

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. F. Jänicke

**FDG-PET zum Therapiemonitoring bei neoadjuvanter
Therapie des Mammakarzinoms**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Cora Cordula Albrecht

aus Bonn

Hamburg 2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am: 19.04.06

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss: Vorsitzender: PD Dr. J. Schwarz

Prüfungsausschuss: 2.Gutachter/in: Prof. Dr. J. Mester

Prüfungsausschuss: 3.Gutachter/in: Prof. Dr. C. Bokemeyer

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren des Mammakarzinoms.....	8
1.2 Histologie des Mammakarzinoms.....	9
1.3 Diagnostik von Mammatumoren.....	11
1.3.1 Nicht-bildgebende Verfahren	11
1.3.2 Bildgebende Verfahren	12
1.4 Neoadjuvante Therapie	14
1.5 Positronen-Emissions-Tomographie	16
1.5.1 Methodik der Positronen-Emissions-Tomographie.....	17
1.5.2 Verwendete Positronenstrahler.....	19
1.5.3 Therapiemonitoring	20
2. Material und Methoden	21
2.1 Studienprotokoll ET/CMF	22
2.2 Beurteilung des Therapieansprechens.....	23
2.3 FDG-PET-Untersuchungen	24
2.4 Auswertung der PET-Untersuchung.....	27
2.5 Statistische Auswertung	28

3. Ergebnisse	30
3.1 Patientenkollektiv.....	30
3.1.1 Patientenkollektiv ET/CMF Protokoll.....	31
3.1.2 Patientenkollektiv PET-Studie.....	34
3.1.3 Therapieansprechen	36
3.2 Auswertung PET der Untersuchungen.....	39
3.2.1 Schwellenwertanalyse zur Prognose einer minimal Residual Disease	47
3.2.2 Prädiktion einer pathologisch kompletten Remission mit der FDG-PET.....	53
4. Diskussion	57
4.1 Die FDG-PET zum Therapiemonitoring bei neoadjuvanter Chemotherapie.....	57
4.2 Die FDG-PET zur Prädiktion einer pathologisch kompletten Remission nach neoadjuvanter Chemotherapie.....	63
5. Zusammenfassung	67

Arbeitshypothese

In einer prospektiven, multizentrischen Studie zwischen den Universitätskliniken Hamburg-Eppendorf, München Rechts der Isar und München Grosshadern wurden folgende Fragestellungen untersucht:

1.

- Ist mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit F-18 Fluorodeoxyglukose (FDG) eine frühzeitige Prädiktion des Therapieansprechens bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom, die im Rahmen des ET/CMF-Protokolls behandelt wurden, möglich?
- Zu welchem Zeitpunkt ist die Beurteilung des Therapieansprechens mit der FDG-PET am günstigsten (nach dem ersten oder zweiten Zyklus der Chemotherapie)?

2.

- Ist mit der FDG-PET eine Prädiktion einer histologisch kompletten Remission nach Abschluß der Chemotherapie (präoperativ) möglich?
- Vergleich der Ergebnisse der FDG-PET mit den Resultaten der parallel durchgeführten Mammographien, Sonographien und Kernspintomographien. Ist die FDG-PET den standardisierten Verfahren überlegen?

Kapitel 1

1. Einleitung

Die neoadjuvante Chemotherapie von lokal fortgeschrittenen Tumorerkrankungen wird seit mehr als 20 Jahren in Studien bezüglich ihres Nutzens evaluiert. Bislang besteht ein Konsens darüber, dass Patienten mit nachweisbarem Ansprechen auf die Therapie (Responder) eine signifikant höhere Lebenserwartung haben, als Patienten ohne Therapieansprechen (non-Responder) [30]. Mehrere Studien belegen, dass bei der neoadjuvanten Therapie des lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms, diejenigen Patienten, die mit einer kompletten pathologischen Remission (pCR) reagierten, signifikant längere krankheitsfreie Intervalle und längere Überlebenszeiten hatten [10,32].

Heys und Mitarbeiter konnten zeigen, dass bei Patienten mit Tumoren, die initial nicht auf die neoadjuvante Therapie ansprachen, eine deutliche Verbesserung der Überlebenszeit durch Änderung oder Verlängerung des Therapieregimes möglich war [20]. Aus diesem Grund und in Hinblick auf die erheblichen Nebenwirkungen ist es von besonderer Bedeutung das Tumoransprechen zu einem möglichst frühen Zeitpunkt zu evaluieren. Konventionelle radiologische Verfahren wie die Mammographie, Mammasonographie, und Kernspinto-

mographie können das Ansprechen des Tumors nur mit Hilfe einer Größenreduktion darstellen. Eine nachweisbare Größenreduktion zeigt sich aber erst zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt der Therapie nach Applikation mehrerer Zyklen Chemotherapie [29]. Veränderungen auf physiologischer und biochemischer Ebene finden sich im Gegensatz dazu schon sehr frühzeitig nach Beginn der Therapie [38].

