup>18</sup> F]Fluoro-2'-Desoxy-D-Glukose (Fluordesoxyglucose)
FWHM	Full Width at Half Maximum
GLUT-1	Glukosetransporter 1
HE	Hounsfield-Einheiten
HPF	High-Power-Field
HRT	Hormone Replacement Therapy
IM	Mammaria Interna
keV	Kilo-Elektronenvolt
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LK	Lymphknoten
LOR	line-of-response
LSO	Lutetiumoxyorthosilikat
LWK	Lendenwirbelkörper
M	Fernmetastasierung

---

mA	Milliampere
MBq	Mega-Becquerel
mm	Millimeter
MRM	Magnetresonanzmammographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N	Lymphknotenstatus
NHSBSP/EC	United Kingdom and European Commission Breast Screening Pathology Working Groups
ns	Nanosekunden
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OSEM	ordered-subset expectation maximisation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pT	postoperativ histologisch festgestellte Tumorgröße
R	Residualtumor
ROI	region of interest
ROI	Region of interest
s	Sekunde
SLN	Sentinel-Lymphknoten
SUV	Standard-Uptake-Value
T	Tumorgröße
TNM	Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Fernmetastasierung
u.a.	unter anderem
UICC	Union internationale contre le cancer
v.a.	vor allem
VNPI	Van-Nuys-Prognostic-Index
WHO	World Health Organisation
ZNS	zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Weltweit sterben jährlich etwa 500.000 Frauen an Brustkrebs [147]. Diese Erkrankung hat die zweithöchste jährliche Neuerkrankungsrate aller bösartigen Tumoren, die 2002 bei 1,15 Millionen Fällen weltweit lag, während sie bei der Prävalenz global mit Abstand die häufigste Neoplasie darstellt [100]. Das mediane Alter, in dem eine Frau in den USA an einem invasiven Brustkrebs erkrankt, liegt bei 61 Jahren, für ein nicht-invasives Karzinom bei 58 Jahren [96].

Auch in Deutschland ist das Mammakarzinom die bei Frauen am häufigsten auftretende maligne Erkrankung. Im Jahr 2000 erkrankten ca. 47.500 Frauen an Brustkrebs. Im Schnitt erkrankt jede elfte Frau (9,2% Lebenszeitrisiko) an Brustkrebs [116]. 24% der Krebsneuerkrankungen bei Frauen sind dem Brustkrebs zuzuschreiben. Bei der Krebssterblichkeit (18%) belegt das Mammakarzinom ebenso den ersten Rang bei Frauen zwischen 40 und 50 Jahren. [54]. Im Gesundheitshaushalt von 2002 verursachten Brustkrebserkrankungen Kosten von 1,6 Milliarden Euro [16].

Für die Entwicklung von Brustkrebs sind mehrere Risikofaktoren bekannt. Neben dem Alter und der familiären Belastung spielen noch eine Reihe weiterer Faktoren eine wichtige Rolle [7] (siehe Tabelle 1.1).

**Tabelle 1.1: Etablierte Risikofaktoren für Entwicklung eines Mammakarzinoms (nach [7])**

Risikofaktor	Relatives Risiko
Alter (≥ 50 Jahre vs. < 50 Jahre)	6,5
Familiäre Belastung (Verwandtschaft ersten Grades)	1,4–13,6
Gutartige Brusterkrankung: atypische Hyperplasie	4,0– 4,4
Alter bei erster Lebendgeburt (> 30 Jahre vs. < 20 Jahre)	1,3– 2,2
Alter bei Menopause (≥ 55 Jahre vs. < 55 Jahre)	1,5– 2,0
Familiäre Belastung (Verwandtschaft zweiten Grades)	1,5– 1,8
Gutartige Brusterkrankung: Biopsie (mit jedem histologischen Befund)	1,5– 1,8
Alter bei Menarche (< 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre)	1,2– 1,5
Hormonersatztherapie (HRT)	1,0– 1,5

Das höchste Risiko haben Träger des BRCA-1- und BRCA-2-Gens. Ihr Lebenszeitrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei 80-85% [42]. Auch die

ethnische Zugehörigkeit spielt eine Rolle bei der Häufigkeit von Brustkrebs. Je nach Zugehörigkeit schwankt die Inzidenz von 55 bis 141 pro 100.000 [124].

Auch wenn die Gesamtmortalität bei Brustkrebs seit 1975 dank aggressiver adjuvanter Therapie und Screening-Programmen gesunken ist [14], sind die Prognosen für einzelne Subgruppen weiterhin schlecht. So konnten die Mortalitätsraten beim metastasierten Mammakarzinom in den letzten Jahrzehnten nicht gesenkt werden [115].

Anders als bei anderen Krebsarten, bei denen oftmals nach einer Fünf-Jahresüberlebenszeit ohne Tumorrezidiv oder Metastasierung eine endgültige Heilung angenommen wird, kann es beim Brustkrebs auch viele Jahre später noch zu Rezidiven und Metastasierung kommen.

Die Inzidenz eines regionären Rezidivs nach brusterhaltender Therapie (BET) bei Tumoren der Stadien 0, I und II schwankt von 5-22% [68] (zur Stadieneinteilung der Tumoren siehe Kapitel 1.2.2). Die mit einem Rezidiv assoziierten Risikofaktoren bei BET sind Tumor-befallene Schnittränder des Resektats, Tumoren mit ausgeprägter intraduktaler Komponente, ein Carcinoma ductale in situ (DCIS) mit hohem Grading, Patientenalter unter 40 Jahren und fehlende Bestrahlung nach BET [68][88].

Nach Mastektomie kommt es je nach Studie und zusätzlicher adjuvanter Therapie zu unterschiedlich hohen Rezidivraten. So entwickeln laut einer Studie von Buchanan et al. [18] trotz adjuvanter Therapieformen 9% lokale oder regionäre Metastasen innerhalb einer medianen Beobachtungszeit von 6 Jahren. Van Dongen et al. [136] sprechen von 12% lokaler bzw. regionärer Metastasenentwicklung innerhalb der ersten zehn Jahre nach Mastektomie. Die am häufigsten betroffenen Rezidiv- bzw. Metastasierungslokalisationen sind die Brustwand (68%) und die supraklavikulären Lymphknotenstationen (41%) [75].

Zur peripheren Metastasierung kommt es v.a. in den Knochen. Laut Coleman und Rubens [27] weisen etwa 70% der Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium Knochenmetastasen auf.

## **1.2 Morphologie und Pathologie des Mammakarzinoms**

### **1.2.1 Histologie**

Das Mammakarzinom wird nach der WHO-Klassifikation von 1981 in drei verschiedene Typen eingeteilt [132]. Bei dieser Klassifikation wird nicht auf pathogenetische Gesichtspunkte eingegangen, sondern nur die phänotypische Erscheinungsform berücksichtigt. Man unterscheidet im Wesentlichen die nicht-invasiven Karzinome von den invasiven Karzinomen und den Morbus Paget der Mamille.

Die nicht-invasiven Karzinome werden auch als Carcinoma in situ bezeichnet. Sie zeichnen sich durch intraduktale Tumorausbreitung aus und überschreiten die Basalmembran nicht. Man unterscheidet zwischen den lobulären Neoplasien (LN), auch Carcinoma lobulare in situ (LCIS) genannt, und den Neoplasien vom duktalem Typ, dem Carcinoma ductale in situ (DCIS).

Die invasiven Mammakarzinome werden in diverse Untergruppen unterteilt, wobei das invasiv-duktales Mammakarzinom mit einem Anteil von 67,9% am häufigsten in dieser Gruppe vorkommt [12].

Der Morbus Paget der Mamille kommt mit einer Häufigkeit von 1,1% aller invasiven Brustkrebserkrankungen vor [12] und geht von einem invasiven duktalem Karzinom oder einem DCIS aus.

### **1.2.2 TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms**

Die Ausbreitungsdiagnostik von Tumoren (Staging) beeinflusst die Therapie und die Prognose des Mammakarzinoms entscheidend. Daher haben sich die TNM-Klassifikation und das Staging nach der Union internationale contre le cancer (UICC) etabliert [58].

Bei der TNM-Klassifikation werden die Tumorgröße (T), der Lymphknotenstatus (N) und die Metastasierung (M) berücksichtigt. Es gibt eine klinische TNM-Klassifikation und eine postoperative, histomorphologische Einteilung, die mit dem



Zusatz p gekennzeichnet wird. Aufgrund der genaueren histologischen Einteilung soll im Folgenden nur auf diese eingegangen werden (siehe Tabelle 1.2).

Die Tumorgröße wird makroskopisch bei einem Operationspräparat beurteilt und ist nur möglich, wenn die Schnittländer des Resektats tumorfrei sind. Je nach Tumorgröße wird zwischen pT1 bis pT4 unterschieden. Bei pT1-Tumoren wird größenabhängig noch weiter in pT1a, pT1b, und pT1c unterteilt. Das pT4-Stadium wird nach Schweregrad der Mitbeteiligung des umliegenden Gewebes in die Kategorien a bis d gegliedert.

Beim Lymphknotenbefall werden die regionären Lymphknoten (LK) beurteilt. Als regionäre LK bezeichnet man die axillären und Mammaria interna LK, während alle anderen befallenen LK als Fernmetastasen gezählt werden. Bei der Beurteilung werden die LK-Metastasengröße, die Anzahl und die Ausdehnung mit einbezogen. Zur Feststellung und Beurteilung des Befalls der axillären LK hat sich die Biopsie des Sentinel-Lymphknotens (SLN) etabliert [140].

Die Metastasierung findet beim Mammakarzinom v.a. in die LK, die Knochen, die Leber, die Lunge und das ZNS statt. Entscheidend ist bei der TNM-Klassifikation nicht die Anzahl der Metastasen, sondern ob es überhaupt eine Fernmetastasierung gibt.

Fakultativ wird auch der Residualtumor (R) beurteilt, wobei hier zwischen einem mikroskopischen und einem makroskopischen Tumor unterschieden wird.

Tabelle 1.2: pTNM-Klassifikation von Brustkrebs (nach [58] [135])

Bezeichnung	Bedeutung
<b>pT</b>	<b>Primärtumor</b>
pTX	Primärtumor nicht beurteilbar
pT0	kein Anhalt für Primärtumor
pTis	CIS
pT1	Tumordurchmesser max. 2,0 cm
pT1mic	Mikroinvasion bis max. 0,1cm in der größten Ausdehnung
pT1a	Tumordurchmesser max. 0,5 cm
pT1b	Tumordurchmesser max. 1,0 cm
pT1c	Tumordurchmesser max. 2,0 cm
pT2	Tumordurchmesser max. 5,0 cm
pT3	Tumordurchmesser > 5,0 cm
pT4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand und Haut
pT4a	Tumor mit Ausdehnung auf Brustwand
pT4b	Tumor mit Ödem, Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen derselben Brust
pT4c	sowohl pT4a als auch pT4b
pT4d	inflammatorisches Karzinom
<b>pN</b>	<b>regionäre LK</b>
pNX	regionäre LK nicht beurteilbar
pN0	keine regionären LK befallen
pN1mi	Mikrometastase, >0,2mm aber max. 2mm in größter Ausdehnung
pN1	1-3 ipsilaterale Metastasen der axillären oder Mammaria interna LK, klinisch inapparent
pN1a	1-3 ipsilaterale LK-Metastasen axillär, mind. 1>2mm in max. Ausdehnung
pN1b	ipsilaterale LK-Metastasen entlang der A.mammaria interna, durch SLN diagnostiziert, klinisch inapparent
pN1c	LK-Metastasen axillär&entlang der A. mammaria interna, durch SLN diagnostiziert, klinisch inapparent
pN2	4-9 LK-Metastasen axillär oder klinisch inapparent entlang der A.mammaria interna ohne axilläre LK
pN2a	4-9 ipsilaterale LK-Metastasen axillär, mindestens 1>2mm
pN2b	klinisch erkennbare ipsilaterale LK-Metastasen entlang der A.mammaria interna ohne axilläre LK
pN3	mind. 10 ipsilaterale axilläre LK-Metastasen; oder in ipsilateralen infraklavikulären LK; oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A.mammaria interna mit mindestens einer axillären LK-Metastase; oder mehr als 3 axilläre LK-Metastasen mit klinisch inapparenten, mikroskopisch nachweisbaren Metastasen in LK entlang der A.mammaria interna; oder Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären LK
pN3a	mind.10 ipsilaterale LK-Metastasen axillär (mind.1>2mm) oder infraklavikulär
pN3b	klinisch erkennbare LK-Metastasen entlang der A.mammaria interna bei mind.1 axillären LK-Metastase; oder >3 axilläre LK-Metastasen und SLN-diagnostizierte, klinisch inapparente LK-Metastasen entlang der A.mammaria interna
pN3c	Metastasen in ipsilateralen, supraklavikulären LK
<b>pM</b>	<b>Fernmetastasen</b>
pMX	Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilbar
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen vorhanden

Beim Staging nach UICC wird die Tumorerkrankung mit Hilfe der TNM-Klassifikation in fünf Stadien (von 0 bis IV) eingeteilt (siehe Tabelle 1.3).

**Tabelle 1.3: Staging von Brustkrebs (nach [58] [135])**

<b>Staging nach UICC</b>			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
IIIA	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
IIIB	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIC	T4	N2	M0
	jedes T	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

### 1.2.3 Grading

Das histologische Grading nach Elston und Ellis [40][41] dient der Risikostratifizierung des invasiven Mammakarzinoms. In Hinblick auf die Prognose ist das Grading wichtiger als die Typisierung des Tumors. Beim Grading werden die histologischen Eigenschaften des Tumors beurteilt. Wichtig sind dafür die Ausbildung von tubulären Strukturen, die Kernpolymorphien und die Mitoseraten. Jedes einzelne dieser Charakteristika wird mit einem Scorewert von 1 (gut) bis 3 (schlecht) bewertet. Über die Summe der Einzelwerte ergeben sich der Malignitätsgrad und die Differenzierung des Tumors [40][41].

Beim Grading des DCIS existiert kein internationaler Standard. Derzeit wird v.a. auf die Klassifikation der United Kingdom and European Commission Breast Screening Pathology Working Groups (NHSBSP/EC) [97] [38] und die Van-Nuys-Klassifikation [121] zurückgegriffen. Während bei ersterer das Kerngrading nach Lagios [87] die Grundlage der Klassifikation bildet, spielt bei der Van-Nuys-Klassifikation neben dem Kerngrading auch das Vorhandensein von

Komedonekrosen eine Rolle. Die WHO-Klassifikation lehnt sich eng an die Van-Nuys-Klassifikation an und empfiehlt die Beurteilung des Kerngradings mit evtl. vorhandenen Nekrosen, der Resektionsränder, der Tumorgröße und des Vorhandenseins von Mikrokalk [131].

### **1.3 Prognose**

Die Prognose beim Mammakarzinom ist schwierig festzulegen, da aufgrund der breiten histomorphologischen Manifestationsmöglichkeiten und des Zusammenspiels der diversen Prognosefaktoren eine individuelle Beurteilung des weiteren Verlaufs erschwert wird. Die Prognosefaktoren beim Mammakarzinom dienen zum Abschätzen des Verlaufs und der Überlebenswahrscheinlichkeit. Die momentan etablierte Methode, um eine Prognose zu stellen, bezieht den TNM-Status, die morphologische Beschaffenheit des Tumors und den Status der Steroidhormonrezeptoren ein. Bisher kann leider keiner dieser Faktoren als idealer Prognosefaktor gelten, der bereits bei Erstdiagnose diejenigen Patientinnen mit später auftretenden Rezidiven oder Metastasen identifizieren würde. Ein solcher Faktor würde die Therapiezuordnung erleichtern, denn es würden direkt die Patientinnen, die von einer alleinigen Primäroperation profitieren, erkannt, und ihnen könnte eine belastende Chemotherapie erspart werden. Von den Prognosefaktoren abzugrenzen sind die prädiktiven Faktoren, welche das Ansprechen des Mammakarzinoms auf eine Therapie vorhersagen.

Die starke Abhängigkeit der Prognose des invasiven Mammakarzinoms von der morphologischen Ausprägung präsentieren Elston et al. [41] in einer Studie. Dort zeigt sich, dass sowohl das Überleben als auch die Rezidivhäufigkeit vom Grading des Primärtumors abhängig sind. Bei einem Scorewert von 1 war die Rezidivrate deutlich niedriger und die Überlebensrate deutlich höher als bei einem Scorewert von 3. Als prognostischer Index für das invasive Mammakarzinom hat sich der Nottingham-Index bewährt [50] (siehe Tabelle 1.4).

**Tabelle 1.4: Nottingham-Index zur Prognose des invasiven Mammakarzinoms (nach [82])**

Merkmal	Kriterium	Scorewert
Grading	G1	
(nach Elston und Ellis)	G2	
	G3	
LK-Status	pN0	
	1-3 LK positiv	
	>3 LK positiv	
Indexwert=Größe (in cm)x0,2+Summe der Scorewerte		
Indexwert	Prognose	15-Jahres-Überlebensrate
<3,40	gut	80%
3,41-5,40	intermediär	42%
>5,40	schlecht	13%

Als Leitlinie zur Prognose und zur weiteren Therapie beim DCIS empfehlen Silverstein et al. die Verwendung des Van-Nuys-Prognostic-Index (VNPI) [120][122]. In diesen fließen die Größe des Tumors, die Resektionsrandbeschaffenheit, die pathomorphologische Klassifikation und das Patientenalter mit ein. Jedes Bewertungskriterium wird mit einem Einzelscore von 1 bis 3 bewertet. Die Summe der Einzelscores ergibt die drei verschiedenen Rezidivrisikostufen niedrig, intermediär, hoch (siehe Tabelle 1.5).

**Tabelle 1.5: Van-Nuys-Prognostic-Index für das DCIS (nach [95])**

Scorewert			
Größe (mm)	<15	16-40	>41
Abstand vom Resektionsrand (mm)	<10	1-9	<1
Pathomorphologische Klassifikation	Non-High-Grade ohne Nekrosen	Non-High-Grade mit Nekrosen	High-Grade
Alter (Jahre)	>60	40-60	<40
<b>VNPI=Summe der Scorewerte</b>			
VNPI	Rezidivrisiko	Therapieempfehlung	
4-6	niedrig	Exzision	
7-9	intermediär	Exzision + Bestrahlung	
10-12	hoch	Mastektomie	

Zusammenfassend für alle Brustkrebsarten ergibt sich laut Tumorregister München eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 78,4%. Nach zehn Jahren liegt sie bei 59,8%, nach 15 Jahren bei 46,6% [134].

Aufgrund der vielfältigen histologischen Ausprägung des Mammakarzinoms erschwert sich die Prognosestellung im Einzelnen jedoch erheblich. Entscheidend scheint die Tatsache zu sein, ob eine Metastasierung stattgefunden hat oder nicht. Bei einem metastasierten Mammakarzinom spielt es für die Überlebenszeit kaum eine Rolle, wie groß der Primärtumor war oder wie viele LK befallen waren [115]. Laut einer Studie von Engel et al. ist das pT-Stadium des Primärtumors nach der Metastasierung nicht mehr entscheidend für das Überleben. Die durchschnittliche Überlebenszeit lag nach der Metastasierung für alle pT-Stadien bei 22 bis 25 Monaten [43].

Bei Auftreten eines Brustkrebsrezidivs sind die Überlebensraten geringer als beim Primärtumor. Generell ist das pT-Stadium einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs. Insa et al. [71] beschreiben in ihrer Studie zu prognostischen Parametern bei einem Wiederauftreten des Brustkrebses, dass die Lokalisation des Rezidivs bzw. der Metastase eine wichtige Rolle spielt, ebenso wie der Hormonrezeptorstatus, der axilläre LK-Status und die Zeit des rezidivfreien Intervalls.

Bei einem intramammären Rezidiv nach BCT liegt die Zehn-Jahres-Überlebensrate bei 40-58% [2][141]. Günstig wirken sich hier eine frühe Diagnose, nicht-invasives Wachstum und eine geringe Tumorgröße (< 1cm) aus [52][68][141].

Für die Prognose eines Thoraxwandrezidives ist entscheidend, ob bei der Diagnose des Rezidivs bereits eine zusätzliche Fernmetastasierung vorliegt oder nicht. Bei negativem LK-Status lag die Drei-Jahres-Überlebensrate bei 86%, bei positivem LK-Status bei nur 27% [37]. In einer Studie über Brustwandrezidive von Haffy et al. lag die Zehn-Jahres-Überlebensrate insgesamt bei 28% [59].

Das Lymphknotenrezidiv tritt selten als isolierte Tumormanifestation auf und hat eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 49% [80].

Während bei der Diagnose des Primärtumors nur 1-2% der Patientinnen Knochenmetastasen aufweisen [102], werden beim rezidivierenden Mammakarzinom bei einem Drittel der betroffenen Frauen ossäre Metastasen gefunden [86].

Ist eine Fernmetastasierung ausgeschlossen, ergeben sich bei vielen Rezidiven kurative Therapiemöglichkeiten, weshalb eine gründliche Nachsorge nach einem Primärtumor und frühstmögliche Diagnose eines Rezidivs wünschenswert ist.

## **1.4 Bildgebende Diagnostik bei Mammakarzinomen**

### **1.4.1 Morphologische Bildgebungsverfahren**

Das wichtigste bildgebende Verfahren in der Diagnostik des primären Mammakarzinoms ist die Mammographie. Sie wird v.a. im Rahmen des Tumor-Screenings eingesetzt, um symptomlose Mammakarzinome möglichst früh zu entdecken. Durch den verbreiteten Einsatz ist es gelungen, die Mortalität bei Patientinnen unter 50 Jahren deutlich zu senken. In Analysen von Berry et al. [14] ergibt sich in der Kombination eines Mammographie-Screenings mit der bei einem positiven Befund nachfolgenden, adjuvanten Therapie eine Reduktion der Mortalität um 24,9-38,3%.

Auch zur Nachsorge nach Brustkrebs wird die Mammographie empfohlen, um evtl. auftretende Rezidive oder Zweittumoren der Mamma zu diagnostizieren [76][82].

Bei unklaren Befunden in der Mammographie kann ergänzend eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden. In einer Studie von Zonderland et al. [151] konnte eine Sensitivitätssteigerung von 83% durch alleinige Mammographie auf 91% bei additivem Ultraschall festgestellt werden. Als Abwandlung des Ultraschalls kann ein Farbdoppler eingesetzt werden. In ihm lassen sich Malignitätskriterien wie hohe Gefäßdichte und hohe Flussgeschwindigkeit darstellen.

Die Magnetresonanz-Mammographie (MRM) baut auf die Erkenntnis auf, dass Läsionen in der Brust das bei der Magnetresonanztomographie verwendete Kontrastmittel aufnehmen. Dabei lässt sich beobachten, dass Karzinome mehr Kontrastmittel aufnehmen als benigne Veränderungen [65].