Die vor mehr als 20 Jahren entwickelte Positronen-Emissions-Tomographie erlaubt einen Einblick in „in vivo“ Stoffwechselprozesse. Der Gebrauch des Glukoseanalogon F-18-Fluorodeoxyglucose als Tracer ermöglicht dabei eine bildliche Darstellung und Quantifizierung der zellulären Glykolyse [17]. Im Jahre 1993 berichteten Wahl und Mitarbeiter erstmals über den Nutzen der FDG-PET zum Monitoring einer Chemohormontherapie beim Mammakarzinom. Sie zeigten, dass mit Hilfe der FDG-PET bereits acht Tage nach Therapiebeginn eine Differenzierung zwischen Therapie-Respondern und -non-Respondern möglich war [44]. Es folgten weitere Studien, die anhand kleiner Fallzahlen die von Wahl beschriebenen Beobachtungen bestätigten (Bassa 1996, Schelling 2000, Smith 2000, Dose 2002).

Die Studie „Die Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodeoxyglucose zur frühzeitigen Beurteilung des Ansprechens auf neoadjuvante Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom“ wurde durchgeführt, um die Wertigkeit der FDG-PET zum Therapiemonitoring beim Mammakarzinom an einem größeren Patientenkollektiv zu untersuchen. Durch die Zusammenarbeit der drei Tumorzentren München rechts der Isar, München Großhadern und Hamburg-Eppendorf konnten 104 Patientinnen, die im Rahmen einer lokal fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung nach dem Münchner Studienprotokoll ET/CMF neoadjuvant therapiert wurden, in die Studie aufgenommen und untersucht werden. Durch die Studie sollte geprüft werden, ob und zu welchem Zeitpunkt mit Hilfe der PET eine sichere Prädiktion der Therapieresponse möglich ist. Ziel hierbei war die Bestimmung eines optimalen Cut-Off-Wertes, der frühzeitig über die Fortführung oder Beendigung der neoadjuvanten Chemotherapie entscheiden sollte.

Darüber hinaus wurde in der Studie die Wertigkeit der FDG-PET zur präoperativen Prädiktion einer pathologisch kompletten Remission in einer vergleichen-

den Analyse zu konventionellen radiologischen Verfahren wie Mammographie, Mammasonographie und Kernspintomographie untersucht.

1.1 Epidemiologie, Risikofaktoren und Prognosefaktoren des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom stellt weltweit mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 700.000 Neuerkrankungen die häufigste maligne Erkrankung der Frau dar. Damit ist das Mammakarzinom in den hoch entwickelten Industrienationen die häufigste Krebserkrankung bei Frauen, wohingegen es in Entwicklungsländern nach dem Zervix- oder Magenkarzinom nur die zweithäufigste Neoplasie darstellt [39]. Allein in den USA erkranken jährlich über 180 000 Frauen neu an einem Mammakarzinom [13]. Damit liegt in den USA der prozentuale Anteil des Mammakarzinoms an malignen Neoplasien bei 32 % und das Risiko an Brustkrebs zu erkranken bei 8 % [2]. Jährlich sterben in den USA 40.000 Frauen an Brustkrebs, die meisten davon an einer progressiv metastasierenden Erkrankung [13]. Im Vergleich dazu erkranken in Deutschland jährlich über 43.000 Frauen, damit liegt das Risiko an Brustkrebs zu erkranken bei 9-10%. Das Mammakarzinom ist damit in Deutschland in der Altersgruppe der 35 bis 45 Jährigen die häufigste Todesursache [35]. Die Inzidenz des Mammakarzinoms nimmt bei Hochrechnungen stetig zu. Die höchste Inzidenz bezogen auf 100.000 Personen hat die Altersgruppe der 80 bis 85 jährigen. Im Gegensatz dazu liegt in der klinischen Statistik der Altersgipfel mit beinahe 50% der absolut Betroffenen zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr [21]. Neben dem Alter erhöhen vor allem folgende Faktoren das Risiko an Brustkrebs zu erkranken:

- betroffene Verwandte ersten Grades (vor allem bei früher Erkrankung um das 30. Lebensjahr).
- gutartige Vorerkrankungen der Brust,
- frühe Menarche,
- späte Menopause,
- Anzahl der Geburten und Alter bei der 1. Geburt.

Weiterhin begünstigen Übergewicht, Alkoholgenuss und eine erhöhte Strahlenbelastung die Entstehung eines Mammakarzinoms [39]. Die Genetik scheint einen besonderen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko zu haben. Mittlerweile sind zwei Tumorsuppressorgene bekannt, deren Mutation in einem engen Zusammenhang mit der Entwicklung eines Mammakarzinoms stehen. Das hereditäre organspezifische Mammakarzinom und das Mamma/Ovarialkarzinom-Syndrom beruhen auf Mutationen des BRCA-1 Gens lokalisiert auf 17q21 und des BRCA-2-Gen auf 13q12 [40].

Einen wichtigen Beitrag zur Therapieplanung und zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs leistet die Bestimmung von Prognosefaktoren.

Klinische Relevanz haben dabei besonders das Ausbreitungsstadium (pTNM), das Wachstumsmuster (histopathologischer Typ und Grading), und weitere biologische Kriterien (Steroidrezeptorstatus, HER-2 neu, Proteasen, uPA, PAI-1, Proliferationskinetik) [16].

Von den oben aufgeführten Prognosefaktoren ist besonders das Ausbreitungsstadium, hier vor allem der axilläre Lymphknotenstatus von Bedeutung. Der Lymphknotenstatus ist auf Grund einer direkten Korrelation zwischen der Anzahl der befallenen Lymphknoten und dem Risiko einer Rezidivkrankung und der Mortalität der Primärerkrankung von Bedeutung. Weitere große prognostische Wertigkeit hat die Tumormorphologie. So wurde herausgefunden, dass definierte Sonderformen wie z.B. das tubuläre, papilläre oder müzinöse Mammakarzinome eine deutlich bessere Prognose haben als duktale Karzinome. Die Bestimmung des Steroid- und des HER-2 neu-Rezeptorstatus ist ein weiterer relevanter Prognosefaktor, welcher auch bei der Therapieplanung eine entscheidende Rolle spielt (endokrine Therapie, Herceptin-Therapie).

1.2 Histologie des Mammakarzinoms

In der von der WHO herausgegebenen histologischen Klassifikation erfolgt eine Einteilung der Mammakarzinome nach ihrem Wachstumsverhalten in invasive und nichtinvasive (in situ) Tumoren. Zu den häufigsten invasiven Tumoren zählen das duktale (70-80%), wie in Abbildung 1.1 dargestellt, und das lobuläre Mammakarzinom (10-15%). Daneben treten auch noch seltenere Formen wie

das medulläre (3%), das muzinöse (2%), das tubuläre (1%), das papilläre (<1%) auf [50].

Bei den nicht invasiven Tumoren unterscheidet man das duktales Carcinoma in situ (DCIS), welches sich innerhalb der anatomischen Grenzen der Milchgänge bildet, und das Carcinoma lobulare in situ (CLIS), welches aus dem Epithel der Lobuli entsteht. Beide Varianten der in-situ Karzinome können bilateral auftreten, das DCIS in 10 bis 30% und das CLIS in 30% der Fälle. Das CLIS kommt außerdem häufig multizentrisch vor (60% der Fälle) [42].

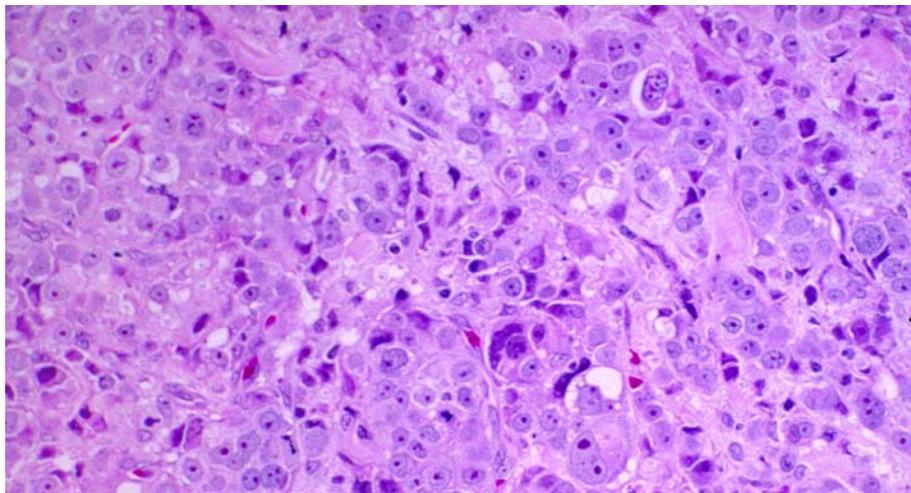


Abbildung 1.1: Histologie invasiv duktales Mammakarzinom¹

Die Histologie des Mammakarzinoms ist ein wichtiger Faktor für das zu erwartene Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Chemotherapie. Sinn und Mitarbeiter konnten zeigen, dass bei Tumoren mit hohem Stromaanteil wie z.B. beim invasiv lobulären Karzinom, auch bei deutlicher „Zytoreduktion“ nur eine geringe Verkleinerung der Gesamttumorgröße zu verzeichnen war. Die Tumoregression nach neoadjuvanter Chemotherapie ist daher abhängig vom Tumortyp, Ausmaß der In-situ-Komponente, vom Differenzierungsgrad und von der Tumor-Stroma-Relation [37].