Laut der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) wird eine MRM empfohlen, wenn bei einem Verdacht auf ein Rezidiv in der Mammographie nicht sicher zwischen Narbengewebe und karzinomatöser Läsion differenziert werden kann [82]. Die Kombination Mammographie und MRM erweist sich in Studien als die sensitivste Kombination zum Aufspüren von Tumoren [13].

### 1.4.2 Funktionelle Bildgebungsverfahren

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein nicht-invasives, funktionelles Bildgebungsverfahren, bei dem Patienten intravenös ein Radiopharmakon verabreicht wird. Dieses Radiopharmakon, meistens  $^{18}\text{F}$ -2-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose (FDG) (siehe Kapitel 2.3.3), reichert sich in malignem Gewebe besonders an. Dabei kann der „standard uptake value“ (SUV) gemessen werden. Der SUV beschreibt die relative Verteilung des Radiopharmakons im Gewebe, wobei die Aktivitätswerte einer „region of interest“ (ROI) auf die injizierte Aktivitätsmenge und das Gewicht des Patienten bezogen werden. Im Unterschied zu anatomischen Bildgebungsverfahren kann durch die PET ein Rückschluss auf physiologische und biochemische Prozesse gezogen werden.

Die PET, insbesondere mit dem Tracer FDG, hat sich mittlerweile als Standardbildgebungsverfahren zum Staging und Restaging bei vielen Karzinomen entwickelt [111]. Auch in der Diagnostik von Brusttumoren haben sich erste positive Studien durchführen lassen. So konnten Avril et al. [9] zeigen, dass aufgrund der Anreicherung des Pharmakons in malignem Gewebe Brusttumoren mit hoher Sensitivität nachweisbar sind, da der SUV des malignen Gewebes deutlich höher liegt als der von benignen Geweben. Adler et al. [1] berichten, dass die Menge der FDG-Aufnahme mit der Malignität des Tumors korreliert.

Der Einsatz der PET beim Staging und Restaging des Mammakarzinoms wurde bereits in mehreren Studien untersucht [48][85][91].

Trotz der Vorteile der funktionellen Bildgebung gegenüber der morphologischen Bildgebung bei der Darstellung des Tumormetabolismus wird die PET bislang nicht als Standarduntersuchung in der Primärdiagnostik oder beim follow-up eingesetzt [66].



## 1.5 Studienziele

Trotz der verbesserten Diagnostik und Therapieoptionen bei der Behandlung des primären Mammakarzinoms ist die Diagnose eines Brustkrebsrezidivs weiterhin mit einer schlechten Prognose verbunden. Da sich eine frühe Diagnose, nicht-invasives Wachstum und eine geringe Tumorgröße positiv auf den weiteren Verlauf und eine erneute Therapie auswirken [52][68][141] und auch bei Rezidiven noch kurative Therapieansätze bestehen, solange es sich um ein Lokalrezidiv bzw. ein Rezidiv ohne Fernmetastasierung handelt [8], ist eine frühestmögliche Diagnose eines Rezidivs bzw. Ausschluss einer Fernmetastasierung wünschenswert.

Zu den bisherigen Follow-Up-Untersuchungen gehören im bildgebenden Bereich insbesondere morphologische Verfahren wie Mammographie, Ultraschall und MRT. Zudem werden bei Verdacht auf eine periphere Metastasierung routinemäßig CT und Knochenszintigraphie eingesetzt. Allerdings sind diagnostische Schwierigkeiten bei der Beurteilung von Organ- oder LK-Metastasen durch CT und MRT in der Literatur beschrieben [4][5]. Gerade der LK-Status spielt aber bei der Beurteilung eines evtl. Rezidivgeschehens beim Mammakarzinom eine wesentliche Rolle [45][47][143]. Hier zeigte sich die PET als sinnvolles, ergänzendes Diagnostikum, welches laut Eubank et al. [45] doppelt so viele befallene mediastinale und Mammaria interna LK darstellt wie die CT.

So kann die Hybridbildgebung als Kombination aus funktioneller und morphologischer Darstellung bei der Befunderhebung vieler Tumorentitäten eine höhere Genauigkeit als die jeweiligen Einzelverfahren zeigen [3][35][78][123][130]. Bisher sind jedoch nur wenige valide Daten zum Einsatz der PET/CT veröffentlicht worden, die sich mit dem Restaging bei Verdacht auf ein rezidivierendes Mammakarzinom beschäftigten [34][49][62][106][129][137].

Ziel dieser Studie ist es daher, die Möglichkeiten der Hybridbildgebung beim Verdacht eines rezidivierenden Mammakarzinoms zu evaluieren. Im Mittelpunkt stehen dabei der Vergleich der PET und der PET/CT. Die Analyse der einzelnen Verfahren soll Aufschluss über den zusätzlichen Wert der integrierten PET/CT gegenüber der bereits länger im Klinikalltag etablierten PET beim Restaging geben.

Als besonderer Schwerpunkt soll untersucht werden, inwieweit die integrierte FDG-PET/CT sich zur Risikostratifizierung bei Patientinnen mit einem Verdacht auf ein

rezidivierendes Mamma-Ca eignet und inwiefern sich verlässliche, prognostische Aussagen aus einem positiven oder negativen PET/CT-Befund ableiten lassen.

Eine frühe, verlässliche Aussage über den weiteren Krankheitsverlauf wäre für viele Patienten ein Gewinn. Ganz et al. geben an, dass 82% der von Brustkrebs betroffenen und therapierten Frauen in ständiger Sorge wegen eines möglichen Rezidivs leben [53]. Patientinnen mit einem Brustkrebsrezidiv wiederum zeigen weniger Hoffnung als Patientinnen mit erstmalig diagnostiziertem Brustkrebs [22]. Daher ist bei Verdacht auf ein Tumorrezidiv eine frühestmögliche, sensitive Diagnostik wünschenswert.

## **2 Material und Methodik**

### ***2.1 Studiendesign***

Die vorliegende Studie wurde als bizenrische, prospektive, nicht-randomisierte Studie an den nuklearmedizinischen Abteilungen der Universitätsklinik Ulm und des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Die Untersuchungen fanden im Rahmen des normalen klinischen Alltags der Kliniken der Universität Ulm und der Technischen Universität München statt und wurden ambulant oder stationär durchgeführt.

Es wurden Patientinnen mit bereits vorbehandeltem Mammakarzinom einer FDG PET/CT-Untersuchung unterzogen. Als Indikationen für diese Untersuchung galten ein suspekter Tastbefund, ein Tumormarkeranstieg, Verdacht auf Metastasierung oder andere Zeichen eines Tumorzidivs. Ziel dieser nicht-invasiven Untersuchung war es, den Verdacht auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung auszuschließen oder den Patientinnen gegebenenfalls eine neue Therapieoption geben zu können.

Die PET/CT-Untersuchungen der Studienteilnehmerinnen wurden im Rahmen der Studie ein weiteres Mal von zwei Spezialisten anonymisiert und verblindet befundet. Die funktionelle Bildgebung des PET wurde von einem Nuklearmediziner beurteilt, die morphologische Bildgebung des CT durch einen Radiologen. Die Hybridbildgebung wurde von beiden Diagnostikern gemeinsam beurteilt. Sämtliche Diagnosen wurden anhand eines Fünf-Punkte-Systems und eines standardisierten Protokolls erfasst, um die Aussagekraft der diagnostischen Bildgebung genau bewerten zu können. Dadurch wurde ein Vergleich der drei bildgebenden Verfahren PET, CT und PET/CT möglich.

Zum Ende des Beobachtungszeitraums wurden die betreuenden Ärzte der Studienteilnehmer oder die Studienteilnehmer selber bzw. deren Angehörige kontaktiert und nach dem weiteren Verlauf der Erkrankung und des Vitalstatus der Patientinnen anhand eines standardisierten Fragebogens befragt. Dadurch ließ sich die Vorhersagekraft des PET/CT in Bezug auf ein erfolgreiches Therapiemanagement und die Überlebenszeit erschließen.

## **2.2 Patientinnenkollektiv**

An der Studie nahmen insgesamt 118 Patientinnen teil, die zuvor bereits aufgrund eines histologisch gesicherten und in kurativer Absicht therapierten primären Mammakarzinoms behandelt worden waren. Die jeweilige Behandlungsform wurde in der Studie nicht weiter berücksichtigt.

Die Indikation zur PET/CT-Untersuchung wurde aufgrund des Verdachts eines Rezidivs oder einer Metastasierung gestellt. Bei der Auswahl der Patientinnen wurde streng nach vorher festgelegten Einschluss- und Ausschlusskriterien ausgewählt, um ein stabiles Studienkollektiv gewährleisten zu können. Bei Vorliegen eines Ausschlusskriteriums wurden die Patienten von der Studie ausgeschlossen.

### **2.2.1 Einschlusskriterien**

Für die Teilnahme an der Studie musste in der Krankengeschichte der Patientinnen ein histologisch gesicherter, maligner Tumor der Brust aufgetreten sein, der bei Abschluss der Primärbehandlung in kurativer Absicht therapiert worden war.

Zudem musste bei der Vorstellung eine klare Indikation zur integrierten PET/CT-Untersuchung vorliegen. Dazu gehörten ein in der Nachsorge aufgefallener Tumormarkeranstieg, ein auffälliger Tastbefund, LK-Schwellungen oder sonstige klinische Symptome, die den Verdacht auf ein Tumorrezidiv erhärteten.

Bei der PET/CT-Untersuchung war die Anfertigung eines diagnostischen CT-Datensatzes mit Kontrastmittel Voraussetzung für die Aufnahme in das Studienkollektiv.

Außerdem musste jede Studienteilnehmerin vor der Untersuchung eine Einverständniserklärung und ausführliche Aufklärung über Nutzen, Risiken und Nebenwirkungen der Untersuchung unterschreiben.

### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

Bei Vorliegen eines bekannten Zweittumors konnten die Patientinnen nicht an der Studie teilnehmen. Ebenso wurden sie bei einer bereits bekannten Metastasierung zum Untersuchungszeitpunkt aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen.

Bei Vorliegen eines Low-Dose-CT-Datensatzes oder einer bekannten Allergie gegen das verwendete Kontrastmittel wurden die Patientinnen ebenfalls ausgeschlossen.

Weitere Ausschlusskriterien waren ein erhöhter Blutzuckerspiegel von über 160mg/dl oder eine bestehende Schwangerschaft sowie eine fehlende Einverständniserklärung zur PET/CT-Untersuchung.

## **2.3 PET/CT-Untersuchung**

Ein integriertes Positronenemissionstomographie/Computertomographie-Gerät (PET/CT) stellt ein nicht-invasives, computergestütztes Bildgebungsverfahren dar, welches sich aus einem PET-System und einem CT-System zusammensetzt. Die Kombination dieser beiden bildgebenden Verfahren auf einem Stativ ermöglicht die Fusion von funktioneller und morphologischer Bildgebung und stellt so durch eine Untersuchung drei Bilddatensätze zur Verfügung (PET-Bild, CT-Bild, Hybrid-Bild).

### **2.3.1 PET-Funktionsprinzip**

Das Funktionsprinzip der Positronenemissionstomographie (PET) beruht auf der zeitlichen und räumlichen Messung von Strahlung einer radioaktiven Substanz im menschlichen Körper. Für die PET werden Positronenstrahler ( $\beta^+$ -Strahler) eingesetzt. Die in dieser Studie verwendete radioaktive Substanz war Fluordesoxyglukose (FDG) (siehe Kapitel 2.3.3). Das radioaktive Nuklid ist  $^{18}\text{F}$ , welches zu  $^{18}\text{O}$  zerfällt und dabei ein Positron aussendet. Das Positron wird durch das Gewebe abgebremst und vereinigt sich mit einem Elektron, wobei 2  $\gamma$ -Quanten in einem Winkel von  $180^\circ$  zueinander und einer Energie von 511 keV ausgesendet werden. Dieser Prozess wird als Annihilationsprozess bezeichnet und durch die PET gemessen. Die Messung erfolgt dabei mit Hilfe eines Szintillationskristalls. Die durch die Gammastrahlung am Szintillator erzeugten Lichtsignale werden zu einem elektrischen Signal umgewandelt. Da der Szintillationskristall nur das Auftreffen, nicht jedoch die Richtung des Auftreffens messen kann, wird die Richtung durch die sog. Koinzidenzdetektion festgestellt. Auf den jeweils gegenüberliegenden Seiten des abzubildenden Objektes befinden sich Detektoren, welche das zeitliche Auftreffen der beiden durch die Annihilation ausgesendeten  $\gamma$ -Quanten registrieren. Da sich diese in einem Winkel von  $180^\circ$  voneinander entfernen, wird bei einer Zeitspanne von 4-15 ns davon ausgegangen, dass sie aus demselben

Annihilationsprozess hervorgegangen sind. Der Emissionsort der beiden  $\gamma$ -Quanten liegt auf der line-of-response (LOR), welche die Verbindungslinie der beiden Detektionsorte darstellt.

Neben den wahren Koinzidenzen, den „trues“, treten noch weitere, unerwünschte Koinzidenzen auf, welche die Qualität der Bild-Rohdaten negativ beeinflussen.

Zufällige Koinzidenzen entstehen durch zwei im selben zeitlichen Koinzidenzfenster auf der LOR registrierte  $\gamma$ -Quanten, die jedoch nicht aus demselben Annihilationsprozess stammen. Das Auftreten solcher sog. „randoms“ nimmt mit der injizierten Aktivität zu. Das Auftreten dieser „randoms“ lässt sich abschätzen, indem der Zeitraum der Detektion verglichen wird und Ereignisse, die zu weit für eine Korrelation auseinander liegen, nicht berücksichtigt werden.

Streukoinzidenzen treten beim Gewebedurchtritt der  $\gamma$ -Quanten auf, wenn sich die Flugbahn mindestens einer  $\gamma$ -Quante durch dichteres Gewebe ändert. Durch das Verlassen der ursprünglichen Flugbahn und die Verlangsamung entsteht eine verfälschte LOR. Zur Korrektur wird versucht, diese sog. „scattered trues“ durch Registrierung der Energiedifferenzen der beiden  $\gamma$ -Quanten aus den Daten herauszurechnen.

Die sog. Schwächung entsteht durch das Nicht-Registrieren eines Annihilationsprozesses. Dies geschieht, wenn eine  $\gamma$ -Quante wegen eines gewebeabhängigen Energieverlustes zu spät oder gar nicht registriert wird. Die Schwächung ist im Knochen am höchsten, in der Luft am geringsten. Zur Schwächungskorrektur wird die gewebeabhängige Dichte mit dem CT gemessen und vom Energiebereich der Röntgenstrahlung (40-130keV) in den Energiebereich der  $\gamma$ -Quanten (511keV) konvertiert. So wird für jede LOR eine spezifische Schwächung errechnet, die dementsprechend bei der Bilddarstellung berücksichtigt werden kann.

### **2.3.2 CT-Funktionsprinzip**

Während beim PET die Emission einer radioaktiven Substanz in einem menschlichen Körper gemessen wird, wird bei der Computertomographie (CT) die Transmission von Röntgenstrahlung durch ein Gewebe registriert. Die von der Röntgenröhre ausgehende fächerförmige Strahlung, die im Verlauf durch unterschiedliches Gewebe im Körper geschwächt wird, wird auf der gegenüberliegenden Seite von Detektoren gemessen. Die Detektoren sind zeilenförmig angeordnet und auf den

Fokus der Röntgenröhre ausgerichtet. Je mehr Zeilen vorhanden sind, desto kürzer ist die Messzeit. Durch die um  $360^\circ$  rotierende Röntgenröhre werden die gewebespezifischen Schwächungen ortsfest und überlagerungsfrei registriert. Dadurch wird eine schichtweise, bildliche Erfassung des Untersuchungsgebietes möglich. Alle in eine Richtung erhaltenen Schwächungswerte bezeichnet man als Projektion, aus der die Schwächung und Absorption hervorgehen. Nach Logarithmierung und anschließender Faltung mit Hilfe eines sog. Filterkerns wird ein kompletter Datensatz erstellt. Der je nach Fragestellung und Untersuchungsgebiet ausgewählte Filterkern macht es möglich, aus einem Rohdatensatz unterschiedliche Niedrigkontrast- bis Hochkontrastdatensätze zu erzeugen. Der Schwächungskoeffizient der Röntgenstrahlung wird in Graustufen in Hounsfield-Einheiten (HE) angegeben. Die Graustufen orientieren sich dabei an den Schwächungen für Wasser (0 HE) und Luft (-1000 HE).

Bei den heutzutage verwendeten Spiral-CT wird der Tisch, auf dem der Patient liegt, mit kontinuierlicher Geschwindigkeit durch die CT-Röhre gefahren. Die Bilderfassung erfolgt dabei unter dauerhafter Strahlenexposition spiralförmig. Die durch die Spirale fehlenden Bildinformationen werden durch Interpolarisation berechnet, wodurch sich ein schlankeres Schichtprofil ergibt. Für die Interpolarisation werden die Messpunkte um  $180^\circ$  gespiegelt, da eine solche Spiegelung der Messgeometrie die gleichen Absorptionswerte liefert. So halbieren sich die Abstände der tatsächlich gemessenen Werte, was sich positiv auf die Bildqualität auswirkt. Mithilfe dieser Spiralakquisition kann so an jeder beliebigen Stelle des Datensatzes ein Bild rekonstruiert werden. Ein Rekonstruktionsindex (=Inkrement) definiert den Abstand zwischen zwei Bildern. Bei kleinen Inkrementen kommt es zu Bildüberlappungen, die Schichtdicke ist geringer als die Projektionsakquisition. Bei großen Inkrementen kommt es zu Lücken zwischen den Bildern.

### **2.3.3 Synthese von FDG**

Für den Einsatz der Positronenemissionstomographie (PET) existieren diverse Radiopharmazeutika, deren Herstellung dem Arzneimittelgesetz (AMG) und dem Atomgesetz (AtG) unterliegen.

Das in der Onkologie zum Nachweis eines Tumormetabolismus am häufigsten gebrauchte Pharmakon ist  $^{18}\text{F}$ -2-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose (FDG), bei der eine Hydroxylgruppe der D-Glukose durch das Radionuklid [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid ersetzt wird.  $^{18}\text{F}$  erhält man, indem man in einem Teilchenbeschleuniger, dem Zyklotron, Sauerstoff-18 ( $^{18}\text{O}$ ) mit einem beschleunigten Proton beschießt, woraus dann unter Aussendung eines Neutrons [ $^{18}\text{F}$ ] hervorgeht, dessen Halbwertszeit bei 107,9 Minuten liegt. Verabreicht wird die FDG aufbereitet als isotone Injektionslösung.

Aufgrund der Strahlenschutzverordnungen und Qualitätssicherung wurde FDG in beiden Studienzentren in den nuklearmedizinischen Abteilungen in abgeschirmten Bleizellen vollautomatisch produziert. Die Herstellung erfolgte dabei nach einem modifizierten Ablauf nach Hamacher et al. [60].

Im Körper wird FDG mit Hilfe des Glukosetransportes Typ 1 (GLUT-1) über die Zellmembran in die Zelle transportiert. GLUT-1 wird in Tumorzellen verstärkt exprimiert [24], denn Tumoren kompensieren die Ineffizienz der anaeroben Glykolyse mit gesteigertem Glukoseverbrauch [144]. Dort wird er durch die Hexokinase zu FDG-6-Phosphat phosphoryliert. Diese beiden Schritte wurden von Brown und Wahl als die beiden Schlüsselschritte für die intrazelluläre Akkumulation des Tracers identifiziert [17]. Da in Tumorzellen die Aktivität von Glucose-6-Phosphatase erniedrigt ist, ebenso wie im Herz und Gehirn, ist die Konzentration an FDG-6-Phosphat in diesen Geweben proportional zur Glykolyserate [63]. In Geweben, wie z.B. Leber, Niere, Darm und Muskulatur mit einer hohen Glucose-6-Phosphatase-Aktivität ist die Konzentration des Tracers daher etwas niedriger [31].

### **2.3.4 PET/CT-Gerät und Untersuchungsablauf in Ulm**

In der Universitätsklinik Ulm wurde für die Untersuchungen der Scanner „General Electric Discovery LS“ der Firma General Electric Healthcare verwendet.

Die PET-Komponente wurde durch einen Advance NXI fullring PET-Scanner gebildet, dessen Szintillations-Detektor aus Wismutgermanat (BGO) besteht.

Die CT-Komponente besteht aus einem Performix TM ADV mit Lightspeed Plus Detektor. Dieser Vier-Zeilen-CT zu 4 x 2,5mm leistet eine Scangeschwindigkeit von 0,5s/Umdrehung bei einem Tischvorschub von 15mm/s. Die Leistung der Röntgenröhre betrug 140keV, der Röhrenstrom 160mAs.



Vor Beginn der Untersuchungen wurden alle Patientinnen einer ausführlichen Anamnese, einer Aufklärung über den Nutzen, den Ablauf und die Nebenwirkungen der PET/CT-Untersuchung unterzogen. Um den Patientinnen ausreichend Zeit für eine Entscheidungsfindung einzuräumen, wurden sie frühestens 24 Stunden nach der Aufklärung entweder im Rahmen eines stationären Aufenthalts oder ambulant der Untersuchung zugeführt.

Um einen möglichst niedrigen Insulinspiegel zu erreichen, wurden die Studienteilnehmer für mindestens acht Stunden nüchtern gehalten. Ein niedriger Insulinspiegel ist im Rahmen einer PET/CT-Untersuchung wichtig, da so die Glukoseaufnahme in die normale, gesunde Zelle minimiert werden kann. Als Folge steigt der Tumor/Hintergrund-Quotient durch die minimale Aufnahme von Glukose in die Fett- und Muskelzellen [30]. Dies macht selbst kleine Glukose aufnehmende Tumorerläsionen besser sichtbar. Die Blutglukose sollte idealerweise vor der Tracer-Injektion 150 mg/100 ml nicht überschreiten, um Artefakte zu vermeiden.

Die Applikation von 300-400 MBq FDG über einen intravenösen Zugang erfolgte in der Regel am Handrücken oder in der Armbeuge des kontralateralen Armes der vermuteten Läsion. Danach wurden die Patientinnen aufgefordert, sich möglichst ruhig zu verhalten, um eine physiologische Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur bei Bewegung weitestgehend zu vermeiden [30].

Nach ca. 60 Minuten wurden die Patientinnen auf dem Rücken liegend mit über dem Kopf gelagerten Armen auf der PET/CT-Liege fixiert, und es konnte mit der Aufzeichnung der diagnostischen CT-Aufnahmen begonnen werden. Um die Darstellung parenchymatöser Organe zu verbessern, wurden eine Minute vor Untersuchungsbeginn 120 ml eines nicht-ionischen, intravenösen Kontrastmittels verabreicht (Ultravist 300, Schering, Berlin, Deutschland). Initial wurde ein Bolus von 80 ml i.v. verabreicht (Flussgeschwindigkeit 3ml/s) und der Scan mit einer Verzögerung von 60 s begonnen. Während der Akquisitionszeit wurden die restlichen 40 ml injiziert, um die Kontrastierung der thorakalen Gefäße zu optimieren. Im Falle einer eingeschränkten Kreatinin-Clearance wurden zur Vermeidung einer weiteren Nierenbelastung durch das Kontrastmittel prophylaktisch vier Stunden vor bis 24 Stunden nach der Untersuchung parenterale NaCl 0,9% Infusionen verabreicht. Ebenso wurde die Schilddrüsenfunktion vor der Untersuchung laborchemisch abgeklärt und gegebenenfalls eine Medikation zur Prophylaxe einer thyreotoxischen Krise durch das iodhaltige Kontrastmittel

veranlasst. Um die Koregistrierung des Untersuchungsgebietes für die anschließende Fusionierung der Bilder von PET und CT zu optimieren, wurden die Patienten angewiesen, möglichst flach zu atmen („shallow breathing“). Dadurch sollen Zwerchfellverschiebungen weitestgehend minimiert und die Erfassung der gleichen Schnittebenen im PET-Scan und im CT-Scan gewährleistet werden.

Die Leistung der Röntgenröhre bei der Anfertigung einer diagnostischen CT betrug in allen Untersuchungen 140 keV, der Röhrenstrom lag bei 160 mA. Die Schichtdicke lag bei 5mm, das Schichtrekonstruktionsintervall betrug 4,25mm und der pitch 1,5.

Die unmittelbar in Anschluss an die CT-Untersuchung durchgeführte PET-Untersuchung wurde pro Patientin mit fünf bis acht Bettpositionen zu je 4,5 min durchgeführt. Pro Bettposition wurden 35 Schichten mit einer jeweiligen Schicht-Überlappung zur nächsten Bettposition angefertigt. Das longitudinale Gesichtsfeld maß 14,6 cm. Auch bei den PET-Aufnahmen wurden die Patientinnen gebeten, das shallow breathing einzuhalten.

Die Schwächungskorrektur und Rekonstruktion der PET-Bilder wurde mit Hilfe der CT-Bilder [77] und einem iterativen Rekonstruktionsalgorithmus auf Basis einer ordered-subset expectation maximisation (OSEM) durchgeführt (28 subsets, 2 Iterationen, Loop-Filter mit einer Halbwertsbreite (Full Width at Half Maximum, FWHM) von 3,91 mm, Nach-Filter mit einem FWHM von 6,5 mm, einer 128x128 Matrix und einer Pixel-Größe von 4,29 mm).

Durch die Fusion der Bilder der funktionellen und morphologischen Bildgebung entstanden transaxiale Bilder mit einer Schichtstärke von 4,25 mm. Am Bildschirm ließen sich die drei Bilder - PET-, CT- und Fusionsbild - getrennt voneinander in axialer, coronarer und sagittaler Ebene betrachten.

### **2.3.5 PET/CT-Gerät und Untersuchungsablauf in München**

In der nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar in München kam der „Biograph Sensation 16“ der Firma Siemens zum Einsatz.

Die PET-Komponente war eine Ecat Accel PET-Kamera auf Basis von Lutetiumoxyorthosilikat-Kristallen (LSO). Das axiale Gesichtsfeld betrug 16,2cm.

Die CT-Komponente war Somatom Sensation 16. Diese 16-Zeilen-CT benötigt 0,5s/Umdrehung bei einem Tischvorschub von 15mm/s. Die Leistung der Röntgenröhre lag bei 120keV, der Röhrenstrom lag bei 145mAs.

Wie in Ulm wurden auch im Studienzentrum München die Patientinnen vor der PET/CT-Untersuchung anamnestiziert und aufgeklärt. Eine Teilnahme war auch hier nur mit unterschriebener Einwilligungserklärung möglich.

Den Patienten wurde nach einer Nüchternphase von mindestens 6 Stunden 300-485 MBq FDG injiziert. Auch hier galten die Ausschlusskriterien wie z.B. ein Blutzucker von über 150mg/dl. Nach einer Ruhepause von etwa 60min wurden die Patienten wie in Ulm auf dem Rücken liegend zuerst der CT-Untersuchung zugeführt. Die Anfertigung der diagnostischen CT wurde mit Hilfe von 120ml Kontrastmittel (Imeron 300, Altana, Konstanz, Deutschland) bei einer Flussgeschwindigkeit von 3ml/s in der portalvenösen Phase mit einer Verzögerung von 70s durchgeführt. Wie auch im Studienzentrum Ulm wurden gegebenenfalls prophylaktische Maßnahmen bei erhöhten Kreatininwerten oder der Möglichkeit einer thyreotoxischen Krise bei erhöhten Schilddrüsenwerten eingeleitet.

Direkt anschließend wurden die PET-Aufnahmen angefertigt. Die Akquisitionszeit für die Emissionsbilder lag bei 2-3 Minuten pro Bettposition. Es wurden zwischen 7 bis 15 Bettpositionen gefahren. Dabei wurde der Bereich von der Schädelbasis bis zur Mitte des Oberschenkels erfasst. Das axiale Gesichtsfeld betrug 16,2 cm, pro Bettposition (BP) konnten 47 Bilder mit einer Schichtdicke von 3,37 mm erzeugt werden.

Sowohl bei der CT- als auch der PET-Untersuchung wurden die Patienten gebeten, das shallow-breathing einzuhalten.

Die Schwächungskorrektur der PET-Daten erfolgte anhand der CT-Daten [77], die Rekonstruktion wurden anhand eines OSEM-basierten iterativen Algorithmus vorgenommen (8 subsets, 4 Iterationen, FWHM 5 mm, 128x128 Matrix, Pixel-Größe 4,3 mm). Anschließend konnten die Bilder wie in Ulm als drei Datensätze an den PC-Arbeitsstationen betrachtet werden.

## 2.4 Auswertung der PET-, CT- und PET/CT-Untersuchung

Nach der PET/CT-Untersuchung wurden die gewonnenen Bilder getrennt nach PET-Aufnahmen, CT-Aufnahmen und als Fusionsdatensätze an einem PC-Arbeitsplatz betrachtet. Dabei hatten die Betrachter keine Informationen zur histologischen Klassifikation des Primärtumors oder zum derzeitigen klinischen Zustand der Patientinnen vorliegen. Dies wurde gewährleistet, indem die Bilder der Studienteilnehmerinnen durch Doktoranden und MTA in das Computersystem eingespeist wurden.

Die PET-Bilder wurden von einem Nuklearmediziner betrachtet, die CT-Bilder von einem Radiologen. Beide Spezialisten durften nicht miteinander kommunizieren. Jeder musste für sich den Befund in Hinblick auf Malignität mit Hilfe einer Skala von eins bis fünf festsetzen (siehe Tabelle 2.1):

**Tabelle 2.1: Score-Wert zur Beurteilung der Dignität einer Läsion**

Score-Wert	Charakter der Läsion
1	Definitiv maligne
2	Wahrscheinlich maligne
3	Keine eindeutige Charakterisierung möglich
4	Wahrscheinlich benigne
5	Definitiv benigne

Bei den PET-Bildern sprach eine erhöhte FDG-Aufnahme im Vergleich zum umliegenden Gewebe für Malignität. Eine Messung des SUV, der die quantitative FDG-Aufnahme anzeigt, erfolgte nicht, da diese noch nicht Einzug in den klinischen Alltag gefunden hat und es keine spezifischen Grenzwerte gibt. Stattdessen wurde eine visuelle Analyse durchgeführt.

Die Fusionsbilder des PET/CT wurden von beiden Spezialisten gemeinsam begutachtet und mussten im Konsens auf derselben Malignitätsskala wiederum von eins bis fünf bewertet werden. Bei auffälliger vermehrter FDG-Speicherung, aber gleichzeitig unauffälligem CT-Befund in der Hybridbildgebung, wurde der Befund als benigne eingestuft, da falsch-positive Anreicherungen im FDG-PET beispielsweise aufgrund von Entzündungen bereits beschrieben sind [83].

Alle Befunde und Einzelwertungen aus PET, CT und PET/CT wurden anhand eines standardisierten Protokolls durch Doktoranden dokumentiert (Anhang 1).

## **2.5 Überlebenszeitanalyse**

Der Vitalstatus der Studienteilnehmer wurde durch telefonische Rückfrage bei den betreuenden Ärzten bzw. den Studienteilnehmerinnen persönlich erhoben (siehe Anhang 2). Durch die erhaltenen Informationen wurde das Patientenkollektiv in drei Gruppen aufgeteilt.

Die Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Evaluation des Vitalstatus noch lebten, wurden der Gruppe mit der Ziffer 0 zugewiesen.

Studienteilnehmerinnen, die bei Nachfrage bereits verstorben waren, wurden unter genauer Berücksichtigung in die Gruppe mit der Ziffer 1 eingruppiert.

Patientinnen, die noch mindestens einmal nach der PET/CT-Untersuchung ihren behandelnden Arzt aufsuchten, bei denen aber im weiteren Verlauf keine weiteren Daten mehr vorlagen, wurden der Gruppe mit der Ziffer 2 zugeordnet. In dieser Gruppe waren auch Patientinnen, von denen nach der Untersuchung keine weiteren Informationen erhoben werden konnten (drop-out).

## **2.6 Statistik**

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit Hilfe von den EDV-Programmen Microsoft Excel und SPSS durchgeführt. Bei der Erstellung und Auswertung der Statistik standen Statistiker der Uni Ulm zur Seite.

Da die Untersuchungsbefunde nicht durch histologische Kontrollen bestätigt werden konnten und somit vergleichende statistische Tests nicht möglich waren, wurden die meisten Ergebnisse in deskriptiver Form dargestellt.

Da es sich um eine prospektive Studie handelte, wurde bei der Auswertung und Erstellung der Überlebenskurven die Kaplan-Meier-Methode verwendet, da so auch drop-out-Daten in der Studie berücksichtigt werden konnten. Der statistische Vergleich der Überlebenskurven erfolgte durch den Logrank- und den Chi-Quadrat-Test.

## 3 Ergebnisse

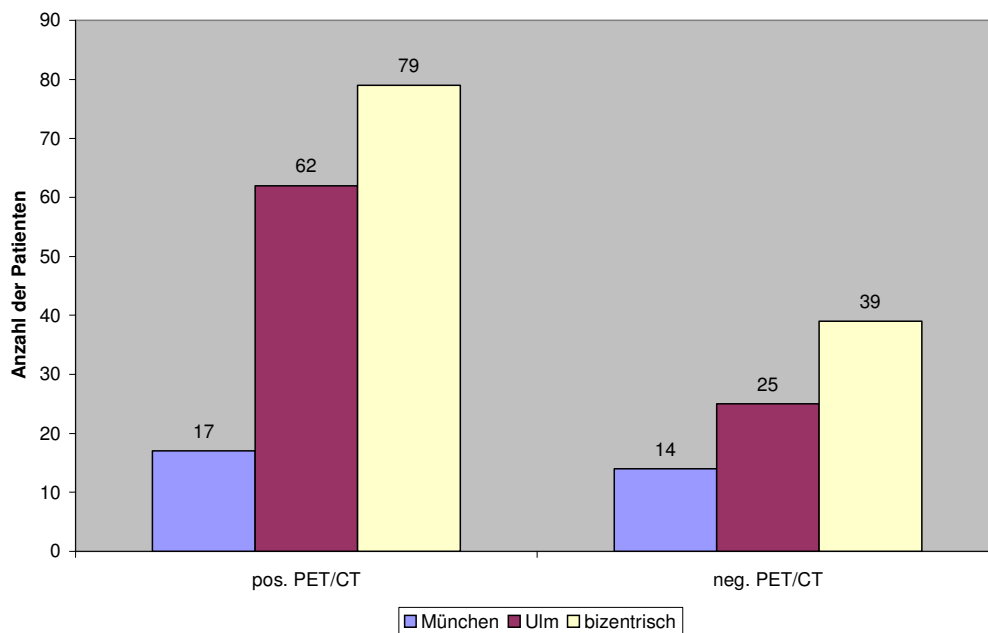
### 3.1 Studienteilnehmerinnen

An der Studie nahmen aus beiden Studienzentren zusammen 118 Patientinnen mit vorbehandeltem Mammakarzinom teil, bei denen im Rahmen von Nachsorge-Untersuchungen der Verdacht auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung des Mammakarzinoms bestand. 87 der 118 Patientinnen wurden in der Universitätsklinik Ulm und 31 im Klinikum rechts der Isar der TU München untersucht. Alle PET/CT Untersuchungen fanden im Zeitraum vom 5.3.2002 bis 30.5.2003 (Ulm) bzw. vom 1.1.2004 bis zum 2.1.2007 (München) statt. Der Altersmedian lag bei 56 Jahren, wobei die jüngste Patientin 35 Jahre und die älteste 82 Jahre alt waren. Das Studienkollektiv bestand ausschließlich aus Frauen (100%).

Bei den PET/CT-Untersuchungen wurden 79/118 Patientinnen (67%) mit auffälligen Läsionen identifiziert. Bei 39/118 (33%) Patientinnen ergaben sich unauffällige Befunde in der PET/CT-Bildgebung. Zu den auffälligen Läsionen wurden sämtliche Befunde gezählt, die bei der Bewertung der Bilddaten mit dem Score 1 und 2 bewertet wurden. Die Befunde mit den Scorewerten 4 und 5 wurden als unauffällig gewertet (siehe Abbildung 3.1). Nicht eindeutige Befunde wurden mit dem Scorewert 3 bedacht, allerdings wurden keine Patientinnen beobachtet, die nur unklare Läsionen aufwiesen. Bei den betroffenen Personen wurden immer mindestens eine eindeutige Läsion gefunden, so dass auch bei unklaren Einzelläsionen immer ein klarer Befund erhoben werden konnte.

Aufgeteilt auf die beiden Studienzentren ergaben sich folgende Verteilungen: in Ulm wurden bei 62/87 (71%) Patientinnen Malignom-verdächtige Läsionen gefunden. Unauffällig waren hingegen 25/87 (29%) der Patientinnen. In München wurden bei 17/31 (55%) Patientinnen Malignom-verdächtige Befunde erhoben, während 14/31 (45%) Patientinnen des Münchener Studienkollektivs einen unauffälligen Befund aufwiesen.

**Abbildung 3.1: Anzahl der Patientinnen mit einem positiven bzw. negativen PET/CT-Befund nach Studienzentren.**



Bei den 79 Patientinnen mit positiven PET/CT-Befunden wurden insgesamt 346 suspekte Läsionen gefunden, 297 in Ulm und 49 in München. Dabei wurden alle Läsionen gewertet, die in der alleinigen PET-Bildgebung und im fusionierten PET/CT gesehen wurden. Außerdem wurden noch die Läsionen zur Zahl der Gesamtläsionen hinzugerechnet, die aufgrund der morphologischen Bildgebung innerhalb eines Organs besser lokalisiert werden konnten, z.B. in einem anderen Lebersegment, bzw. einem anderen Gewebe zugeordnet werden konnten. Abzüglich der Läsionen, die nur im PET auffielen und nicht durch die Hybridbildgebung bestätigt werden konnten, ergibt sich eine gewertete Gesamtläsionenzahl von 311 Läsionen, davon 266 in Ulm und 45 in München. Bei der Läsionenbewertung wurden maximal zwei Läsionen pro Lokalisation gezählt. Das Auftreten von mehr als 3 Läsionen im selben Organ wurde bei der Kalkulation der Gesamtläsionenzahl nicht berücksichtigt (siehe Tabelle 3.1 und Abbildung 3.2).

Die einzelnen Läsionen verteilten sich wie folgt auf verschiedene Gewebe und Organe:

In Ulm wurden 15 Lokalrezidive nachgewiesen, bei 33 Patientinnen wurden auffällige Lymphknoten im Sinne von Lymphknotenmetastasen beobachtet.

Des Weiteren wurden 26 Frauen mit Knochenmetastasen und 14 mit Lebermetastasen diagnostiziert. Lungenmetastasen wurden bei 8, Pleurametastasen bei 4 Patientinnen erfasst. 4 Frauen wiesen einen malignomverdächtigen Schilddrüsenbefall auf, während 2 Studienteilnehmerinnen Nebennierenmetastasen in der Untersuchung zeigten. Außerdem wurden noch je eine Patientin mit einem Malignom-verdächtigen Befall des Ovars bzw. einer Hautmetastase beobachtet.

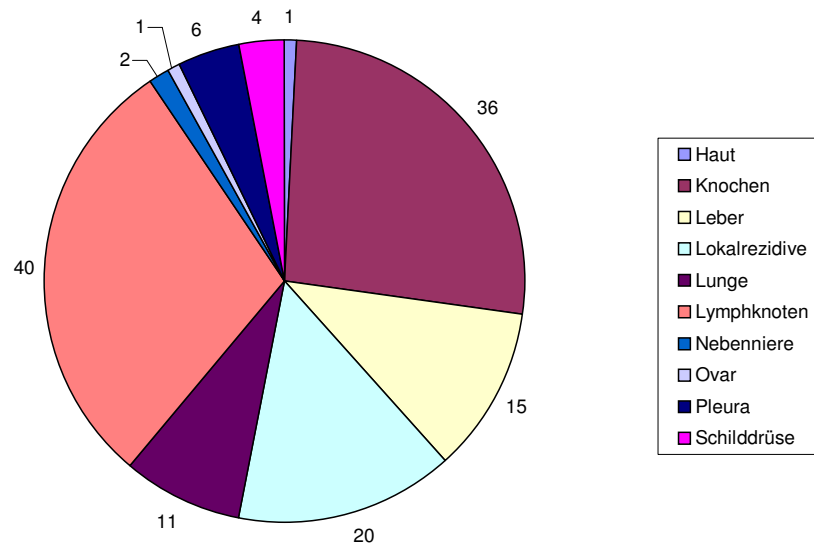
In München wurden 5 Frauen mit Lokalrezidiven und 7 Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen diagnostiziert. Knochenmetastasen wurden bei 10 Studienteilnehmerinnen gefunden, während nur eine Frau Lebermetastasen aufwies. Lungenmetastasen wurden bei 3 Patientinnen festgestellt, Pleurametastasen bei 2 Patientinnen.

**Tabelle 3.1: Befundlokalisation auf Patientinnenbasis. Die Summe der Prozentwerte ergibt jeweils mehr als 100%, da einige Patientinnen mehr als eine Befundlokalisation aufwiesen und daher mehrfach in diese Auswertung einfließen.**

	Ulm		München		bizen-trisch	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Haut	1	1	0	0	1	1
Knochen	26	30	10	32	36	31
Leber	14	16	1	3	15	13
Lokalrezidive	15	17	5	16	20	17
Lunge	8	9	3	10	11	9
Lymphknoten	33	38	7	23	40	34
Nebenniere	2	2	0	0	2	2
Ovar	1	1	0	0	1	1
Pleura	4	5	2	6	6	5
Schilddrüse	4	5	0	0	4	3



**Abbildung 3.2: Graphische Darstellung der Läsionenlokalisierung auf Patientinnenbasis (bizentrisch)**



### 3.2 Nebenbefunde

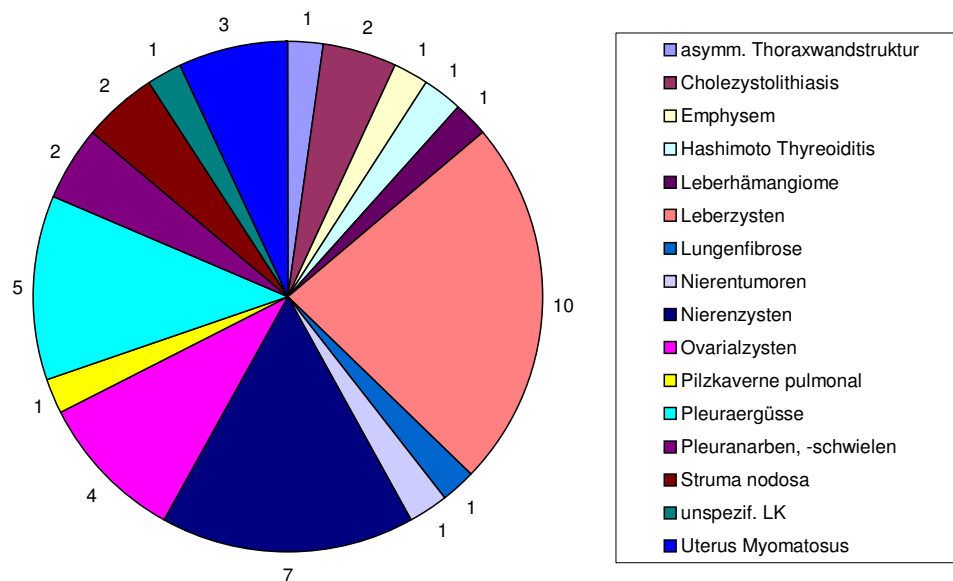
Bei 31/118 (26%) Patientinnen konnten aufgrund der morphologischen Bildgebungskomponente insgesamt 43 Nebenbefunde diagnostiziert werden (siehe Abbildung 3.3).

In Ulm konnten 2 Frauen mit Uterusmyomen beobachtet werden, 9 Patientinnen fielen mit Leberzysten auf. Außerdem konnten bei einer Patientin Leberhämangiome diagnostiziert werden. Nierenzysten konnten bei 7 Ulmer Studienteilnehmerinnen, Ovarialzysten bei 4 Patientinnen gesehen werden. Bei 2 Frauen konnte ein Struma nodosum der Schilddrüse diagnostiziert werden, außerdem fiel eine Patientin mit einer Hashimoto-Thyreoiditis auf. Bei einer Patientin wurden fibrotische Lungenveränderungen in der CT gesehen, zudem konnten jeweils einmal Patientinnen mit narbigen Pleuraveränderungen und mit Pleurakuppenschwielen beobachtet werden. Weitere Lungenbefunde waren bei je einer Patientin ein Lungenemphysem, eine Pilzkaverne und ein Pleuraerguß. Bei einer Studienteilnehmerin wurde ein Nierentumor gefunden. Eine Patientin des Ulmer Studienkollektivs wies eine asymmetrische Thoraxwandstruktur auf. Bei einer Frau

fielen unspezifische, iliakale LK-Vergrößerungen auf. Bei 2 Teilnehmerinnen konnte eine Cholezystolithiasis diagnostiziert werden.

In München fiel eine Frau mit Uterusmyomen auf und eine weitere mit Leberzysten. Zudem wurden im Münchener Studienkollektiv 4 Patientinnen mit Pleuraergüssen diagnostiziert.