¹ Quelle: UC Davis, USA

1.3 Diagnostik von Mammatumoren

Die Diagnostik des Mammakarzinoms erfolgt sowohl mit Hilfe von bildgebenden als auch mit nicht-bildgebenden Verfahren.

1.3.1 Nicht-bildgebende Verfahren

Zu den nicht-bildgebenden Diagnoseverfahren zählen die klinische Untersuchung und die invasive Diagnostik durch eine Biopsie.

Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung besteht aus der Inspektion und Palpation sowohl der Brust als auch der axillären, infra- und supraclavikulären Lymphknoten. Durch Selbstuntersuchung werden mehr als 80% der Mammakarzinome auf diesem Weg entdeckt werden [42]. Durch die klinische Untersuchung können meist nur Tumoren mit einem Durchmesser größer 1cm entdeckt werden.

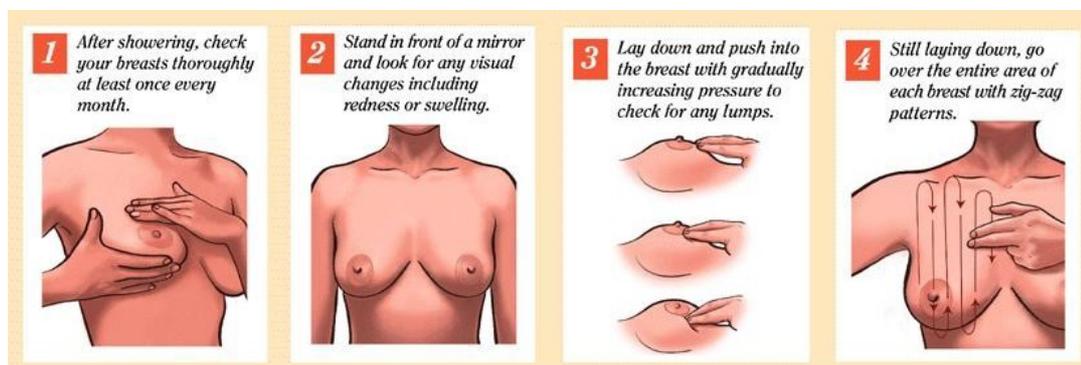


Abbildung 1.2: Untersuchungstechnik Mamma¹

Invasive Diagnostik

Ziel einer invasiven Diagnostik ist die Erbringung eines histologischen Malignitätsnachweises. Durch Einsatz von bildgesteuerten perkutanen Stanzbiopsien, welche sich für den Patienten als nur gering belastend erwiesen haben, kann heutzutage eine diagnostische Sicherheit von fast 100% erzielt werden [26].

¹ Quelle: www.diseases-explained.com

Weiterhin haben sich die Feinnadelaspiration und –biopsie, und bei cutanen- bzw. subkutanen Befunden der Einsatz einer Hautstanze (Durchmesser 2,0 bis 6,0mm) bewährt. Die letzte Instanz der invasiven Diagnostik stellen operative Maßnahmen (offene Biopsie) dar.

1.3.2 Bildgebende Verfahren

Die im Rahmen der Diagnostik standardmäßig angewandten bildgebenden Verfahren sind die Mammographie, die Sonographie und die Magnetresonanztomographie. Nuklearmedizinische Diagnoseverfahren wie die Szintigraphie und die Positronen-Emissions-Tomographie gewinnen an Bedeutung, gehören aber noch nicht im Rahmen der Diagnostik des Mammakarzinoms zum Standard.

Mammographie

Die Mammographie hat eine Sensitivität von 80-90% im Nachweis von malignen Neoplasien und die Spezifität wird mit durchschnittlich 70% angegeben [24]. Indikationen zur Durchführung einer Mammographie sind symptomatische Patientinnen, asymptomatische Patientinnen jenseits des 40. Lebensjahres (alle 2 Jahre) und des 50. Lebensjahres (jährliche Untersuchung), sowie Patientinnen mit erhöhtem Risiko z.B. Mammakarzinom in der Eigenanamnese oder bei Verwandten 1. Grades.