**Abbildung 3.3: Graphische Darstellung der durch die CT-Komponente diagnostizierten Nebenbefunde (bizentrisch)**



### **3.3 Läsionen in der funktionellen Bildgebung mittels PET**

In der PET wurden insgesamt 258 Malignom-verdächtige Läsionen bei 118 Patientinnen gefunden. 219 der Läsionen fielen dabei auf das Ulmer Studienkollektiv. 19 Läsionen erhielten den Scorewert 3 aufgrund der nicht klar definierbaren Dignität.

In Studienzentrum München fanden sich 39 primär Malignom-verdächtige Läsionen. Zudem wurden in München 2 Läsionen mit dem Scorewert 3 bewertet, da ihre Dignität in der PET nicht eindeutig zu bewerten war.

### **3.4 Läsionen in morphologischer Bildgebung mit Spiral-CT**

In der morphologischen Bildgebung wurden in beiden Studienzentren zusammen 270 suspekten Läsionen gesehen. In Ulm fanden sich 228 Malignom-verdächtige Läsionen. In München fanden sich 42 suspekten Läsionen.

Zudem konnten mit Hilfe der CT 43 Nebenbefunde in beiden Studienkollektiven erhoben werden (siehe Kapitel 3.2).

### **3.5 Hybridbildgebung mit PET/CT**

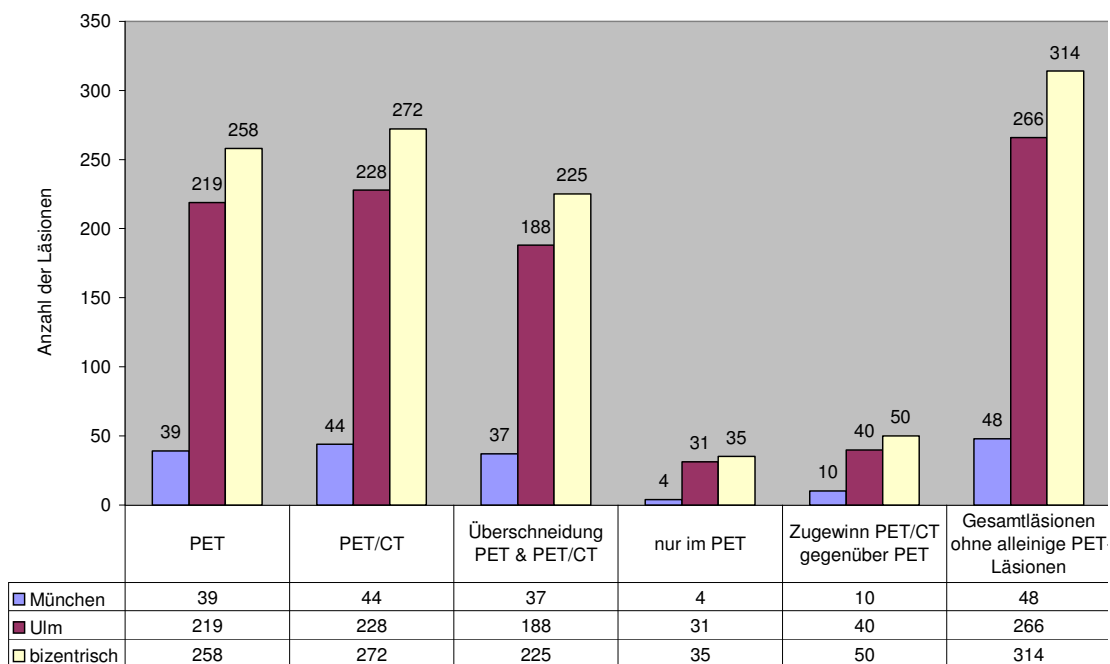
In der Hybridbildgebung mittels PET/CT konnten 225 Läsionen identifiziert werden, die sowohl in der PET als auch in der PET/CT als Malignom-verdächtig eingestuft wurden. In Ulm waren es 188 Einzelläsionen, in München 37.

Zusätzlich konnten in der PET/CT noch 50 weitere Läsionen anhand der CT-Komponente gefunden werden, die jedoch in der PET negativ waren. Dies entspricht einem Zugewinn von 16% in Relation zu der Anzahl der gewerteten Gesamtläsionen. Aufgeteilt auf die Studienzentren gab es in Ulm einen Zugewinn von 40 auffälligen Läsionen (15%), während es in München 10 Läsionen waren (21%). In der Zahl der zusätzlichen Läsionen in der Hybridbildgebung waren neben Malignom-verdächtigen Befunden auch die Läsionen, bei denen unklar war, ob sie maligne oder benigne waren (Scorewert 3). Dies betraf insgesamt 10 Läsionen, davon 7 in Ulm und 3 in München (siehe Kapitel 3.5.1).

Allerdings wurden auch in der PET 35 Läsionen gefunden, die in der Hybridbildgebung nicht als verdächtig bestätigt werden konnten (Ulm n = 31, München n = 4). Die Läsionen, die nur in der funktionellen Bildgebung als Malignom-verdächtig eingestuft worden waren, in der Hybridbildgebung aber nicht als solche bestätigt werden konnten, wurden für die weitere Auswertung als benigne Befunde gewertet. Von den ursprünglich 258 suspekten Läsionen in der PET galten somit nur 223 als Malignom-verdächtig (Ulm n = 188, München n = 37). Daher reduzierte sich die Gesamtzahl der Läsionen, die sich aus der Zahl der Einzelläsionen aus der PET-, der CT- und der PET/CT- Läsionen ergab, von 349 auf 314 Malignom-

verdächtige Läsionen. Das ergibt für beide Studienzentren zusammen einer Reduktion um 10%. Bei einer Reduktion von 297 auf 266 Läsionen in Ulm entspricht das 10% der ursprünglichen Gesamtläsionen. In München verminderte sich die Anzahl der Malignom-suspekten Läsionen so von 52 auf 48 Läsionen bzw. um 8%. In der Zahl der Läsionen, die nur in der PET auffällig schienen, waren auch jene Läsionen erhalten, die nicht klar als maligne oder benigne einzuordnen waren (siehe Kapitel 3.5.1).

**Abbildung 3.4: Anzahl der diagnostizierten Läsionen in den jeweiligen bildgebenden Verfahren aufgeteilt nach Studienzentren.**



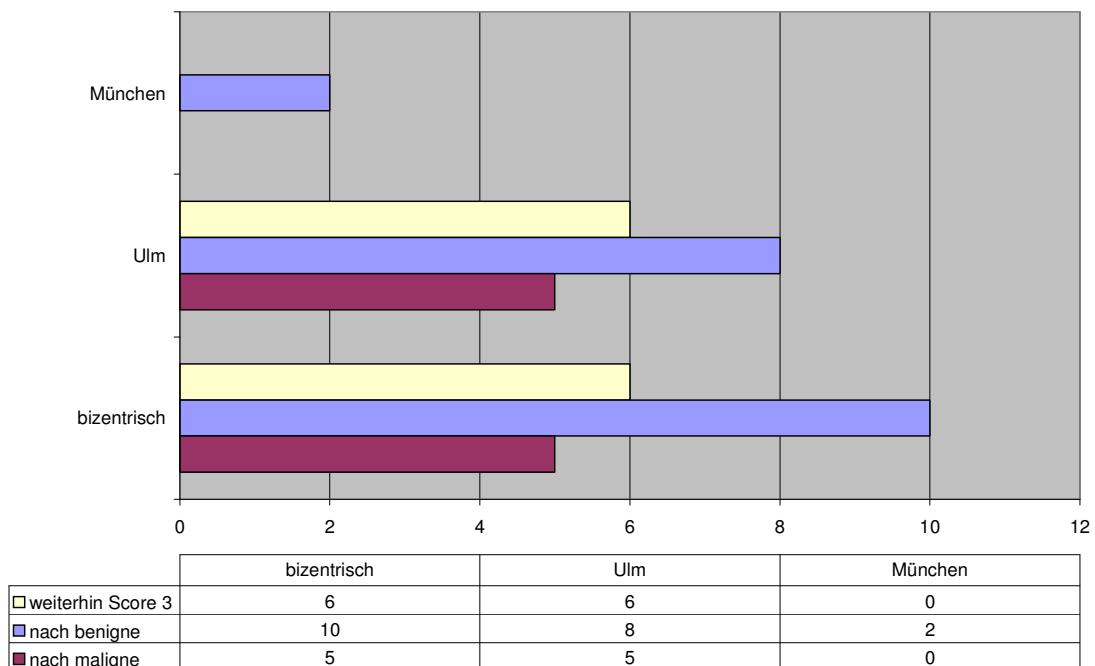
### 3.5.1 Nicht eindeutig klassifizierbare Läsionen der PET in der Hybridbildgebung

Insgesamt wurden in beiden Studienzentren zusammen in der PET 21 (Ulm n = 19, München n = 2) Läsionen gefunden, die nicht eindeutig als maligne oder benigne einzuordnen waren und daher mit dem Scorewert 3 bewertet wurden. Bei der erneuten Betrachtung in der Hybridbildgebung konnten 15 unklare Läsionen (71%) genauer bestimmt werden.

Von den 19 Läsionen in Ulm waren 5 (24%) maligne und 8 (48%) benigne. 6 (29%) Läsionen konnten weiterhin nicht genau charakterisiert werden.

Bei den Münchener Befunden wurden beide Befunde, die mit dem Scorewert 3 bewertet worden waren, in der PET/CT als benigne eingestuft (100%) (siehe Abbildung 3.5).

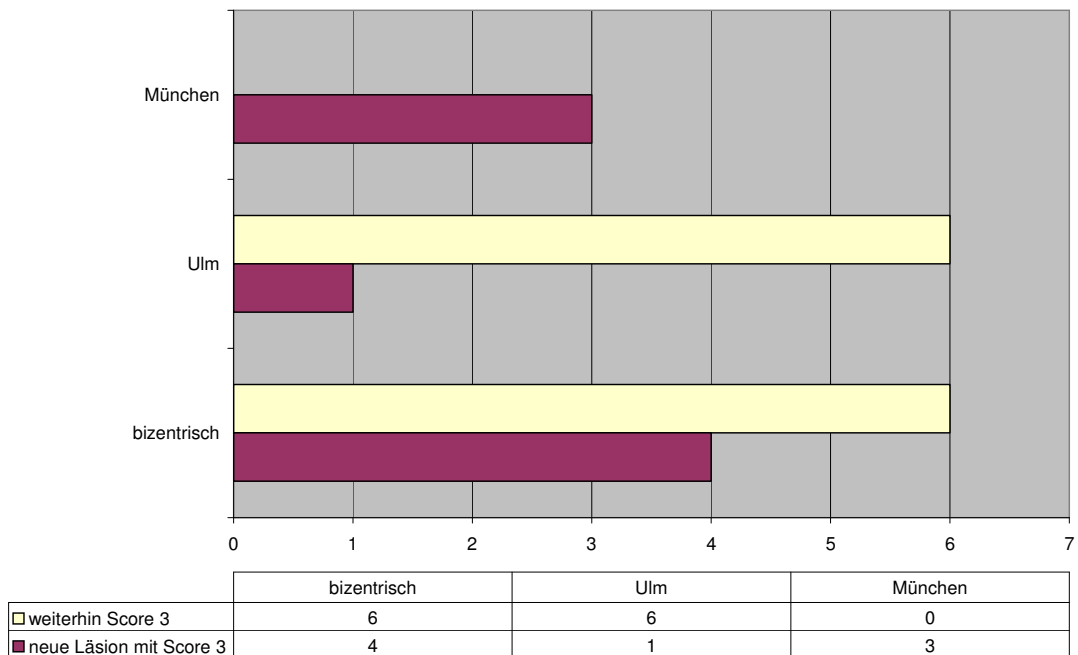
**Abbildung 3.5: Änderungen der Läsionen mit Scorewert 3 aus der PET in der Hybridbildgebung**



Bezogen auf die Anzahl der malignen Gesamtläsionen konnten so mit Hilfe der integrierten FDG-PET/CT 5 (2%) Malignom-verdächtige Läsionen mehr als in der PET alleine diagnostiziert werden.

Die integrierte PET/CT konnte jedoch nicht alle in der isolierten morphologischen bzw. funktionellen Bildgebung unklaren Läsionen mit dem Scorewert 3 eindeutig beurteilen. Insgesamt fielen nach der Betrachtung in der Hybridbildgebung noch 10 (Ulm n = 7, München n = 3) nicht eindeutig klassifizierte Läsionen auf. Neben den bereits oben genannten 6 weiterhin unklaren Läsionen aus der PET des Studienzentrums Ulm wurde in der Hybridbildgebung im Ulmer Studienzentrum 1 weitere Läsion gefunden, die nicht eindeutig klassifizierbar war. Ebenso fielen im Münchener Studienkollektiv durch die Hybridbildgebung 3 weitere nicht eindeutig zu charakterisierende Läsionen auf, die in der PET nicht gesehen worden waren.

**Abbildung 3.6: Unveränderte und neue Läsionen mit Scorewert 3 in der integrierten FDG-PET/CT**



### 3.5.2 Lokalisationsänderung verdächtiger Läsionen mittels CT-Koregistrierung

Aufgrund der CT-Koregistrierung in der Hybridbildgebung konnten bei 24 Patientinnen insgesamt 39 Läsionen anatomisch besser bzw. exakt zugeordnet werden. Das entspricht 30% der Patientinnen bzw. 13% der gesamten Läsionen. Im Ulmer Kollektiv betraf dies 38 (14%) Läsionen bei 23 (37%) Patientinnen, in München 1 (2%) Läsion bei 1 (6%) Patientin.

Dabei änderte sich bei 10 (13%) Patientinnen mit malignen Läsionen die Lokalisation innerhalb eines Organs. Bei 14 (18%) der Patientinnen mit einem positiven PET/CT konnten die Läsionen gar einem anderen Organ bzw. Gewebe zugeordnet werden (siehe Tabelle 3.2).

**Tabelle 3.2: Änderungen der Lokalisation der im PET diagnostizierten Läsionen aufgrund der Hybridbildgebung**

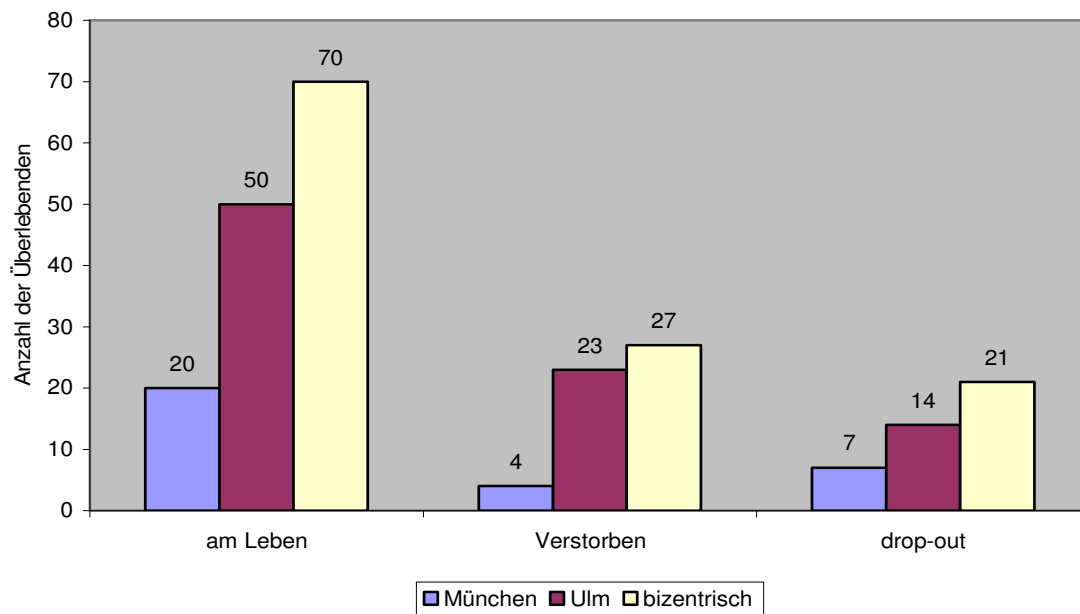
innerhalb des gleiches Organs/Gewebes			anderes Organ/Gewebe		
PET	PET/CT	Summe	PET	PET/CT	Summe
LK mediastinal	LK bronchial	4	Leber	Nebenniere	1
LK axillär	LK pectoral	1	unspez. Tumor	Lymphknoten	1
LK bronchihilär	LK paraaortal	1	Lunge	Lymphknoten	1
LK supraclaviculär	LK retroclaviculär	1	Knochen	Subkutis	1
LK axillär	LK supraclaviculär	1	Knochen	Lymphknoten	5
BWK 11	BWK 12	1	Thoraxwand	Knochen	5
BWK 12	LWK 1	1	Thoraxwand	Lymphknoten	1
LWK 1	LWK 2	1	Lymphknoten	Knochen	2
LWK 3	LWK 4	1	Lymphknoten	Thoraxwand	1
Rippe 8	Rippe 7	1	Lymphknoten	Schilddrüse	1
Rippe 8	Rippe 9	1	Lymphknoten	Pleura	1
Leber S.2	Leber S.2/4	1	Lymphknoten	Ovar	1
Leber S.7	Leber S.6	1			
Leber S.7/8	Leber S.6/5	2			
Summe		18			21

### 3.5.3 Überlebenszeitanalyse

Die Überlebenszeitanalyse wurde im Studienzentrum Ulm im März 2006 durchgeführt, im Studienzentrum München erfolgte sie im Februar 2008. Damit ergab sich ab der PET/CT-Untersuchung ein medianer Beobachtungszeitraum von 834 Tagen in Ulm und 684 Tagen in München. Der Median bezieht sich dabei nur auf die Patientinnen, von denen der Vitalstatus erhoben werden konnte.

Insgesamt konnte bei 97 (82%) Patientinnen der Vitalstatus erhoben werden. Davon lebten zum Zeitpunkt der Überlebenszeitanalyse noch 70 (72%) Patientinnen in beiden Zentren, 50 (68,49%) in Ulm und 20 (83,33%) in München. 27 (27,84%) Patientinnen waren verstorben, darunter 23 (31,51%) aus Ulm und 4 (16,67%) aus München. Bei 21 (17,80%) Patientinnen war die Erhebung des Vitalstatus nicht möglich (drop out). Dies betraf 14 Patientinnen aus Ulm und 7 aus München (siehe Abbildung 3.7).

Abbildung 3.7: Ergebnis der Vitalstatuserhebung



Von den insgesamt 70 Patientinnen, die bei der Erhebung des Vitalstatus noch lebten, wiesen 39 (55,71%) einen malignen Befund im PET/CT auf (31 (62%) in Ulm, 8 (40%) in München).

31 der lebenden Patientinnen hatten in der PET/CT-Untersuchung einen negativen Befund. In Ulm waren 19 (38%) Studienteilnehmer negativ diagnostiziert worden, in München 12 (60%).

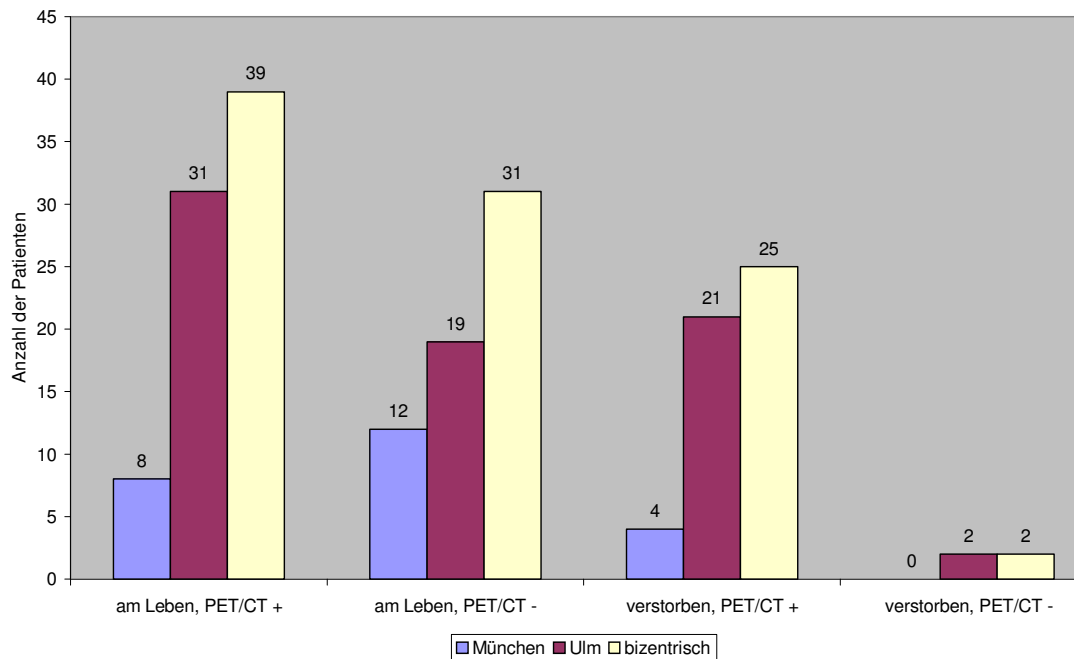
Von den 27 verstorbenen Patientinnen hatten insgesamt 25 (92,59%) zum Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchung einen positiven Befund (21 (91,30%) in Ulm, 4 (100%) in München). Verstorben trotz eines negativen Befundes waren nur 2 (7,41%) Patientinnen ( 2 (8,70%) aus Ulm, 0 (0%) aus München) (siehe Tabelle 3.3 und Abbildung 3.8).

**Tabelle 3.3: Vitalstatus in Abhängigkeit vom PET/CT-Befund. Die Prozentzahlen beziehen sich auf das jeweilige Kollektiv „am Leben“ bzw. „verstorben“**

	Befund&Vitalstatus			
	am Leben, PET/CT +	am Leben, PET/CT -	verstorben, PET/CT +	verstorben, PET/CT -
München	8	12	4	0
%	40	60	100	0
Ulm	31	19	21	2
%	62	38	91	9
bizenrisch	39	31	25	2
%	56	44	93	7



Abbildung 3.8: Graphische Darstellung des Vitalstatus in Relation zum PET/CT-Befund

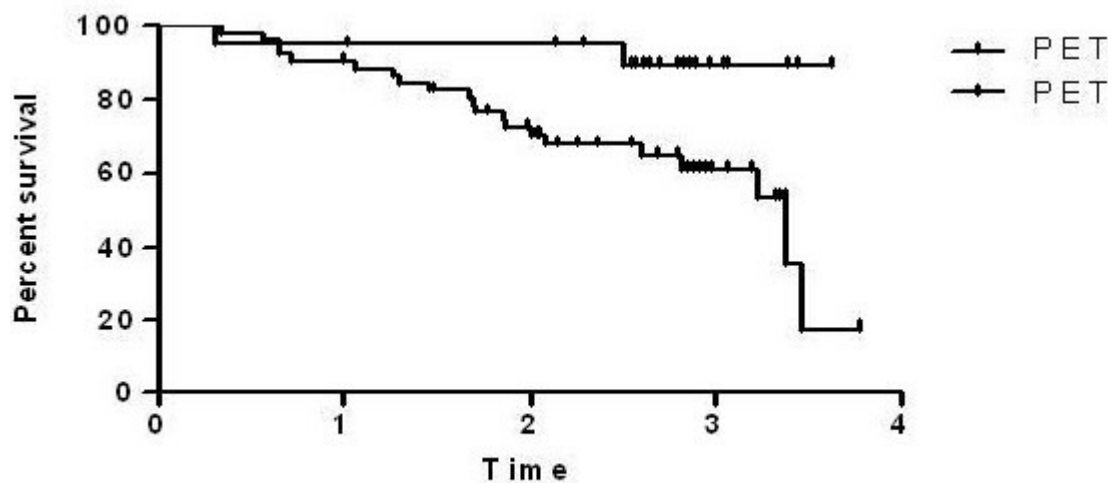


### 3.5.4 Empirische Überlebenskurven

Die Überlebenszeiten, die für die PET/CT-positiven und die PET/CT-negativen Patienten ermittelt wurden, wurden in empirischen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (siehe Abbildung 3.9, Abbildung 3.10, Abbildung 3.11). Zensierte Daten werden in den Kurven mit einem Punkt dargestellt.

In Ulm konnte eine statistische Signifikanz zwischen dem Verlauf der Überlebenskurve der verstorbenen Personen, die einen negativen PET/CT-Befund aufwiesen und dem Kurvenverlauf der Personen, die verstorben waren und einen positiven PET/CT-Befund aufwiesen, gezeigt werden. Der p-Wert betrug 0,0129. Die Hazard-Rate betrug 5,146 (95%-Konfidenzintervall (=KI): 1,265-7,293). Das mediane Überleben der Verstorbenen mit einem negativen Befund konnte nicht ermittelt werden, das der verstorbenen Patientinnen lag bei 3,380 Jahren (siehe Abbildung 3.9).

Abbildung 3.9: Kaplan-Meier-Kurven und statistische Berechnung im Studienzentrum Ulm



## Comparison of Survival Curves

## Logrank Test

Chi square	6,183
df	1
P value	0,0129
P value summary *	
Are the survival curves sig different?	Yes

## Median survival

PET+/-Data 1:PET+	3,380
PET+/-Data 1:PET-	Undefined

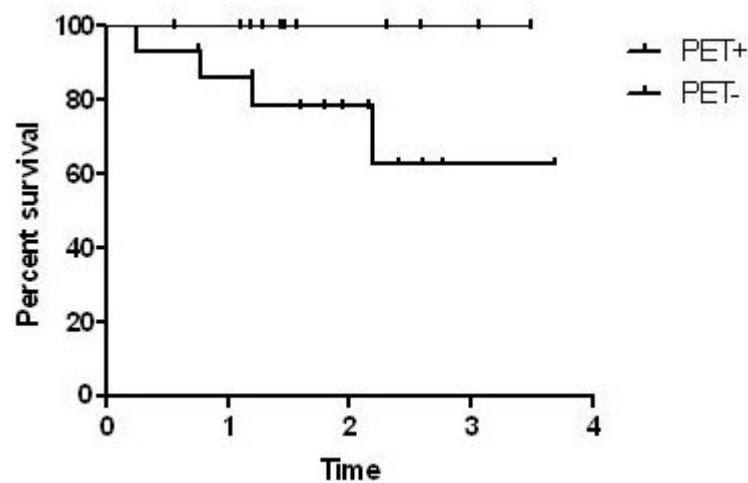
## Hazard Ratio

Ratio	5,146
95% CI of ratio	1.265 to 7.293

In München zeigte sich aufgrund der kleinen Fallzahl eine nicht signifikante Differenz der beiden Überlebenskurven ( $p=0,0818$ ). Allerdings lässt sich eine ähnliche Tendenz wie im Ulmer Studienkollektiv beobachten. Die Hazard-Rate betrug im Münchener Kollektiv 5,799 (95%-KI: 0,8011 – 41,97)

Das mediane Überleben konnte weder bei den PET/CT-negativen noch –positiven Studienteilnehmern nicht ermittelt werden (siehe Abbildung 3.10).

**Abbildung 3.10: Kaplan-Meier-Kurven und statistische Berechnung im Studienzentrum München**



#### Comparison of Survival Curves

##### Log-rank (Mantel-Cox) Test

Chi square	3.029
df	1
P value	0.0818
P value summary	ns
Are the survival curves sig different?	No

##### Median survival

PET+	Undefined
PET-	Undefined

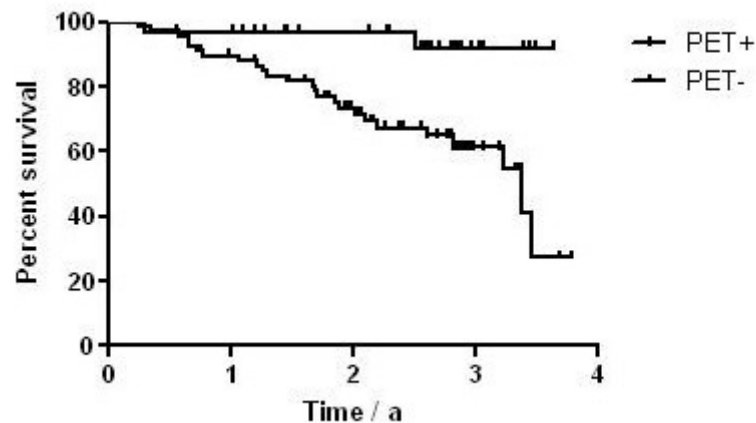
##### Hazard Ratio

Ratio	5.799
95% CI of ratio	0.8011 to 41.97

In der bizenstrischen Darstellung der positiven PET/CT- und der negativen PET/CT-Befundskurven der verstorbenen Patientinnen ergab sich eine statistische Signifikanz bei der Betrachtung der unterschiedlichen Überlebenskurven. In der bizenstrischen

Auswertung betrug der p-Wert des Log-Rank-Tests 0,0026 und die Hazard-Rate 3,391 (95%-KI: 1,531-7,510). Das mediane Überleben der PET/CT-positiven Patientinnen belief sich auf 3,380 Jahre, das der PET/CT-negativen konnte nicht ermittelt werden (siehe Abbildung 3.11).

**Abbildung 3.11: Kaplan-Meier-Kurven und statistische Berechnungen bizenstrisch**



#### Comparison of Survival Curves

##### Log-rank (Mantel-Cox) Test

Chi square	9.063
df	1
P value	0.0026
P value summary	**
Are the survival curves sig different?	Yes

##### Gehan-Breslow-Wilcoxon Test

Chi square	6,968
df	1
P value	0.0083
P value summary	**
Are the survival curves sig different?	Yes

##### Median survival

PET+	3.380
PET-	Undefined

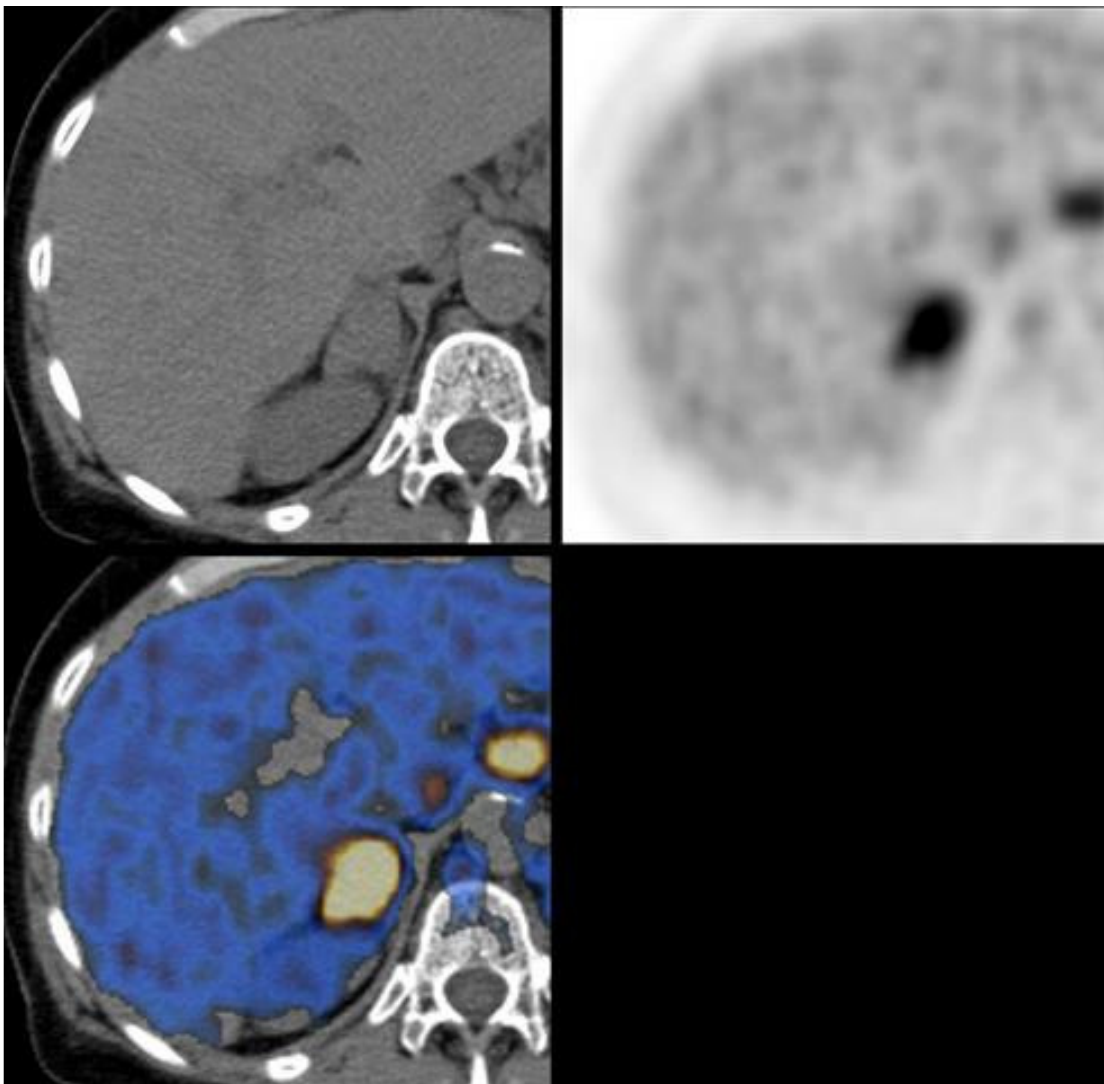
##### Hazard Ratio

Ratio	3.391
95% CI of ratio	1.531 to 7.510

### 3.6 Fallbeispiele

#### 3.6.1 Genauere lokale Auflösung eines PET-Befundes durch die integrierte PET/CT

Die Patientin stellte mit einem Tumormarkeranstieg und einem Mammakarzinom in der Vorgeschichte zur PET/CT-Untersuchung vor.



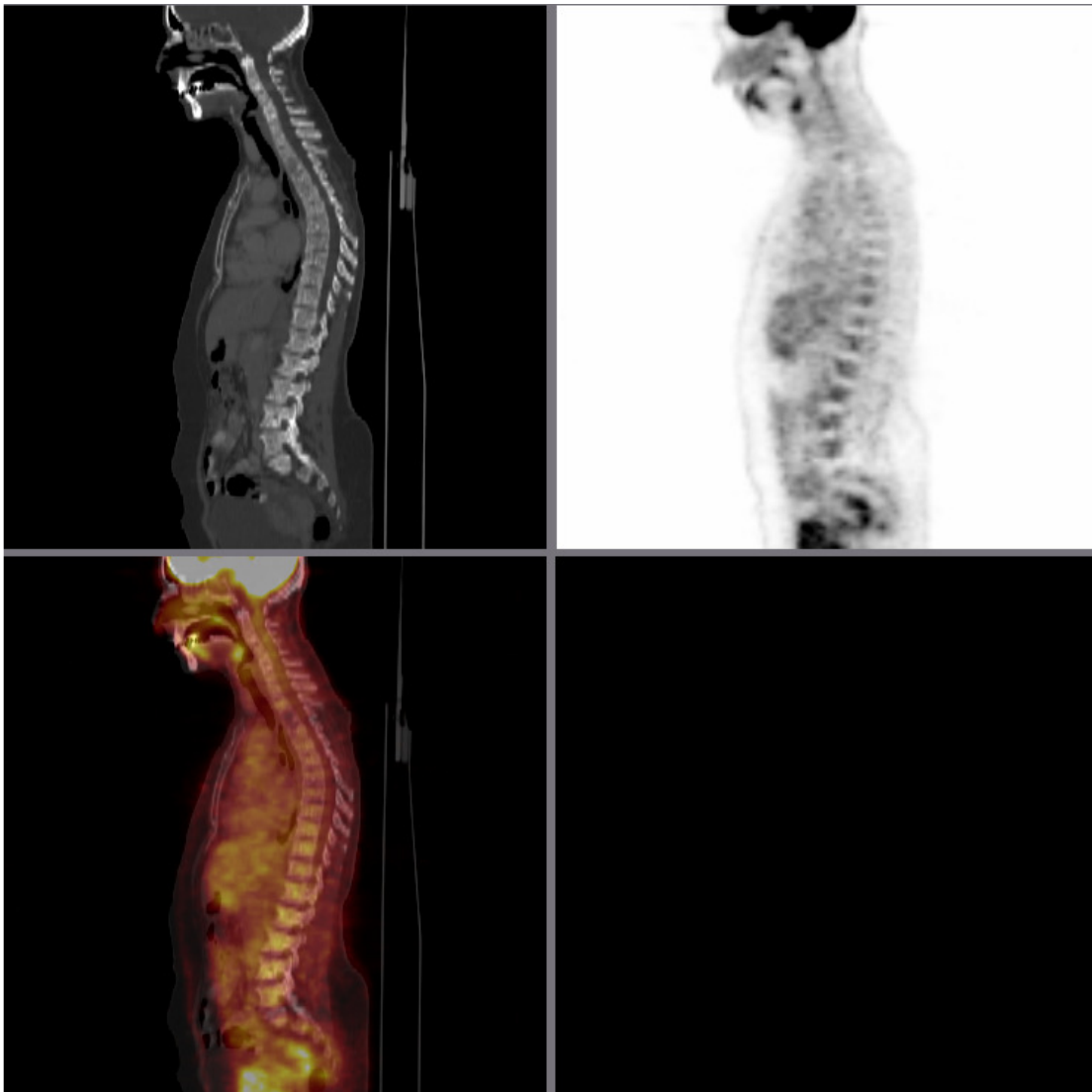
**Abbildung 3.12:** In der PET-Bildgebung (oben rechts) ist eine genaue anatomische Abgrenzung der Region mit der erhöhten FDG-Anreicherung nicht möglich. Hier liegt der Verdacht auf eine Lebermetastase nahe. Erst die CT-Komponente (oben links) und die Hybridbildgebung (unten) machen die Diagnose einer Nebennierenmetastase möglich.

In diesem Fall konnte aufgrund der genaueren örtlichen Auflösung der morphologischen Komponente eine Metastase in der rechten Nebenniere gefunden

werden. Mit der PET alleine wäre eine genaue Abgrenzung nicht möglich gewesen und eine Lebermetastase diagnostiziert worden.

### 3.6.2 Diagnostischer Benefit aufgrund der CT-Komponente

Nach der Diagnose eines beidseitigen Mamma-Ca vor einigen Jahren und Zustand nach Mastektomie mit Aufbauplastik stellte die Patientin sich aufgrund eines Tumormarkeranstiegs vor.



**Abbildung 3.13: Die in der CT (oben links) auffallenden Läsionen in der Wirbelsäule ließen sich in der PET (oben rechts) nicht beobachten. In der Hybridbildgebung sind die Läsionen aufgrund der morphologischen Bildgebungskomponente gut zu erkennen.**

PET-Befund: Rechts axilläre FDG-Anreicherungen im Sinne einer Lymphknotenmetastase (Scorewert 2) [hier nicht abgebildet]. Sonst keine suspekten Befunde.

CT-Befund: 1cm messende Raumforderung rechts axillär (Scorewert 2) [hier nicht abgebildet]. In der gesamten Wirbelsäule und im Becken osteosklerotische Veränderungen. Disseminierter Knochenbefall (Scorewert 1). Rechtsseitiger Pleuraerguß [hier nicht abgebildet].

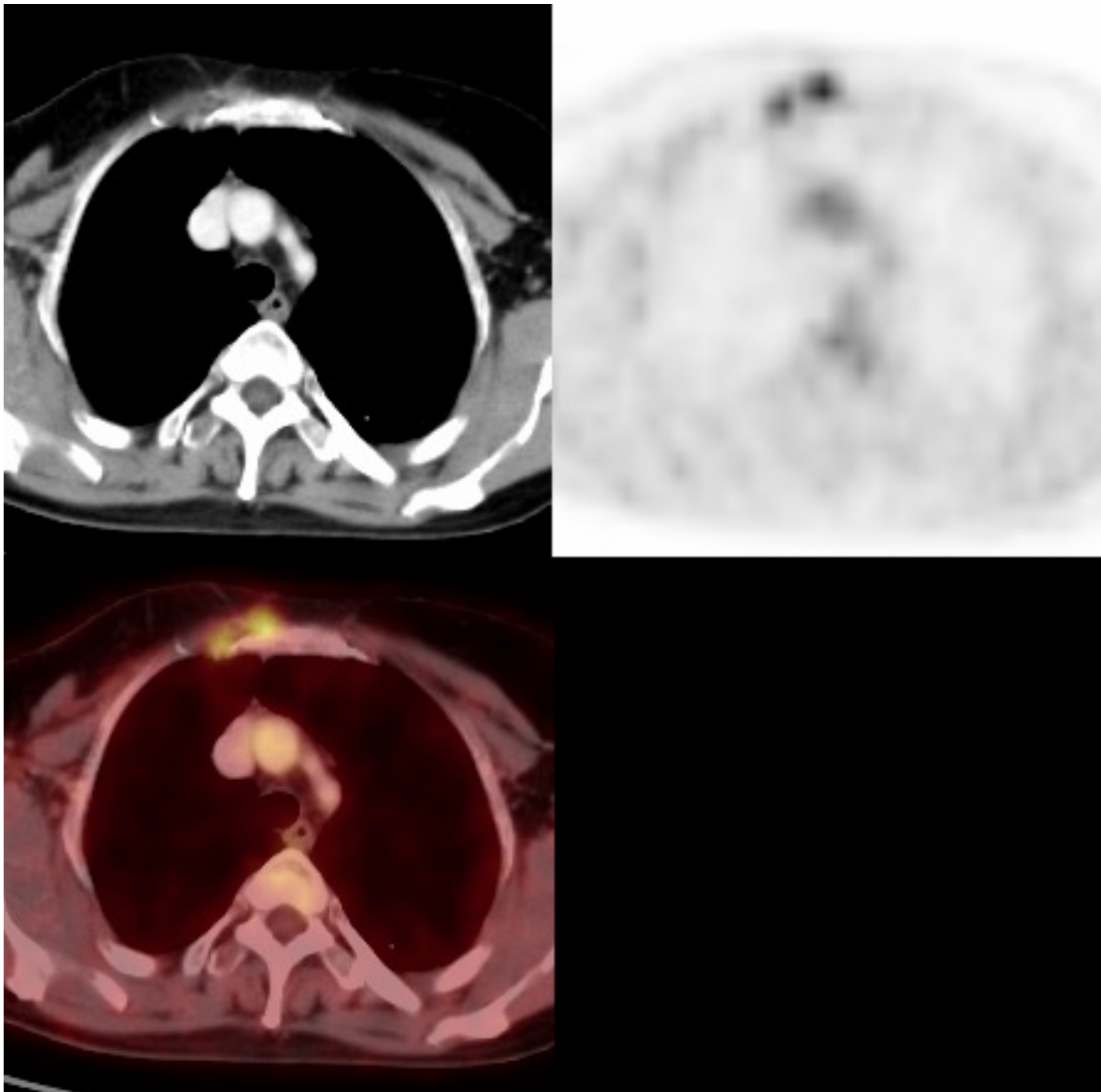
PET/CT: Diffuse ossäre Metastasierung im Becken und der Wirbelsäule (Scorewert 1). Außerdem eine axiale Lymphknotenmetastase rechts (Scorewert 1), Pleuraerguß rechts [beides hier nicht abgebildet].

In dem hier vorliegenden PET/CT-Befund wurde eine disseminierte ossäre Metastasierung diagnostiziert, welche in der PET nicht aufgefallen war. Hier konnte ein falsch-negativer PET-Befund aufgrund der Hybridbildgebung korrigiert werden. Die Tatsache, dass maligne Knochenläsionen in der PET nicht gesehen werden können, ist in der Literatur v.a. für osteoblastische Metastasen beschrieben [28]. Der histologische Nachweis einer osteoblastischen Metastase wurde aufgrund des Studienprotokolls jedoch nicht erbracht.

Des Weiteren konnte mit Hilfe der Hybridbildgebung eine sicherere Aussage in Bezug auf die Dignität der axillären LK-Metastase gemacht werden und diese als definitiv maligne eingestuft werden.

### **3.6.3 Diagnostischer Benefit aufgrund der PET-Komponente**

Die Patientin wurde vor mehr als 10 Jahren an einem rechtsseitigen Mammakarzinom mittels Ablatio und Chemotherapie behandelt. Seit mehreren Jahren hat sie rechts supraklavikulär tastbare LK mit im Verlauf wechselnder Größe.



**Abbildung 3.14:** In der CT (oben links) konnten auffällige Strukturen im Bereich des Sternums lokalisiert werden. In der PET-Untersuchung (oben rechts) zeigte sich eine Signalanreicherung im gleichen Bereich. Erst in der Hybridbildgebung (unten links) lässt sich erkennen, dass die LK entlang der A. Mamaria interna befallen sind.

PET: Multiple FDG-Anreicherungen rechts supraklavikulär und im Bereich der LK der A. mammaria interna (Scorewert jeweils 1). Außerdem Mehranreicherung im Sternum und Os ileum (Scorewert jeweils 1).

CT: LK supraklavikulär und mediastinal vergrößert (Scorewert jeweils 1). Osteodestruktive Läsionen im Os ileum links mit gemischt osteolytisch-osteoblastischen Veränderungen (Scorewert 1).