Abbildung 1.3: Mammographie¹

¹ Quelle: www.thebreastclinic.com/mammography.htm

Diagnostische Einschränkungen ergeben sich dadurch, dass 10% aller Mammakarzinome mit auffälligem Palpationsbefund sich nicht mammographisch darstellen lassen [5]. Eine Aussage über die Dignität des Tumors ist zumeist nicht möglich.

Sonographie

Die Sonographie ist die wichtigste Zusatzuntersuchung zur Mammographie. Indikationen sind ein palpabler Befund bei jungen Patienten (< 30 Jahre) und ein positiver Tastbefund bei negativer Mammographie.



Abbildung 1.4: Mammasonografie¹

Weiterhin eignet sie sich sowohl für die Differenzierung zwischen zystischen und soliden Läsionen, als auch für die Bestimmung der räumlichen Lage und Ausdehnung des Tumors. Einschränkungen ergeben sich dadurch, dass sie bei Tumoren kleiner 1,0 cm zu etwa 30% falsch-negativ ist und auch die Differenzierung zwischen benignen und malignen Prozessen nur mit Vorbehalt möglich ist [24].

Magnetresonanztomographie

Dieses Verfahren ist nur aussagekräftig in Verbindung mit Kontrastmitteleinsatz (Gadolinium-DTPA) und gilt momentan noch, wie auch die Sonographie, als ein rein additives Diagnostikum zur Mammographie.

¹ Quelle: www.villarsgyn.ch/brust_us.htm

Das Verfahren hat mit über 90% im Vergleich zu den oben angesprochenen radiologischen Verfahren die höchste Sensitivität in der Detektion von Mammakarzinomen. Bei der Diagnostik von in-situ- Karzinomen liegt die Sensitivität mit 60% hingegen deutlich niedriger.

Die Spezifität fällt mir Werten zwischen 30 bis 70% sehr unterschiedlich aus und begründet die nicht uneingeschränkte Nutzbarkeit des Verfahrens [24].

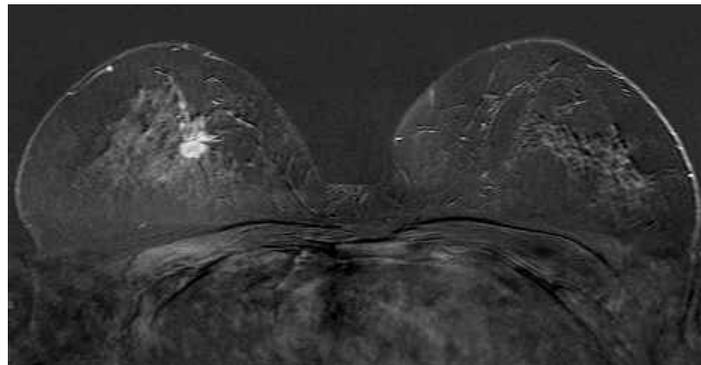


Abbildung 1.5: MRT-Mamma¹

Momentane Indikationen für die Durchführung einer Magnetresonanztomographie sind unklare brustwandnahe Herde, Zustand nach Prothesenimplantation (Silikon), Zustand nach Operation und Bestrahlung zur Differenzierung zwischen Narbe, Rezidiv und Strahlenfolge, sowie der Ausschluss von Multifokalität und Multizentrität vor brusterhaltender Therapie [42].

1.4 Neoadjuvante Therapie und Therapiemonitoring beim Mammakarzinom

Die neoadjuvante (präoperative) Chemotherapie wurde vor mehr als 20 Jahren erstmals beim inflammatorischen Mammakarzinom angewandt und wird seither in klinischen Studien evaluiert. Ein Ziel der neoadjuvanten Chemotherapie ist eine präoperative Tumorreduktion zur Ermöglichung einer operativen Therapie bei initial inoperablen Tumoren und Erhöhung der Rate der brusterhaltenen Operationen. Die bislang größte Studie zum Nutzen der neoadjuvanten Thera-

¹ Quelle: www.brustzentrum-goettingen.de/Ger%E4tepark.htm

pie, das NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projekt) Protocol B-18 aus dem Jahre 1988, zeigt, basierend auf Nachfolgeuntersuchungen 5- bzw. 9 Jahre nach Therapiebeginn, folgende Ergebnisse. Bezüglich der Überlebenszeit und der Länge des krankheitsfreien Intervalls zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit neoadjuvanter oder adjuvanter Therapie. Es zeigte sich aber ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Überlebenszeiten bzw. Länge des krankheitsfreien Intervalls und der klinischen Response auf die neoadjuvante Therapie. Somit stellt die Response auf die neoadjuvante Therapie einen wichtigen Prognosefaktor für den weiteren Krankheitsverlauf dar. Weiterhin können über die klinische Response wichtige Rückschlüsse bezüglich der Chemosensitivität des Tumors gewonnen und folglich Konsequenzen für weitere Therapien gezogen werden [10,49]. Auch in weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit objektivem Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie (Responder) signifikant länger leben, als Patienten ohne nachweisbares Ansprechen (non-Responder) und als Patienten mit alleiniger Tumorsektion [30].