PET/CT: Sklerosierende Läsionen im kaudalen Teil des Sternums sowie in den proximalen Anteilen der Clavicula (Scorewert jeweils 1). Metastasensuspekte



Läsionen im Os ileum (Scorewert 1). LK-Befall supraklavikulär (Scorewert 1) und entlang der A. mammaria interna (Scorewert 1).

Hier zeigt sich, dass der LK-Befall entlang der A. mammaria interna aufgrund der PET diagnostiziert werden konnte. Der LK-Befall in dieser Region ist mit der PET besser zu diagnostizieren als mit der CT, was bereits in der Literatur beschrieben wurde [45]. Der Befall des Sternums und der Clavicula konnte nur aufgrund der Informationen aus der PET entdeckt werden.

## 4 Diskussion

Die vorliegende prospektive Studie stellte die Verfahren PET und PET/CT bei der Rezidivdiagnostik des Mammakarzinoms gegenüber und versuchte, den jeweiligen Zugewinn diagnostischer und prädiktiver Art zu evaluieren. Dabei zeigte sich, dass durch zusätzliche anatomische Informationen der Hybridbildgebung eine Verbesserung der PET-Diagnostik möglich ist und CT- bzw. PET-Läsionen mit größerer Sicherheit als maligne oder benigne bewertet werden konnten. Auch in prognostischer Hinsicht lässt sich erkennen, dass sich die Hybridbildgebung zur Risikostratifizierung des rezidivierenden bzw. metastasierenden Mammakarzinoms eignet.

### 4.1 Patientinnenkollektiv

Das Patientinnenkollektiv bestand aus zwei Einzelkollektiven zweier verschiedener Studienzentren. Die zentrumsspezifischen Studienkollektive wurden nicht in weitere Subgruppen unterteilt. Bei den an der Studie teilnehmenden Patientinnen wurde davon ausgegangen, dass nach Abschluss der kurativen Primärtherapie des Mamma-Ca sämtliche Tumormasse entfernt wurde und noch keine Metastasierung stattgefunden hatte. Die im Rahmen der posttherapeutischen Beobachtung aufgetretenen Hinweise auf ein rezidivierendes Geschehen oder eine Metastasierung führte zur Vorstellung der Patientinnen zur PET/CT-Untersuchung.

Die geringere Zahl an Studienteilnehmern in München lässt sich dadurch erklären, dass es in München mehrere Zentren mit einem PET/CT-Gerät gibt, während die Nuklearmedizin im Ulmer Studienzentrum weitestgehend alleine für einen sehr großen Einzugsbereich zuständig ist. Trotzdem lassen sich tendenziell ähnliche Ergebnisse in beiden Studienzentren feststellen, auch wenn in beiden Studienzentren ein annähernd gleich großes Patientinnenkollektiv vermutlich zu besser vergleichbaren Aussagen geführt hätte. Generell wäre eine höhere Studienteilnehmerzahl wünschenswert gewesen. Dies war jedoch leider nicht möglich, da bei der Mehrheit der PET/CT-Untersuchung die morphologische Bildgebung als sog. low-dose-CT zur Schwächungskorrektur der PET-Daten im

Rahmen des Therapiemonitorings durchgeführt wurde und diese nicht zur diagnostischen Befundung der CT geeignet ist.

Im Rahmen einer größeren Studie mit mehr Patientinnen wäre eine weitere Unterteilung in Gruppen nach Alter, Primärtumor, Art der Primärtherapie und Begleiterkrankungen erstrebenswert.

#### **4.2 Diagnostischer Benefit der Hybridbildgebung gegenüber der PET und CT**

Die funktionelle Bildgebung mit FDG hat bei onkologischen Fragestellungen in den letzten Jahren einen hohen Stellenwert eingenommen und eignet sich zur Diagnose, dem Staging und der Therapieüberwachung vieler neoplastischer Erkrankungen [21][74][98][105][110], u.a. auch bei Brustkrebs [48][85][91][128].

Auch beim Restaging vieler maligner Erkrankungen zeigen Studien Hinweise auf einen diagnostischen Benefit der funktionellen Bildgebung [72][93][113][117]. Dabei liegt bei erhöhten Tumormarkern die Sensitivität der FDG-PET bei der Diagnose des rezidivierenden oder metastasierenden Brustkrebses höher als die Kombination konventioneller Bildgebungsverfahren, die sich auf morphologische Merkmale stützen [51][126].

Die diagnostische Genauigkeit der Hybridbildgebung mit der integrierten FDG-PET/CT bei onkologischen Erkrankungen wurde in den letzten Jahren bereits in mehreren Studien untersucht. Dabei konnte die integrierte PET/CT gegenüber der separaten Bildgebung mit PET oder CT sowohl beim Staging als auch beim Restaging diagnostische Zugewinne liefern [4][10][104][108]. Auch Studien zur Hybridbildgebung beim Mamma-Ca zeigen, dass die PET/CT gegenüber der alleinigen PET- oder CT-Untersuchung eine genauere Diagnostik beim Primärstaging und Änderungen im Therapiemanagement ermöglicht [36][129]. Die Kombination der funktionellen mit der morphologischen Bildgebung zeigte in vorausgehenden Studien, dass sich die beiden Verfahren ergänzen [15][104]. Insbesondere die Beurteilung von operierten Regionen zwecks Dignitätsprüfung bei Folgeuntersuchungen ist durch Vernerbungen anhand der morphologischen

Bildgebung nur schwer zu beurteilen. Gerade in diesem Bereich können durch die funktionelle Bildgebung wertvolle Informationen geliefert werden [46].

Über den Einsatz der PET/CT beim rezidivierenden Mamma-Ca gibt es in der Literatur bisher nur limitierte Daten. Radan et al. [106] präsentieren in ihrer Studie zum rezidivierenden Mammakarzinom, dass die PET/CT bei der Diagnose eine höhere Genauigkeit aufweist als die CT alleine und zudem bei 51% des Studienkollektivs einen Einfluss auf das Therapiemanagement hatte. In einer Studie zum Restaging von Brustkrebspatientinnen belegen Fueger et al. [49] eine höhere Sensitivität und Spezifität der PET/CT gegenüber der PET, gleichwohl war die diagnostische Genauigkeit nicht signifikant besser. Veit-Haibach et al. [137] kamen in einer Studie zum Restaging bei Brustkrebsrezidiven mittels PET/CT zu dem Schluss, dass die Hybridbildgebung den Einzelbildgebungen PET oder CT überlegen war und die Restaging-Ergebnisse der PET bzw. CT korrekt änderte. In ihrer Untersuchung konnten sie jedoch ebenfalls keine statistische Signifikanz feststellen. Dirisamer et al. [34] bestätigen, dass das Restaging durch die Hybridbildgebung verbessert werden kann, sehen den größten Vorteil allerdings v.a. in der Tatsache, dass eine nichtinvasive Ganzkörperuntersuchung in einer einzigen Untersuchungssitzung durchgeführt werden kann und so Therapiestrategien schneller entwickelt werden können.

Die Auswertung der hier vorgelegten Daten bekräftigt, dass durch die Kombination der PET und CT die jeweiligen Stärken der Einzelverfahren genutzt werden und somit die fusionierte Bildgebung gegenüber der alleinigen morphologischen oder funktionellen Bildgebung Vorteile aufweist. Dies wurde für die Aspekte Staging, Restaging und Therapieüberwachung auch bereits von anderen Autoren für verschiedene Tumorentitäten beschrieben [4][6][10][101][133].

In der vorliegenden Studie konnten aufgrund der in der Hybridbildgebung integrierten CT-Komponente 16% mehr Läsionen gefunden werden als nur mit der PET alleine. Dieser positive Zuwachs ist auch mit Angaben in der Literatur vereinbar, in der ebenfalls eine erhöhte Anzahl an Läsionen in der PET/CT beschrieben wurde. Haug et al. [62] konnten zeigen, dass bei Verdacht auf ein Brustkrebsrezidiv aufgrund steigender Tumormarker mittels der PET/CT eine signifikant höhere Anzahl an Metastasen nachgewiesen werden konnte als mit der PET oder CT alleine. Tatsumi et al. [129] belegen eine signifikant größere

Genauigkeit der Hybridbildgebung gegenüber der in ihrer Studie untersuchten Einzelbildgebung CT.

Die Zahl der ursprünglichen Gesamtläsionen reduzierte sich in unserer Studie, da die PET-Läsionen, die nicht in der PET/CT bestätigt werden konnten, aus der Anzahl der Gesamtläsionen gestrichen wurden. Sie wurden als falsch-positive Läsionen gewertet. Falsch-positive Befunde entstehen in der PET u.a. durch entzündliche Prozesse, bei denen Makrophagen und aktivierte Zellen der weißen Zellreihe vermehrt FDG aufnehmen [84][148]. Auch granulomatöse Erkrankungen wie Tuberkulose [149] und Sarkoidose [90] wurden als FDG-anreichernd beschrieben. Ebenso kann eine erhöhte FDG-Anreicherung im Knochenmark Folge einer kurz zuvor durchgeführten Chemotherapie sein [94]. Daneben kann eine Knochenfraktur in der Abheilungsphase eine kurzzeitige Mehranreicherung bewirken [118]. Auch andere knöchernen Erkrankungen wie die Osteomyelitis [73], das Paget-Syndrom [29] und die fibröse Dysplasie [33] können zu Mehranreicherungen führen. Eine genaue Auflistung der nicht malignombedingten, FDG-anreichernden Pathologien erfolgte im Rahmen des Studienprotokolls nicht. Die aufgeführten Nebenbefunde stützen sich auf Befunde in der CT.

In beiden Studienzentren wurden mit Hilfe der Hybridbildgebung insgesamt 35 Läsionen aus der PET als falsch-positiv gewertet. Die Korrektur von falsch-positiven Läsionen aus der PET durch die integrierte PET/CT konnte auch bereits in anderen Studien beobachtet werden [4][10][49].

Allerdings wurden in der vorliegenden Studie auch Läsionen gefunden, die erst aufgrund der funktionellen Bildgebung auffielen. So konnten z.B. bei einer Patientin malignomverdächtige Mammaria Interna (IM) Lymphknoten entdeckt werden, die der morphologischen Bildgebung entgangen waren (siehe Fallbeispiel 3.6.3). Gerade in diesem anatomischen Bereich ist die funktionelle Bildgebung der morphologischen Bildgebung laut Eubank et al. überlegen [45]. In ihrer Studie zeigen sie bei der Beurteilung der Lymphknoten entlang der Arteria Mammaria interna und der mediastinalen LK die signifikant höhere diagnostische Genauigkeit der PET gegenüber der CT. Da Metastasen in den axillären LK und den IM-LK häufig gleichzeitig auftreten und die Prognose bei Befall der IM Lymphknoten signifikant schlechter ist [26][138][139], ist die Diagnose von befallenen IM-LK für den weiteren Krankheitsverlauf wichtig. Heusner et al. [64] betonen jedoch, dass

trotz der Darstellung von LK in der Hybridbildgebung die PET/CT kein Ersatz für eine Lymphknotenbiopsie sei. Gerade die Beurteilung des LK-Status ist laut Engel et al. der wichtigste Prognosefaktor für die individuelle Prognose, da dieser anzeige, ob eine Metastasierung stattgefunden habe [43]. Daher solle bei einem erhöhten Verdacht auf einen LK-Befall und Bestätigung dieses Verdachts in der Hybridbildgebung eine Biopsie angeraten werden.

Eine bekannte Schwäche der funktionellen Bildgebung mittels PET ist fehlende Sensitivität bei osteoblastischen Metastasen. Dieser Tatsache gehen auch Cook et al. [28] mit ihrer Studie nach. Sie können zeigen, dass osteolytische Metastasen von der PET gut dargestellt, osteoblastische Metastasen jedoch oftmals nicht erkannt werden. Während bei der Diagnose des Primärtumors nur 1-2% der Patientinnen Knochenmetastasen aufweisen [102], werden beim rezidivierenden Mammakarzinom bei einem Drittel der betroffenen Frauen ossäre Metastasen gefunden [86]. Da es dabei sowohl zu osteolytischen als auch osteoblastischen Metastasen kommen kann, sollte dieser Aspekt der unterschiedlichen Darstellung nicht vernachlässigt werden. Der fehleranfälligen Diagnose von Knochenmetastasen durch die PET kann laut Dirisamer et al. jedoch durch den Einsatz der CT-Komponente entgegengewirkt werden [34]. Auch in unserer Studie zeigt sich, dass bei der Beurteilung von knöchernen Läsionen die PET/CT gegenüber der alleinigen PET-Bildgebung im Vorteil war. Eine Patientin des Münchener Kollektivs wies beispielsweise in der Hybridbildgebung eine disseminierte Knochenmetastasierung auf, die in der funktionellen Bildgebung nicht diagnostiziert werden konnte. Erst durch den Nachweis der pathologischen Veränderungen in der morphologischen Bildgebungskomponente konnten die Knochenläsionen gezeigt werden (siehe auch Fallbeispiel 3.6.2). Es ist daher anzuraten, den CT-Datensatz nicht nur zur anatomischen Lokalisationsbestimmung und Bestimmung der Befundausdehnung zu nutzen, sondern auch, um weitere Metastasen zu entdecken [49].

### ***4.3 PET/CT erlaubt eine bessere Differentialdiagnostik bei unklaren Läsionen in der Einzelbildgebung***

In der Studie ließ sich beobachten, dass mit Hilfe der Hybridbildgebung 71% der Läsionen, die aufgrund der Merkmale in der Einzelbildgebung PET nicht eindeutig

als maligne oder benigne eingestuft werden konnten, genauer klassifiziert werden konnten. Die Erkenntnis, dass die PET/CT bei der Dignitätsbeurteilung unklarer Läsionen hilfreich ist, wird auch von anderen Autoren gewonnen. Bar-Shalom et al. [10] zeigen in ihrer Studie, dass 5% der Läsionen, die primär als benigne oder nicht genau klassifizierbar eingestuft worden waren, mit Hilfe der Hybridbildgebung korrekt als maligne eingeordnet werden konnten. Auch Hany et al. [61] finden aufgrund der fusionierten Bildgebung 7% mehr maligne Läsionen als nur mit der funktionellen Bildgebung alleine. In der hier vorgelegten bizentrischen Studie lag der Zuwachs an Läsionen, die primär in der PET als nicht eindeutig klassifizierbar galten und in der PET/CT dann als maligne gewertet wurden, in Bezug auf die Gesamtläsionen bei 2%.

Von den Läsionen, die in der PET nicht sicher zu charakterisieren waren, fanden sich u.a. einige in der Lunge und in den Knochen. Beide Lokalisationen sind bekannte Schwachpunkte der funktionellen Bildgebung. Wie oben bereits erwähnt, beschreiben Cook et al. [28] die Schwächen der PET bei der Diagnose von osteoblastischen Metastasen. Reinhardt et al. [109] beschreiben, dass kleine Lungenmetastasen in der PET häufig übersehen werden, während sie in der CT diagnostiziert werden können. Sie beschreiben eine Abhängigkeit der Sensitivität zur Größe, wobei sie bei Lungenbefunden von 11mm Größe bei 93% liege, bei Läsionen von weniger als 7 mm Größe aber nur noch bei 40%. Gould et al. [57] machen die Atembewegungen und den damit verbundenen Partialvolumeneffekt verantwortlich für den Verlust der Bildqualität und das Übersehen kleiner FDG-aufnehmender Herde in der Lunge.

Allerdings existierten in dieser Studie nach der erneuten Betrachtung unklarer PET-Läsionen in der Hybridbildgebung weiterhin 10 Läsionen, die nicht eindeutig als maligne oder benigne eingeordnet werden konnten. Da von diesen Läsionen in der PET alleine jedoch 4 gar nicht aufgefallen waren, kann man trotz allem von einem diagnostischen Gewinn reden, auch wenn der nicht eindeutige Charakter der Läsionen weitere Abklärungen verlangte. Die Ergebnisse dieser Abklärungen wurden in dieser Studie jedoch nicht weiter verfolgt.

#### **4.4 PET/CT gestattet die präzise Lokalisation von PET-Befunden**

Während die PET gute metabolische oder molekulare Informationen liefern kann, aber ein Defizit bei der genauen anatomischen Zuordnung aufweist [69][119], überzeugt die CT durch detaillierte anatomische Auflösung [67]. Pelosi et al. [101] weisen in einer frühen vergleichenden Studie zum Staging von Krebspatientinnen mittels PET/CT darauf hin, dass die diagnostische Genauigkeit durch die bessere topographische Zuordnung in der Hybridbildgebung gegenüber der PET-Bildgebung höher sei. Diese Tatsache konnte auch in dieser Studie wieder bestätigt werden (vergleiche Tabelle 3.2 und Fallbeispiel 3.6.1). So zeigt sich in der vorliegenden Studie, dass bei bis zu 37% der Patientinnen aus Ulm eine genauere anatomische Zuordnung der Läsion möglich war. Bizentrisch zeigt sich ein Zuwachs bei bis zu 30% der Patientinnen. Reinartz et al. [107] stellen fest, dass 42,4% der von ihnen entdeckten Läsionen (44,5% der Patienten) nur mit Hilfe der korrelierten Betrachtung in funktioneller und morphologischer Bildgebung anatomisch richtig zugeordnet bzw. korrekt in Hinblick auf die örtliche Infiltrationstiefe beurteilt werden konnten. Dieser Wert spiegelt die große Relevanz der morphologischen Bild-Komponente in der Hybridbildgebung wider. Allerdings zeigen Reinartz et al. auch, dass die integrierte PET/CT nur bei 6,7% der Patienten einen diagnostischen Gewinn gegenüber der korrelierten Bildgebung aus PET und CT erbrachte. Gleichzeitig weisen sie jedoch darauf hin, dass bei der hohen Genauigkeit dieser beiden Einzelbildgebungsverfahren schon eine relativ kleine Verbesserung in der Diagnostik einen entscheidenden Gewinn darstellen kann.

Bezogen auf die Gesamtläsionen konnten in dieser bizentrischen Studie 12% der Läsionen anatomisch exakter zugeordnet werden. Bar-Shalom et al. [10] berichten, dass in ihrer Studie 6% der in der PET als maligne betrachteten Läsionen durch die PET/CT anatomisch genauer zugeordnet werden konnten.

Die exakte Bestimmung der Läsionenlokalisierung ist für die Prognose der Patienten laut früheren Studien ein wichtiger Faktor. So zeigen Insa et al. [71], dass Patientinnen mit viszerale Metastasen ein signifikant kürzeres Überleben aufwiesen als Betroffene mit Weichteil- oder Knochenmetastasen. Damit kommen sie zu der gleichen Aussage wie Autoren vorangegangener Studien [25][70][89][92][103].



Koenders et al. [79] geben in ihrer Studie zu metastasierendem Brustkrebs eine sich prognostisch verschlechternde Hierarchie von Weichteilmetastasen, Knochenmetastasen und zuletzt viszerale Metastasen an. Die Studiengruppe um Goldhirsch [56] hingegen gibt an, dass in Hinblick auf die Prognose das Gesamtbild des metastatischen Befalls aussagekräftiger sei als der dominante Metastasierungsort. Der integrierten FDG-PET/CT gelingt es, sowohl die exakte anatomische Lage der Läsion als auch das Gesamtbild des Befalls zeitsparend und mit einem Komfortgewinn für den Patienten in einer Untersuchungssitzung zu liefern [32].

#### **4.5 Prädiktiver Wert der PET/CT beim rezidivierenden Mamma-Ca**

Das Therapiemanagement und die Prognose des rezidivierenden Mammakarzinoms hängen entscheidend von der Ausdehnung der Erkrankung ab [19][44][91][145]. Während die konventionelle Bildgebung sich auf morphologische Anzeichen einer Erkrankung konzentriert, zeigt die funktionelle Bildgebung mittels FDG-PET Stoffwechsellaspekte einer erneuten Tumorerkrankung. Mehrere Studien zur PET haben gezeigt, dass diese besser als die rein morphologischen Bildgebungsverfahren ein Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen der Chemotherapie bei Krebspatienten nachweisen konnte [11][114][125][150].

Auch die Rolle der Hybridbildgebung beim Therapiemanagement des Mamma-Ca wurde bereits in mehreren Studien beschrieben [4][34][106]. Dabei zeigte sich, dass die integrierte PET/CT einen großen Einfluss auf das Therapiemanagement hatte. Der Einfluss der Hybridbildgebung auf das Therapiemanagement sollte deshalb in dieser Studie nicht weiter untersucht werden.

Vielmehr stand wie eingangs erwähnt die Risikostratifizierung mittels der fusionierten Bildgebung aus funktioneller und morphologischer Darstellung bei Patientinnen mit Verdacht auf ein rezidivierendes Mammakarzinom im Mittelpunkt dieser Studie.

Mehrere Autoren berichten in der Literatur von ihren Erfahrungen, dass sich mit Hilfe der funktionellen Bildgebung und der Änderung von Stoffwechsellaspekten eine prognostische Aussage treffen lässt. Vranjesevic et al. [142] untersuchen in einer retrospektiven Studie die prognostische Genauigkeit der FDG-PET bei Patientinnen

mit einem kurz zuvor behandelten primären Mamma-Ca. In der Studie wird gezeigt, dass eine alleinige PET-Untersuchung genauere prognostische Schlüsse in Bezug auf ein krankheitsfreies Überleben zulässt als die Kombination der konventionellen Bildgebungsverfahren Mammographie, CT, MRT und Sonographie. Die Genauigkeit der Vorhersage lag bei 94% und war signifikant höher als bei den konventionellen Verfahren. Oshida et al. [99] präsentieren in einer frühen Studie zur FDG-PET einen Zusammenhang zwischen dem niedrigen SUV im Gegensatz zum hohen SUV verdächtiger Läsionen und dem verlängerten rezidivfreien Überleben beim primären Mamma-Ca.

Auch Studien mit der PET bei anderen Tumorentitäten zeigen, dass Hinweise auf den prädiktiven Wert der funktionellen Bildgebung gefunden werden konnten. Bei der Evaluation des SUV bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) konnte dargestellt werden, dass ein erhöhter SUV bei den Primärtumoren der stärkste prognostische Faktor in Hinblick auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben war [112]. Cerfolio et al. [23] bestätigen diese Ergebnisse und weisen darauf hin, dass der SUV einen stärkeren prädiktiven Wert hat als die TNM-Klassifikation des NSCLC. Swisher et al. [127] und Wong et al. [146] kommen bei Studien zum Ösophagus-Ca bzw. zu Kopf- und Halstumoren zu ähnlichen Schlüssen.

Cachin et al. [20] untersuchen, inwiefern die FDG-PET nach Abschluss einer Hochdosis-Chemotherapie beim metastasierenden Mammakarzinom Aussagen zum weiteren Überleben zulässt. Patienten, die in der PET durch eine verminderte FDG-Aufnahme ein Ansprechen auf die Therapie zeigten, wiesen ein medianes Überleben von 24 Monaten auf. Bei Patienten, die bei der Untersuchung eine gleich bleibende oder angestiegene FDG-Aufnahme zeigten, betrug das mediane Überleben nur 10 Monate ( $p < 0,001$ ). Auch wenn in der vorliegenden Studie der SUV nicht gemessen wurde, so lässt sich analog zu den Ergebnissen von Cachins Arbeitsgruppe zeigen, dass ein positiver PET/CT-Befund mit einem kürzeren medianen Überleben einhergeht als ein negativer PET/CT-Befund (siehe Abbildung 3.11).

Goerres et al. [55] stellen in ihrer Studie die PET, die CT und die integrierte PET/CT gegenüber und überprüfen, inwiefern diese Verfahren eine prognostische Aussage bei der Chemotherapie gastrointestinaler Stromatumoren zulassen. Während die funktionelle Bildgebung nach Abschluss der Therapie eine Aussage zum Gesamtüberleben zuließ, wurde die kontrastmittelverstärkte CT als nicht sinnvoll für

eine solche Aussage bewertet. Die integrierte PET/CT zeigte in der Studie zudem, dass sich aufgrund der Fusion von funktionellen und morphologischen Daten eine genauere Läsionenlokalisierung ergab.

Wie in Kapitel 4.4 beschrieben, halfen die Informationen aus der morphologischen Bildgebung auch in unserer Studie, Läsionen anatomisch genauer zuzuordnen zu können. Die Lokalisation von Läsionen beim metastasierenden Mammakarzinom wiederum hat entscheidenden Einfluss auf die Prognose. So beschreiben Insa et al. [71], dass bei Vorliegen viszeraler Metastasen eine deutlich schlechtere Prognose zu erwarten ist als bei Vorliegen ossärer Metastasen bzw. Weichteilmetastasen.

Zum Zeitpunkt des Beginns dieser Studie lagen in der internationalen Literatur jedoch keine Erkenntnisse dazu vor, inwiefern die Hybridbildgebung mittels der integrierten PET/CT-Untersuchungen zur Risikostratifizierung bei Patientinnen dienen kann, die einen Verdacht auf ein Brustkrebsrezidiv bzw. eine Metastasierung nach abgeschlossener Primärtherapie aufweisen. Daher wurde in dieser vorliegenden Studie ein Schwerpunkt auf die Evaluation des prognostischen Wertes der PET/CT gelegt.

Bei der Überlebenszeitanalyse der Studienteilnehmerinnen wird offensichtlich, dass die Befunde der integrierten PET/CT einen prädiktiven Wert in Bezug auf das zu erwartende Überleben bei den Patientinnen mit Verdacht auf ein Rezidiv besitzen. Bei der Vorhersage des Überlebens wurde das mediane Überleben berechnet, da die Berechnung der mittleren Überlebenszeit aufgrund des Studiendesigns nicht möglich war. Eine solche Berechnung wäre erst zu einem Zeitpunkt möglich, bis zu dem sämtliche Studienteilnehmerinnen verstorben wären. Zudem ist durch die Erhebung des Medians das Verfälschungsrisiko durch Extremwerte, die zwangsläufig bei einer heterogenen Studiengruppe auftreten, vermindert.

Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven der PET/CT-positiven und der PET/CT-negativen Patientinnen aus Ulm erkennt man in dem signifikant unterschiedlichen Kurvenverlauf ( $p=0,0129$ ), dass aus der Subgruppe der PET/CT-negativen Patientinnen innerhalb des Beobachtungszeitraumes kaum Patientinnen verstarben. Dagegen wiesen Patientinnen mit einem positiven Befund ein über 5-fach erhöhtes Risiko auf, in dieser Zeit zu versterben (Hazard-Rate 5,146, 95%-KI: 1,265-7,293). Demnach erkennt man bei Betrachten der Kurven und Daten aus Ulm, dass bei

Vorliegen eines positiven PET/CT-Befundes das mediane Überleben bei 3,380 Jahren lag, während in der Gruppe der Patientinnen mit einem negativen Befund das mediane Überleben nicht berechnet werden konnte. Trotz des weiten KI, das sich aufgrund der relativ kleinen Studienteilnehmeranzahl erklären lässt, wird die prognostische Aussagekraft der Hybridbildgebung deutlich.

In München war die Berechnung der medianen Überlebenszeit in keiner der beiden Subgruppen möglich, da zum Zeitpunkt der Überlebenszeitanalyse in beiden Subgruppen noch mehr als die Hälfte der Patientinnen lebten. Trotzdem lässt sich beim Betrachten der zentrenspezifischen Kurven erkennen, dass sich die Verläufe der Münchener Kurven und die Verläufe der Kurven in Ulm sehr weit ähneln. Die Kurve der Patientinnen mit einem negativen Befund zeigt keinen Abfall, was zu erwarten war, da im Münchener Kollektiv kein Patient mit negativem Befund innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben war. Die Kurve der PET/CT-positiven Patientinnen zeigt hingegen einen ähnlichen Kurvenverlauf wie die entsprechende Kurve aus Ulm. Daher ist anzunehmen, dass auch in München eine ähnlich starke und signifikante Aussage in Bezug auf das Überleben hätte getroffen werden können wie in Ulm, wenn der Beobachtungszeitraum ausgedehnt worden wäre.

Bei Betrachten der kombinierten bizenrischen Kurvenverläufe kommt man erwartungsgemäß zu einem ähnlichen Ergebnis. Auch hier zeigt sich eine signifikante Differenz zwischen der PET/CT-negativen und der PET/CT-positiven Überlebenskurve ( $p=0,0026$ ). Die Hazard-Rate fällt mit 3,391 geringer aus als in der monozentrischen Auswertung aus Ulm, was durch die zum Zeitpunkt der Überlebenszeitanalyse noch nicht zu erhebende mediane Überlebenszeit im Münchener Studienkollektiv zu erklären ist. Die mediane Überlebenszeit, die sowohl in Ulm als auch in der bizenrischen Auswertung 3,380 Jahre beträgt, lässt sich durch die Tatsache erklären, dass die Daten aus München aufgrund der geringen Sterberate nicht zur Berechnung der medianen Überlebenszeit herangezogen werden konnten. Daher flossen nur die Ulmer Daten in die Berechnung der medianen Überlebenszeit ein.

Es ist bei der Betrachtung der Ergebnisse anzumerken, dass die positiven, als maligne eingestufteten PET/CT-Befunde nicht histologisch verifiziert wurden. Zwar wiesen sie die typischen Merkmale von Malignität in der Bildgebung auf, eine abschließende histologische Aufbereitung fand jedoch nicht statt. Da eine Obduktion

im Todesfall im Studienprotokoll nicht vorgesehen war, lässt sich letztendlich auch nicht mit absoluter Sicherheit sagen, ob der Todesfall aufgrund der Tumorerkrankung eingetreten ist.

Ebenso wurde die Analyse der Überlebenszeit unabhängig vom Primärtumorstadium, Alter und eventuellen Begleiterkrankungen durchgeführt. Für eine genaue Differenzierung in Subgruppen und die Betrachtung von deren Überlebenszeiten müsste diese Studie in einem deutlich größeren Umfang durchgeführt werden.

Trotz dieser Kritikpunkte lässt sich anhand der PET/CT-Befunde eindrucksvoll darstellen, in wie weit die Hybridbildgebung für eine Risikostratifizierung eingesetzt werden kann.

#### **4.6 Schlussfolgerung**

Der signifikante Unterschied im Verlauf der Überlebenskurven der PET/CT-positiven und PET/CT-negativen Patientinnen und die Hazard-Rate zeigen die prognostischen Möglichkeiten des FDG-PET/CT. 93% der Patientinnen, die verstorben waren, wiesen einen positiven Befund auf, und nur 7% der verstorbenen Studienteilnehmer wiesen einen negativen Befund auf. Diese Zahlen, die sich graphisch in den Kaplan-Meier-Kurven deutlich darstellen, zeigen, dass die PET/CT durchaus für die Risikostratifizierung des rezidivierenden Mammakarzinoms eingesetzt werden könnte. Das Risiko für Patientinnen, die in der PET/CT malignomverdächtige Läsionen aufwiesen, innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu versterben, ist gegenüber Patientinnen mit unauffälligen Befunden mit einer Hazard-Ratio von 3,39 deutlich erhöht.

Weitere Studien, in denen u.a. auch die diversen Therapieformen des Mamma-Ca berücksichtigt werden, wären wünschenswert und sinnvoll, um genauere Konsequenzen für die Therapieformen aus den gewonnen PET/CT-Befunden ableiten zu können. Zudem wäre auch eine Unterteilung in Subgruppen mit evtl. Begleiterkrankungen erstrebenswert, um die hier erstmals untersuchte Risikostratifizierung mittels PET/CT weiter bestärken zu können.

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der integrierten FDG-PET/CT beim rezidivierenden Mammakarzinom. Untersucht wird, inwiefern sich mit Hilfe der Hybridbildgebung eine Risikostratifizierung beim Verdacht auf ein Brustkrebsrezidiv oder eine Metastasierung durchführen lässt. Dafür wurden im Rahmen einer bizzentrischen Studie der nuklearmedizinischen Abteilungen der Universitätsklinik Ulm und des Klinikums rechts der Isar in München 118 Patientinnen aufgrund des Verdachts auf ein rezidivierendes oder metastasiertes Mammakarzinom einer integrierten FDG-PET/CT-Untersuchung zugeführt. Anhand eines Scorewertes wurden die beobachteten Läsionen in Malignomverdächtig oder benigne unterteilt. Nach einem medianen medianer Beobachtungszeitraum von 834 Tagen in Ulm und 684 Tagen in München wurde der Vitalstatus der Patientinnen erhoben.

Bei 79 (67%) der Studienteilnehmerinnen wurden Malignom-verdächtige Läsionen gefunden, 33% wiesen keine suspekten Läsionen auf. Bei der Überlebenszeitanalyse zeigte sich, dass von den 27 Patientinnen, die im Beobachtungszeitraum verstorben waren, 93% einen Malignom-verdächtigen Befund aufwiesen. Nur 7% der verstorbenen hatten einen unauffälligen Befund. Die Darstellung der Überlebenszeiten anhand von Kaplan-Meier-Kurven zeigte einen signifikant unterschiedlichen Kurvenverlauf ( $p < 0,0026$ ). Das mediane Überleben der Patientinnen mit einem positiven Befund betrug 3,38 Jahre, das mediane Überleben der Studienteilnehmerinnen mit einem negativen Befund konnte nicht berechnet werden. Für die Gruppe der PET/CT-Befund positiven Patientinnen ergab sich ein Risiko von 3,39 gegenüber der Gruppe mit negativen PET/CT-Befunden, im gleichen Beobachtungszeitraum zu versterben.

Abschließend lässt sich sagen, dass eine Risikostratifizierung bei Patientinnen mit einem Verdacht auf ein rezidivierendes Mammakarzinom mittels der integrierten FDG-PET/CT möglich erscheint. Eine Bestätigung dieser erstmals veröffentlichten Ergebnisse durch weitere Studien ist wünschenswert.

## Literaturverzeichnis

- [1] Adler LP, Crowe JP, Al-Kaishi NK, Sunshine JL: Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with [F-18]2-deoxy-2 fluoro-D-glucose PET. *Radiology* 187 (1993) 743-750
- [2] Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, Lannin DR, Haffty BG: Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 (2005) 845–851
- [3] An YS, Sun JS, Park KJ, Hwang SC, Park KJ, Sheen SS, Lee S, Lee KB, Yoon JK: Diagnostic performance of (18)F-FDG PET/CT for lymph node staging in patients with operable non-small-cell lung cancer and inflammatory lung disease. *Lung* 186 (2008) 327-36
- [4] Antoch G, Saudi N, Kuehl H, Dahmen G, Mueller SP, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS: Accuracy of Whole-Body Dual-Modality Fluorine-18 –2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography (FDG-PET/CT) for Tumor Staging in Solid Tumors: Comparison With CT and PET. *J Clin Oncol* 22 (2004) 4357-4368
- [5] Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS: Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 229 (2003) 526-533
- [6] Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, Nazaradeh F, Goehde SC, Barkhausen J, Dahmen G, Bockisch A, Debatin JF, Ruehm SG: Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 290 (2003) 3199-3206
- [7] Armstrong K, Eisen A, Weber B: Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 342 (2000) 564-571
- [8] Aukema TS, Russell NS, Wesseling J, Rutgers EJ: Extensive soft tissue resection with autologous tissue closure for locally recurrent breast cancer: lasting local control and acceptable morbidity. *Eur J Surg Oncol* 35 (2009) 469-474
- [9] Avril N, Dose J, Jänicke 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 Oncology* 14 (1996) 1848-1857
- [10] Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, Altman H, Keidar Z, Israel O.: Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 44 (2003) 1200-1209
- [11] Bassa P, Kim EE, Inoue T, Wong FC, Korkmaz M, Yang DJ, Wong WH, Hicks KW, Buzdar AU, Podoloff DA: Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl Med* 37 (1996) 931-938
- [12] Berg JW, Hutter RV. Breast cancer. *Cancer* 75 (1995) 257–269
- [13] Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB: Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 233 (2004) 830-849
- [14] Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habema JD, Feuer EJ: Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 353 (2005) 1784–1792
- [15] Beyer T, Townsend DW, Blodgett TM: Dual-modality PET/CT tomography for clinical oncology. *Q J Nucl Med* 46 (2002) 24-34
- [16] Böhm K, Cordes M, Forster T, Krahe K: Krankheitskosten 2002. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2004, S. 23-25
- [17] Brown RS, Wahl RL: Overexpression of Glut-1 glucose transporter in human breast cancer. An immunohistochemical study. *Cancer* 72 (1993) 2979-2985
- [18] Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, Giron G, Naik A, Mendez J, Murphy C, Sclafani LM: Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *J Am Coll Surg* 203 (2006) 469-474
- [19] Buscombe JR, Holloway B, Roche N, Bombardieri E: Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic work-up of breast cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 48 (2004) 109-118



- [20] Cachin F, Prince HM, Hogg A, Ware RE, Hicks RJ: Powerful Prognostic Stratification By [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients With Metastatic Breast Cancer Treated With High-Dose Chemotherapy. *J Clin Oncol* 24 (2006) 3026-3031
- [21] Capirci C, Rampin L, Erba PA, Galeotti F, Crepaldi G, Banti E, Gava M, Fanti S, Mariani G, Muzzio PC, Rubello D: Sequential FDG-PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34 (2007) 1583-1593
- [22] Cella DF, Mahon SM, Donovan MI: Cancer recurrence as a traumatic event. *Behav Med* 16 (1990) 15-22
- [23] Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA: The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130 (2005) 151-159
- [24] Chung JK, Lee YJ, Kim SK, Jeong JM, Lee DS, Lee MC: Comparison of [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose uptake with glucose transporter-1 expression and proliferation rate in human glioma and non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 25 (2004) 11-17
- [25] Clark GM, Sledge GWJ, Osborne CK, McGuire WL: Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 5 (1987) 55-61
- [26] Cody HS 3rd, Urban JA: Internal mammary node status: a major prognosticator in axillary node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2 (1995) 32-37
- [27] Coleman RE, Rubens RD: The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 55 (1987) 61-66
- [28] Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I: Detection of bonemetastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 16 (1998) 3375-3379.
- [29] Cook GJ, Maisey MN, Fogelman I: Fluorine-18-FDG PET in Paget's disease of bone. *J Nucl Med* 38 (1997) 1495-1497
- [30] Cook GJ, Wegner EA, Fogelmann I: Pitfalls and artifacts in 18FDG-PET and PET/CT oncologic imaging. *Semin Nucl Med* 34 (2004) 122-133

- [31] Cook GJR, Fogelmann I, Maisey MN: Normal physiological and benign pathological variants of 18-FDG-PET scanning: potential for error in interpretation. *Semin Nucl Med* 26 (1996) 308-314
- [32] Costa DC, Visvikis D, Crosdale I, Pigden I, Townsend C, Bomanji J, Prvulovich E, Lonn A, Ell PJ: Positron emission and computed X-ray tomography: a coming together. *Nucl Med Commun* 24 (2003) 351-358
- [33] Dehdashti F, Siegel BA, Griffeth LK, Fusselman MJ, Trask DD, McGuire AH, McGuire DJ: Benign versus malignant intraosseous lesions: discrimination by means of PET with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 200 (1996) 243-247
- [34] Dirisamer A, Halpern BS, Flöry D, Wolf F, Beheshti M, Mayerhoefer ME, Langsteger W: Integrated contrast-enhanced diagnostic whole-body PET/CT as a first-line restaging modality in patients with suspected metastatic recurrence of breast cancer. *Eur J Radiol* 2009 Jan 30, in press.
- [35] Dirisamer A, Schima W, Heinisch M, Weber M, Lehner HP, Haller J, Langsteger W: Detection of histologically proven peritoneal carcinomatosis with fused 18F-FDG-PET/MDCT. *Eur J Radiol* 69 (2009) 536-541.
- [36] Duch J, Fuster D, Muñoz M, Fernández PL, Paredes P, Fontanillas M, Guzmán F, Rubí S, Lomeña FL, Pons F: 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36 (2009) 1551-1557
- [37] Dunst J, Steil B, Furch S, Fach A, Lautenschläger C, Diestelhorst A, Lampe D, Kölbl H, Richter C: Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 177 (2001) 504-510
- [38] EC working group on breast screening pathology. Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening - open biopsy and resection specimens, Kapitel 7, in: *European guidelines for quality assurance in mammography screening*, 3. Auflage (Hrsg.: Perry N, Broders M, de Wolf C, Törnberg S, Schouten J). Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg 2001, 173-211
- [39] Eckardt J, Meier N: Technische Grundlagen und Aspekte des Strahlenschutzes. In: *PET-CT*, Schober O, Heindel W, in Referenz Reihe Radiologie, Mödler U (Hrsg.), Thieme-Verlag, Stuttgart, 2008, 1-12

- [40] Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW: Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 20 (1992) 479-489
- [41] Elston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19 (1991) 403-410
- [42] Emery J, Lucassen A, Murphy M: Common hereditary cancers and implications for primary care. *Lancet* 358 (2001) 56-63
- [43] Engel J, Eckel R, Kerr J, Schmidt M, Fürstenberger G, Richter R, Sauer H, Senn HJ, Hölzel D: The process of metastatisation for breast cancer. *Eur J Cancer* 39 (2003) 1794-1806
- [44] Essermann L: Integration of imaging in the management of breast cancer. *J Clin Oncol* 23 (2005) 1601-1602
- [45] Eubank WB, Mankhoff DA, Takasugi J, Vesselle H, Eary JF, Shanley TJ, Gralow JR, Charlop A, Ellis GK, Lindsley KL, Austin-Seymour MM, Funkhouser CP, Livingston RB: 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 19 (2001) 3516-3523
- [46] Eubank WB, Mankoff DA, Schmiedl UP, Winter TC 3rd, Fisher ER, Olshen AB, Graham MM, Eary JF: Imaging of oncologic patients: benefit of combined CT and FDG PET in the diagnosis of malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 171 (1998) 1103-1110
- [47] Eubank WB, Mankoff DA, Vesselle HJ, Eary JF, Schubert EK, Dunwald LK, Lindsley SK, Gralow JR, Austin-Seymour MM, Ellis GK, Livingston RB: Detection of locoregional and distant recurrences in breast cancer patients by using FDG PET. *Radiographics* 22 (2002) 5-17
- [48] Eubank WB, Mankoff DA: Evolving Role of Positron Emission Tomography in Breast Cancer Imaging. *Semin Nucl Med*, 35 (2005) 84-99
- [49] Fueger BJ, Weber WA, Quon A, Crawford TL, Allen-Auerbach MS, Halpern BS, Ratib O, Phelps ME, Czernin J: Performance of 2-Deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose Positron Emission Tomography and Integrated PET/CT in Restaged Breast Cancer Patients. *Mol Imaging Biol* 7 (2005) 369-376

- [50] Galea MH, Blarney RW, Elston CE, Ellis IO: The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 22 (1992) 207-219
- [51] Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gasser J, Kumnig G, Igerc I, Mikosch P, Lind P: F-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in the diagnosis of tumor recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma: a comparison to conventional imaging. *Invest Radiol* 38 (2003) 250-256
- [52] Galper S, Blood E, Gelman R, Abner A, Recht A, Kohli A, Wong JS, Smith D, Bellon J, Connolly J, Schnitt S, Winer E, Silver B, Harris JR: Prognosis after local recurrence after conservative surgery and radiation for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(2005) 348-357
- [53] Ganz P, Coscarelli A, Fred C, Kahn B, Polinsky ML, Petersen L: Breast cancer survivors: Psychosocial concerns and quality of life. *Breast Cancer Res Treat* 38 (1996) 183-199.
- [54] Giersiepen K, Heitmann C, Janhsen K, Lange C: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. *Brustkrebs*, Heft 25, Mai 2005
- [55] Goerres GW, Stupp R, Barghouth G, Hany TF, Pestalozzi B, Dizendorf E, Schnyder P, Luthi F, von Schulthess GK, Leyvraz S: The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumours: long-term outcome of treatment with imatinib mesylate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32 (2005) 153-162
- [56] Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M: Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: patterns and prognoses. *J Clin Oncol* 6 (1988) 89-97
- [57] Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK: Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 285 (2001) 914-924
- [58] Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, Morrow M: *AJCC Cancer Staging Manual*, 6. Auflage, New York, Springer-Verlag, 2002
- [59] Haffty BG, Hauser A, Choi DH, Parisot N, Rimm D, King B, Carter D: Molecular markers for prognosis after isolated postmastectomy chest wall recurrence. *Cancer* 100 (2004) 252-263

- [60] Hamacher K, Coenen HH, Stöcklin G: Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[18F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med* 27 (1986) 235-238
- [61] Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, von Schulthess GK: PET Diagnostic Accuracy: Improvement with In-Line PET-CT System: Initial Results. *Radiology* 225 (2002) 575-581
- [62] Haug AR, Schmidt GP, Klingenstein A, Heinemann V, Stieber P, Priebe M, la Fougère C, Becker C, Hahn K, Tiling R: F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of breast cancer with elevated levels of tumor markers. *J Comput Assist Tomogr* 31(2007) 629-634
- [63] Hawkins RA, Choi Y, Huang SC, Messa C, Hoh CK, Phelps ME: Quantitating Tumor Glucose Metabolism with FDG and PET. *J Nucl Med* 33 (1992) 339-344
- [64] Heusner TA, Kuemmel S, Hahn S, Koeninger A, Otterbach F, Hamami ME, Kimmig KR, Forsting M, Bockisch A, Antoch G, Stahl A: Diagnostic value of full-dose FDG PET/CT for axillary lymph node staging in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* ???
- [65] Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann R, Lissner J: MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 10 (1986) 199-204
- [66] Hodgson NC, Gulenchyn KY: Is There a Role for Positron Emission Tomography in Breast Cancer Staging? *J Clin Oncol* 26 (2008) 712-720
- [67] Hopper KD, Singapuri K, Finkel A: Body CT and oncologic imaging. *Radiology* 215 (2000) 27-40
- [68] Huston TL, Simmons RM: Locally recurrent breast cancer after conservation therapy. *Am J Surg* 189 (2005) 229-235
- [69] Hutton BF, Braun M, Thurfjell L, Lau DH: Image registration: an essential tool for nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 29 (2002) 559-577
- [70] Inoue K, Ogawa M, Horikoshi N, Aiba K, Mukaiyama T, Mizunuma N, Itami S, Hirano A, Matsuoka A, Matsumura T: Evaluation of prognostic factors for 233 patients with recurrent advanced breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 21 (1991) 334-339