In Folge dessen ist eine frühzeitige Differenzierung zwischen non-Respondern und Respondern wichtig, um ersteren die Nebenwirkungen der Therapie zu ersparen und diese direkt einer Operation zuzuführen.

Weder die klinische Untersuchung noch die bildgebenden Standardverfahren (Sonographie, Mammographie, Magnetresonanztomographie) erlauben derzeit eine sichere frühzeitige Beurteilung des Therapieansprechens. Dies liegt unter anderem daran, dass die Beurteilung des Therapieansprechens auf Grundlage der von der WHO (World Health Organisation) im Jahre 1981 veröffentlichten Vorgaben durchgeführt wird. Hiernach wird ein partielles Therapieansprechen definiert als 50 prozentige Reduktion des Produktes von 2 senkrecht aufeinander stehenden Tumordurchmessern [27]. Diese 50%- Definition beruhte auf der einer Beobachtung aus dem Jahre 1976 von Moertel und Mitarbeitern. Diese hatten herausgefunden, dass bei manueller Abtastung von soliden mit Schaumstoff abgedeckten Holzkörpern durch Onkologen bei einer Größenreduktion von 50% eine falsch-positiv Rate von nur 6,8% im Vergleich zu 25% bei einer Reduktion von 25% [28]. Ein großer Nachteil der Evaluation der Therapieresponse auf Grundlage einer Reduktion der Tumorgröße ergibt sich aus

der Tatsache, dass eine Reduktion der Tumorgröße erst nach einem längeren Zeitraum erfolgt, und somit Therapie-non-Responder meist ohne Nutzen unerkannt therapiert wurden [47]. Weiterhin ist die unsichere Evaluation der Therapieresponse dadurch begründet, dass mit den oben genannten Verfahren keine sichere Unterscheidung zwischen Fibrose und Resttumor erfolgen kann [36]. Deswegen wurde der Erfolg der neoadjuvanten Therapie bislang nur durch operative Tumorentfernung mit anschließender histologischer Beurteilung evaluiert.

Einen neueren Ansatz zur frühzeitigen Beurteilung des Tumoransprechens stellt nun die Untersuchung des Tumorstoffwechsels während der Chemotherapie mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) dar.

1.5 Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist momentan das bildgebende Verfahren mit der höchsten Sensitivität und Spezifität in der Darstellung von Tumorstoffwechsel und -physiologie [25]. Bei der PET werden Positronen emittierende Radionuklidtracer im Körper eingesetzt, um biochemische Vorgänge in vivo, sowohl bildlich, als auch quantitativ darzustellen. Zurzeit stehen eine Vielzahl von verschiedenen Tracern zu Verfügung (u.a. Zucker-Analoga, Fett- und Aminosäuren, sowie Antikörper).

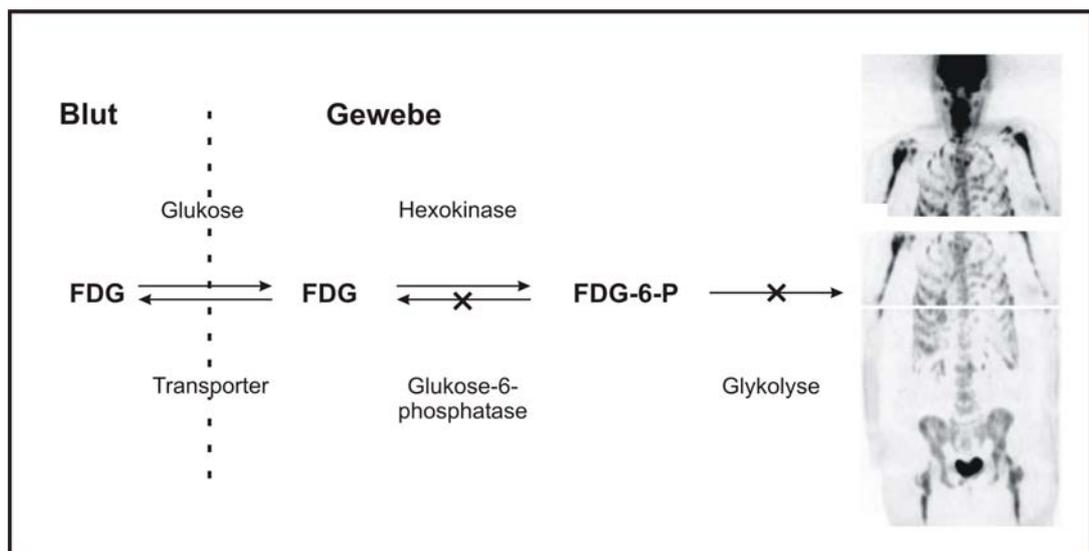


Abbildung 1.6: FDG-Stoffwechsel

In der onkologischen PET-Untersuchung kommt dem Glukoseanalogon F-18-Fluorodeoxyglucose (FDG) die größte Bedeutung zu. Schon 1930 wurde von Warburg ein erhöhter Glukosestoffwechsel von Tumoren beschrieben [45]. Dieser ist begründet durch die frühe Aktivierung vom Glukosetransporter Typ 1 (GLUT 1) und einer Erhöhung der mitochondrial gebundenen Hexokinasen im Rahmen der malignen Transformation [14]. FDG wird nun analog zur Glukose in die Zelle transportiert und durch Hexokinase zu FDG-6 phosphoryliert. Abbildung 1.6 stellt die Verstoffwechslung von FDG im menschlichen Körper schematisch dar.

Im Unterschied zur Glucose erfolgt keine weitere Metabolisierung. Auf Grund der stark negativen Ladung kann FDG-6-Phosphat nicht in den extrazellulären Raum diffundieren und kumuliert somit in der Zelle. Diese Akkumulation kann mit der PET gemessen und bildlich dargestellt werden.

1.5.1 Methodik der Positronen-Emissions-Tomographie

Positronen sind Antiteilchen der Elektronen. Sie entstehen beim Zerfall von Nukliden, die auf Grund einer Atomkernüberzahl von Protonen, instabil sind. Beim Zerfall in einen stabileren Energiezustand werden ein Positron und ein Neutrino emittiert. Das Neutrino entweicht ohne Wechselwirkung mit der Umgebung. Das Positron hingegen wird abgebremst durch Ionisations- und Anregungsprozesse an Atomhüllen der umgebenden Materialien, so auch z.B. am Gewebe des Patienten. Dort kommt es durch Bindung mit einem Elektron zur kurzzeitigen Bildung eines Positronium. Im folgenden Prozess der Annihilation erfolgt die Umwandlung in 2 Gammaquanten mit einer Energie von jeweils 511keV. Aus energetischen Gründen werden beide Gammaquanten in einem Winkel von 180° emittiert. Diese Strahlung wird auch Vernichtungsstrahlung genannt.

Die Messung der emittierten Vernichtungsstrahlung erfolgt nach dem Koinzidenzverfahren. Hierbei werden nur Gammastrahlen registriert die zum gleichen Zeitpunkt von zwei gegenüberliegenden Detektoren (Szintialionskristalle) erfasst werden, wobei das Koinzidenzintervall 12ns beträgt. Das Auftreten von

„inzidentiellen Koinzidenzen“ in diesem Intervall führt zur Minderung der Kontrastschärfe, so dass zu deren Korrektur verschiedene rechnerische Verfahren angewendet werden.

Der Ort der Annihilation wird auf der Verbindungs- bzw. Koinzidenzlinie zwischen den beiden Detektoren ermittelt.

Dieses Verfahren wird auch elektrische Kollimation genannt. Die Anzahl der auf der Koinzidenzlinie gemessenen Ereignisse entspricht dem Integral der Aktivitätsverteilung entlang dieser Linie [52].

Ein in der Medizin verwendeter PET-Scanner besteht aus ringförmig um den Patienten angeordneten Szintillationskristallen. Durch die Absorption der 511keV-Quanten entsteht in den Kristallen ein Szintillationslicht, welches auf Photomultiplier übertragen und dort in elektrische Impulse umgewandelt wird. Durch nun folgende mathematische Verfahren kann der exakte Ort der Gammaquantenentstehung ermittelt und dreidimensional dargestellt werden. Die oben beschriebene Messung der aus dem Annihilationsvorgang hervorgegangenen Gammaquanten wird auch Emissionsmessung genannt. Sie liefert die primären PET Daten in Form einer summarischen Erhebung der Koinzidenzergebnisse.

In einer folgenden Messung, welche Transmissionsmessung genannt wird, erfolgt die Ermittlung des Faktors der Photonenabschwächung. Hierbei wird der Patient mit 511keV Photonen durchstrahlt, die aus einer um den Patienten rotierenden positronenstrahlenden Quelle (meistens $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) stammen [19]. Die so ermittelten Werte werden mit einer vorher erhobenen Leermessung (d.h. ohne Patient) verrechnet. Daraus ergibt sich dann der Schwächungsfaktor, der zur Reduktion der Bildverzerrung und somit zur Verbesserung der Auswertung benötigt wird.