- [71] Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J: Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 56 (1999) 67-78
- [72] Israel O, Mor M, Guralnik L, Hermoni N, Gaitini D, Bar-Shalom R, Keidar Z, Epelbaum R: Is 18 F-FDG PET/CT Useful for Imaging and Management of Patients with Suspected Occult Recurrence of Cancer? *J Nucl Med* 45 (2004) 2045-2051
- [73] Källicke T, Schmitz A, Risse JH, Arens S, Keller E, Hansis M, Schmitt O, Biersack HJ, Grünwald F: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in infectious bone diseases: results of histologically confirmed cases. *Eur J Nucl Med* 27 (2000) 524-528
- [74] Karantanis D, O'Neill BP, Subramaniam RM, Peller PJ, Witte RJ, Mullan BP, Wiseman GA : Contribution of F-18 FDG PET-CT in the detection of systemic spread of primary central nervous system lymphoma. *Clin Nucl Med* 32 (2007) 271-274
- [75] Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thames HD, Smith CD, Jhingran A, Hortobagyi G, Buzdar AU, Theriault R, Singletary SE, McNeese MD: Locoregional Recurrence Patterns After Mastectomy and Doxorubicin-Based Chemotherapy: Implications for Postoperative Irradiation. *J Clin Oncol* 18 (2000) 2817-2827
- [76] Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, Halberg F, Somerfield MR, Davidson NE: American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-Up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting. *J Clin Oncol* 24 (2006) 5091-5097
- [77] Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D: Attenuation correction for combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys* 25 (1998) 2046-2053
- [78] Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Fukasawa I, Inaba N, Sugimura K: Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35 (2008) 1912-1920
- [79] Koenders PG, Beex LV, Kloppenborg PW, Smals AG, Benraad TJ: Human breast cancer: survival from first metastasis. Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 21 (1992) 173-180

- [80] Konkin DE, Tyldesley S, Kennecke H, Speers CH, Olivotto IA, Davis N: Management and outcomes of isolated axillary node recurrence in breast cancer. *Arch Surg* 141 (2006) 867-872
- [81] Kopka K, Wagner S: Radioaktive Arzneimittel für die PET. In: PET-CT, Schober O, Heindel W, in Referenz Reihe Radiologie, Mödder U (Hrsg.), Thieme-Verlag, Stuttgart, 2008, 13-24
- [82] Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W, Budach W, Dunst J, Lebeau A, Lück H-J, v. Minckwitz G, Possinger K, Sauerbrei W, Sauerland S, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Volm T, Weis J, Schmitt-Reißer B, Koller M, Heilmann V: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau: Eine nationale S3-Leitlinie. Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO). Frankfurt a.M.; 2004
- [83] Kubota R, Kubota K, Yamada S, Tada M, Takahashi T, Iwata R, Tamahashi N: Methionine Uptake by Tumor Tissue: A Microautoradiographic Comparison with FDG. *J Nucl Med* 36 (1995) 484-492
- [84] Kubota R, Kubota K, Yamada S, Tada M, Takahashi T, Iwata R, Tamahashi N: Methionine uptake by tumor tissue: a microautoradiographic comparison with FDG. *J Nucl Med* 36 (1995) 484-492.
- [85] Kumar R, Loving VA, Chauhan A, Zhuang H, Mitchell S, Alavi A: Potential of dualtime-point imaging to improve breast cancer diagnosis with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 46 (2005) 1819-1824.
- [86] Kunkler IH, Merrick MV. The value of non-staging skeletal scintigraphy. *Clin Radiol* 37 (1986) 561-562
- [87] Lagios MD: Duct carcinoma in situ. Pathology and treatment. *Surg Clin North Am* 70 (1990) 853-871
- [88] Leborgne F, Leborgne JH, Ortega B, Doldan R, Zubizarreta E: Breast conservation therapy treatment of early stage breast cancer: patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (1995) 765-775
- [89] Leone BA, Romero A, Rabinovich MG, Vallejo CT, Bianco A, Perez JE, Machiavelli M, Rodriguez R, Alvarez LA: Stage IV breast cancer: clinical course and survival of patients with osseous versus extraosseous metastases at initial diagnosis. The GOCS (Grupo Oncologico Cooperativo del Sur) experience. *Am J Clin Oncol* 11 (1988) 618-622

- [90] Lewis PJ, Salama A: Uptake of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose in Sarcoidosis. *J Nucl Med* 35 (1994) 1647-1649
- [91] Lind P, Igerc I, Beyer T, Reinprecht P, Hausegger K: Advantages and limitations of FDG PET in the follow-up of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31 (2004) 125-134
- [92] Lionetto R, Pronzato P, Bertelli GF, Ardizzoni A, Conte PF, Rosso R: Survival of patients with relapsing breast cancer: analysis of 302 patients. *Oncology* 43 (1986) 278-282
- [93] Lubezky N, Metser U, Geva R, Nakache R, Shmueli E, Klausner JM, Even-Sapir E, Figer A, Ben-Haim M: The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointest Surg* 11 (2007) 472-478
- [94] Mayer D, Bednarczyk EM: Interaction of colony-stimulating factors and fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Pharmacother* 36 (2002) 1796-1799
- [95] Nährig J, Högel B, Marlow S, Mayr D, Permanetter W: Pathologie des Mammakarzinoms. In: *Manual Mammakarzinome, Tumorzentrum München* (Hrsg.), Band hg. v. Janni W, W. Zuckschwerdt Verlag, München 2007, 11. Auflage, 49-76
- [96] National Cancer Institute: SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Cancer Statistics Review 1975-2005. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2005/results\\_single/sect\\_01\\_table.11\\_2pgs.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/results_single/sect_01_table.11_2pgs.pdf) (Zugriff 24.4.2008)
- [97] National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP). *Pathology Reporting in Breast Screening*, 2. Auflage, Sheffield, U.K. Breast Screening Publications 1995
- [98] Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, Kimura N, Miki A, Sasakawa Y, Wakabayashi H, Satoh K, Ohkawa M: Dual-time-point 18F-FDG PET for the evaluation of gallbladder carcinoma. *J Nucl Med* 47 (2006) 633-638
- [99] Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, Shishikura T, Imazeki K, Nakajima N: Predicting the prognoses of breast



- carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[18F]-D-glucose. *Cancer* 82 (1998) 2227-2234
- [100] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55 (2005) 74-108
- [101] Pelosi E, Messa C, Sironi S, Picchio M, Landoni C, Bettinardi V, Gianolli L, Del Maschio A, Gilardi MC, Fazio F: Value of integrated PET/CT for lesion localisation in cancer patients: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 31 (2004) 932-939
- [102] Perez DJ, Powles TJ, Milan J: Detection of breast carcinoma metastases in bone: relative merits of X-rays and skeletal scintigraphy. *Lancet* 322 (1983) 613-616
- [103] Perez JE, Machiavelli M, Leone BA, Romero A, Rabinovich MG, Vallejo CT, Bianco A, Rodriguez R, Cuevas MA, Alvarez LA: Bone-only versus visceral-only metastatic pattern in breast cancer: analysis of 150 patients. A GOCS study. *Grupo Oncologico Cooperativo del Sur. Am J Clin Oncol* 13 (1990) 294-298
- [104] Poeppel TD, Krause BJ, Heusner TA, Boy C, Bockisch A, Antoch G: PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. *Eur J Radiol* 70 (2009) 382-392
- [105] Poettgen C, Theegarten D, Eberhardt W, Levegruen S, Gauler T, Krbek T, Stamatis G, Teschler H, Kuehl H, Bockisch A, Stuschke M: Correlation of PET/CT findings and histopathology after neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer. *Oncology* 73 (2007) 316-323
- [106] Radan L, Ben-Haim S, Bar-Shalom R, Guralnik L, Israel O: The role of FDG-PET/CT in suspected recurrence of breast cancer. *Cancer* 107 (2006) 2544-2551
- [107] Reinartz P, Wieres FJ, Schneider W, Schur A, Buell U: Side-by-side reading of PET and CT scans in oncology: which patients might profit from integrated PET/CT? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31 (2004) 1456-1461
- [108] Reinartz P, Wieres FJ, Schneider W, Schur A, Buell U: Side-by-side reading of PET and CT scans in oncology: which patients might profit from integrated PET/CT? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31 (2004) 1456-1461
- [109] Reinhardt MJ, Wiethoelter N, Matthies A, Joe AY, Strunk H, Jaeger U, Biersack HJ: PET recognition of pulmonary metastases on PET/CT imaging:

- impact of attenuation-corrected and non-attenuation-corrected PET images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33 (2006) 134-139
- [110] Rhodes MM, Delbeke D, Whitlock JA, Martin W, Kuttesch JF, Frangoul HA, Shankar S: Utility of FDG-PET/CT in follow-up of children treated for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 28 (2006) 300-306
- [111] Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE: Clinical applications of PET in oncology. *Radiology* 231 (2004) 305-332
- [112] Sasaki R, Komaki R, Macapinlac H, Erasmus J, Allen P, Forster K, Putnam JB, Herbst RS, Moran CA, Podoloff DA, Roth JA, Cox JD: [18F]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23 (2005) 1136-1143
- [113] Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KD, von Schulthess GK, Goerres GW: Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging – do we need contrast-enhanced CT? *Radiology* 232 (2004) 823-829.
- [114] Schelling M, Avril N, Nähirg J, Kuhn W, Römer W, Sattler D, Werner M, Dose J, Jänicke F, Graeff H, Schwaiger M: Positron Emission Tomography Using [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose for Monitoring Primary Chemotherapy in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 18 (2000) 1689-1695
- [115] Schlesinger-Raab A, Eckel R, Engel J, Sauer H, Löhrs U, Molls M, Hölzel D: Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren. *Deutsches Ärzteblatt*, 40 (2005) 2706-2714
- [116] Schön D, Bertz J, Görsch B, Haberland J, Kurth BM: Die Dachdokumentation Krebs, Eine Surveillance-Einrichtung der Krebsregistrierung. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, 47 (2004) 429-436
- [117] Sebastian S, Lee SI, Horowitz NS, Scott JA, Fischman AJ, Simeone JF, Fuller AF, Hahn PF: PET-CT vs. CT alone in ovarian cancer recurrence. *Abdom Imaging* 33 (2008) 112-118
- [118] Shon IH, Fogelman I: F-18 FDG positron emission tomography and benign fractures. *Clin Nucl Med* 28 (2003) 171-175
- [119] Shreve PD: Adding structure to function. *J Nucl Med* 41 (2000) 1380-1382

- [120] Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, Poller DN: A Prognostic Index for Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *Cancer* 77 (1996) 2267-2274
- [121] Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, Lewinsky BS, Gamagami P, Slamon DJ: Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 345 (1995) 1154-1157
- [122] Silverstein MJ: The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 186 (2003) 337-343
- [123] Sironi S, Messa C, Mangili G, Zangheri B, Aletti G, Garavaglia E, Vigano R, Picchio M, Taccagni G, Maschio AD, Fazio F: Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings. *Radiology* 233 (2004) 433-440
- [124] Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL, Thun M: Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin* 56 (2006) 168-183
- [125] Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miler ID, Payne S, Chilcott F, Waikar S, Whitaker T, Ah-See AK, Eremin O, Heys SD, Gilbert FJ, Sharp PF: Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 18 (2000) 1676-1688
- [126] Suarez M, Perez-Castejon MJ, Jimenez A, Domper M, Ruiz G, Montz R, Carreras JL: Early diagnosis of recurrent breast cancer with FDG-PET in patients with progressive elevation of serum tumor markers. *Q J Nucl Med* 46 (2002) 113-121
- [127] Swisher SG, Maish M, Erasmus JJ, Correa AM, Ajani JA, Bresalier R, Komaki R, Macapinlac H, Munden RF, Putnam JB, Rice D, Smythe WR, Vaporciyan AA, Walsh GL, Wu TT, Roth JA: Utility of PET, CT, and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 78 (2004) 1152-1160
- [128] Tateishi U, Gamez C, Dawood S, Yeung HW, Cristofanilli M, Macapinlac HA: Bone metastases in patients with metastatic breast cancer: morphologic and metabolic monitoring of response to systemic therapy with integrated PET/CT. *Radiology* 247 (2008) 189-196

- [129] Tatsumi M, Cohade C, Mourtzikos KA, Fischman EK, Wahl RL: Initial experience with FDG-PET/CT in the evaluation of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 33 (2006) 254-262
- [130] Tessonier L, Sebag F, Palazzo FF, Colavolpe C, De Micco C, Mancini J, Conte-Devolx B, Henry JF, Mundler O, Taïeb D: Does (18)F-FDG PET/CT add diagnostic accuracy in incidentally identified non-secreting adrenal tumours? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35 (2008) 2018-2025
- [131] The Consensus Conference Committee: Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 80 (1997) 1798–1802
- [132] The World Health Organization: Histological Typing of Breast Tumors – Second Edition. *Am J Clin Pathol* 78 (1982) 806-816
- [133] Townsend DW, Carney JP, Yap JT, Hall NC: PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med* 45, Suppl 1 (2004) 4S-14S
- [134] Tumorregister München (TRM) [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv\\_C50f\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C50f_G.pdf) (Stand 13.10.2007)
- [135] UICC (2002) TNM classification of malignant tumours. Wiley-Liss, Inc., New York
- [136] van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, van der Schueren E, Helle PA, van Zijl K, Bartelink H: Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 92 (2000) 1143-1150
- [137] Veit-Haibach P, Antoch G, Beyer T, Stergar H, Schleucher R, Hauth EAM, Bockisch A: FDG-PET/CT in restaging of patients with recurrent breast cancer: possible impact on staging and therapy. *Br J Radiol* 80 (2007) 508-515
- [138] Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Greco M, Galluzzo D, Delle Donne V, De Lellis R, Piotti P, Sacchini V, Conti R, Clemente C: Risk of internal mammary lymph node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 198 (1983) 681-684
- [139] Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galluzzo D, Conti R, De Lellis R, Delle 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

- [140] Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, veronesi P: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 349 (1997) 1864-1867
- [141] Voogd AC, van Oost FJ, Rutgers EJ, Elkhuisen PH, van Geel AN, Scheijmans LJ, van der Sangen MJ, Botke G, Hoekstra CJ, Jobsen JJ, van de Velde CJ, von Meyenfeldt MF, Tabak JM, Peterse JL, van de Vijver MJ, Coebergh JW, van Tienhoven G; Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST Group): Long-term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 41(2005) 2637-2644
- [142] Vranjesevic D, Filmont JE, Meta J, Silverman DH, Phelps ME, Rao J, Valk PE, Czernin J: Whole-body (18)-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *J Nucl Med* 43 (2002) 325-329
- [143] Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG, PET Study Group: Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol* 22 (2004) 277-285
- [144] Warburg O, Posener K, Negelein E: The metabolism of cancer cells. *Biochem Zeitschr* 152 (1924) 129-169
- [145] Weir L, Worsley D, Bernstein V: The value of FDG positron emission tomography in the management of patients with breast cancer. *Breast J* 11 (2005) 204-209
- [146] Wong RJ, Lin DT, Schöder H, Patel SG, Gonen M, Wolden S, Pfister DG, Shah JP, Larson SM, Kraus DH: Diagnostic and prognostic value of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 20 (2002) 4199-4208
- [147] World Health Organization cancer fact sheet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>, 17. Februar 2008
- [148] Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamahashi N: High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J Nucl Med* 36 (1995) 1301-1306

- [149] Yang CM, Hsu CH, Lee CM, Wang FC: Intense uptake of [F-18]-fluoro-2 deoxy-D-glucose in active pulmonary tuberculosis. *Ann Nucl Med* 17 (2003) 407-410
- [150] Yap CS, Seltzer MA, Schieppers C, Gambhir SS, Rao J, Phelps ME, Valk PE, Czernin J: Impact of whole-body 18FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med* 42 (2001) 1334-1337
- [151] Zonderland HM, Coerkamp EG, Hermans J, van de Vijver MJ, van Voorthuisen AE: Diagnosis of Breast Cancer: Contribution of US as an Adjunct to Mammography. *Radiology* 213 (1999) 413-422

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1: Anzahl der Patientinnen mit einem positiven bzw. negativen PET/CT-Befund nach Studienzentren. ....	26
Abbildung 3.2: Graphische Darstellung der Läsionenlokalisation auf Patientinnenbasis (bizentrisch) .....	28
Abbildung 3.3: Graphische Darstellung der durch die CT-Komponente diagnostizierten Nebenbefunde (bizentrisch) .....	29
Abbildung 3.4: Anzahl der diagnostizierten Läsionen in den jeweiligen bildgebenden Verfahren aufgeteilt nach Studienzentren.....	31
Abbildung 3.5: Änderungen der Läsionen mit Scorewert 3 aus der PET in der Hybridbildgebung .....	32
Abbildung 3.6: Unveränderte und neue Läsionen mit Scorewert 3 in der integrierten FDG-PET/CT.....	33
Abbildung 3.7: Ergebnis der Vitalstuserhebung.....	35
Abbildung 3.8: Graphische Darstellung des Vitalstatus in Relation zum PET/CT-Befund.....	36
Abbildung 3.9: Kaplan-Meier-Kurven und statistische Berechnung im Studienzentrum Ulm .....	37
Abbildung 3.10: Kaplan-Meier-Kurven und statistische Berechnung im Studienzentrum München .....	38
Abbildung 3.11: Kaplan-Meier-Kurven und statistische Berechnungen bizentrisch	39
Abbildung 3.12: In der PET-Bildgebung (oben rechts) ist eine genaue anatomische Abgrenzung der Region mit der erhöhten FDG-Anreicherung nicht möglich. Hier liegt der Verdacht auf eine Lebermetastase nahe. Erst die CT-Komponente (oben links) und die Hybridbildgebung (unten) machen die Diagnose einer Nebennierenmetastase möglich. ....	40
Abbildung 3.13: Die in der CT (oben links) auffallenden Läsionen in der Wirbelsäule ließen sich in der PET (oben rechts) nicht beobachten. In der Hybridbildgebung sind die Läsionen aufgrund der morphologischen Bildgebungskomponente gut zu erkennen. ....	41
Abbildung 3.14: In der CT (oben links) konnten auffällige Strukturen im Bereich des Sternums lokalisiert werden. In der PET-Untersuchung (oben rechts) zeigte sich	

eine Signalanreicherung im gleichen Bereich. Erst in der Hybridbildgebung  
(unten links) lässt sich erkennen, dass die LK entlang der A. Mamaria interna  
befallen sind. .... 43



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Etablierte Risikofaktoren für Entwicklung eines Mammakarzinoms (nach [7]).....	1
Tabelle 1.2: pTNM-Klassifikation von Brustkrebs (nach [58] [135]).....	5
Tabelle 1.3: Staging von Brustkrebs (nach [58] [135]) .....	6
Tabelle 1.4: Nottingham-Index zur Prognose des invasiven Mammakarzinoms (nach [82]) .....	8
Tabelle 1.5: Van-Nuys-Prognostic-Index für das DCIS (nach [95]).....	8
Tabelle 2.1: Score-Wert zur Beurteilung der Dignität einer Läsion.....	23
Tabelle 3.1: Befundlokalisation auf Patientinnenbasis. Die Summe der Prozentwerte ergibt jeweils mehr als 100%, da einige Patientinnen mehr als eine Befundlokalisation aufwiesen und daher mehrfach in diese Auswertung einfließen. ....	27
Tabelle 3.2: Änderungen der Lokalisation der im PET diagnostizierten Läsionen aufgrund der Hybridbildgebung.....	34
Tabelle 3.3: Vitalstatus in Abhängigkeit vom PET/CT-Befund. Die Prozentzahlen beziehen sich auf das jeweilige Kollektiv „am Leben“ bzw. „verstorben“ .....	35

## Anhang

Anhang 1: Dokumentationsbogen zur verblindeten Befunderhebung bei der Betrachtung der PET-, CT-, und PET/CT-Bilder

<b><u>Dokumentationsbogen PET/CT-Studie</u></b>		
<b>Patientenkennung:</b>		
<b>PET-Befunde</b>	<b>CT-Befunde</b>	<b>PET/CT-Befunde</b>

## Anhang 2: Erhebungsbogen zur Überlebenszeitanalyse

**Rezidivdiagnostik des Mamma-Ca mit FDG-PET/CT,  
Follow-up Evaluation**

Name, Vorname:

\_\_\_\_\_

Geburtsdatum:

\_\_\_\_\_

Telefonat

Hausarzt

Datum \_\_\_\_\_

Klinik

Datum \_\_\_\_\_

Patient/Familie

Datum \_\_\_\_\_

Fragenkatalog für telefonische Befragung Patient / Hausarzt

1. Wann war die Patientin zuletzt vorstellig?

\_\_\_\_\_

2. falls verstorben, Todestag: \_\_\_\_\_

3. Ursache (tumorbedingt?): \_\_\_\_\_

4. Rezidiv/Metastasierung ?                    ja                    nein

5. wann festgestellt:                    \_\_\_\_\_

---

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mir bei der Durchführung dieser Dissertation behilflich gewesen sind.

Danken möchte ich Prof. Dr. Schwaiger, Direktor der Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, für die Überlassung dieses Themas für meine Dissertation.

Mein Dank gilt ganz besonders Prof. Dr. Buck, der mir bei der Betreuung meiner Dissertation behilflich war und das wichtigste Bindeglied für die Erstellung dieser bizzentrischen Studie zwischen der Universität Ulm und der Technischen Universität München war.

Auch Dr. Souvatzoglou möchte ich herzlich danken, da er mir als weiterer Betreuer immer bei Rückfragen zur Seite stand und mich bei der Datensammlung unterstützte.

Für die Unterstützung bei statistischen Fragestellungen gebührt Prof. Dr. Glatting der Universität Ulm Dank.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar bedanken, ohne deren Hilfe ein Durchführen dieser Studie nicht möglich gewesen wäre.

Abschließend gebührt mein Dank allen fleißigen Korrekturlesern, die mir mit Ratschlägen und konstruktiver Kritik zur Seite standen.