Zur Darstellung der Aktivitätskonzentrationen in der Ebene (x/y) aus den linearen Projektionswerten dienen verschiedene Bildrekonstruktionsverfahren, von denen sowohl die gefilterte Rückprojektion (engl. filtered Backprojection, FBP), als auch die iterative Rekonstruktion zu den gebräuchlichsten gehören. Diese ermöglichen die Darstellung von zweidimensionalen Schnittbildern vergleichbar mit anderen tomographischen Verfahren, z.B. Computertomographie und Kernspintomographie.

Abhängig vom verwendeten PET-Scanner erhält man gleichzeitig 31 bis 47 axiale Schichten mit einer Schichtdicke von 3,7 bis 4,51mm entsprechend eines axialen Scannergesichtsfeldes („field of view“) von 10-15cm.

Der Vorteil der Positronen-Emissionstomographie zu den anderen oben beschriebenen tomographischen Verfahren ist die Möglichkeit der exakten Quantifizierung der Aktivitätskonzentration variabler Volumeneinheiten und eine verbesserte Ortsauflösung. Untersuchungen in Ganzkörpertechniken werden durch das Zusammenfügen von Emissionsaufnahmen verschiedener Körperregionen ermöglicht.

Die Erstellung von Aufnahmen in 3D-Technik kann mit modernen Tomographen durchgeführt werden.

1.5.2 Verwendete Positronenstrahler

Der in der Onkologie am häufigsten verwendete Positronenstrahler ist das F-18-FDG. Sein Vorteil gegenüber anderen gebräuchlichen Positronenstrahlern (z.B. 11-c, 13-N u.a.) ist seine vergleichsweise lange Halbwertszeit von 110 min (vgl. 20,4 und 9,9min), so dass eine Herstellung vor Ort nicht unbedingt nötig ist, des Weiteren eine gute Einbringung in den Glukosestoffwechsel des Körpers als nicht-physiologisches Analogon der Glukose.

Die zurzeit geläufigste Methode zur radiochemischen Synthese der FDG erfolgt nach Hamacher [15]. Durch Protonenbeschuss von Sauerstoff-18 in einem Zyklotron erfolgt die Herstellung des Positronenstrahlers F-18 erfolgt. Die Protonen werden in den Atomkern des Sauerstoffs integriert, ein Neutron emittiert, und das instabile Nuklid F-18 entsteht. In einem zweiten Schritt erfolgt die Radiosynthese mit Glukose zu FDG.

1.5.3 Therapiemonitoring mit der Positronen-Emissions-Tomographie

Der Einsatz der PET zum Therapiemonitoring bei malignen Erkrankungen ist bereits in mehreren Studien beschrieben worden [23,31,34,38,44,48]. Dabei konnte gezeigt werden, dass bereits wenige Tage nach Beginn der Chemotherapie eine Reduktion der FDG-Aufnahme in den auf die Therapie ansprechenden Tumoren zu verzeichnen war. Eine Vorhersage des Therapieansprechens konnte anhand der Veränderungen der metabolischen Aktivität des Tumors im Vergleich zur prätherapeutischen PET-Untersuchung gemacht werden [47]. Mit Hilfe dieser Studien konnte eine Vielzahl an Faktoren ermittelt werden, die die FDG-Aufnahme in die Zelle beeinflussen und somit Auswirkungen auf die Wertigkeit der PET zum Therapiemonitoring haben. So verursachen Partial-Volumen-Effekte und zentrale Nekrosen innerhalb eines Tumors eine deutliche Unterschätzung der wahren Aktivitätskonzentration. Weiterhin spielt der Blutzuckerspiegel des Patienten eine entscheidende Rolle für die FDG-Aufnahme. Bei Patienten mit erhöhten Blutglukosespiegeln (Diabetes) verringert sich die FDG-Aufnahme deutlich [47]. Stahl und Mitarbeiter konnten weiterhin zeigen, dass die Höhe der FDG-Konzentration innerhalb des Tumors in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Messung zur Injektion steht. So ergaben die SUV-Werte 40 min p.i. (post injectionem) einen Mittelwert von 8.2 ± 2.0 im Vergleich zu 12.0 ± 4.0 90 min p.i. [41]. Aus diesem Grund müssen PET-Untersuchungen zum Therapiemonitoring in einem fest vorgeschriebenen Zeitfenster ablaufen, um eine vergleichende Analyse zu erlauben.

Das Therapiemonitoring mit der PET kann somit nur unter Einhaltung der oben beschriebenen Kriterien erfolgreich durchgeführt werden.

Kapitel 2

2. Material und Methoden

Die prospektive, multizentrische Studie „Die Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18 Fluordeoxyglucose zur frühzeitigen Beurteilung des Ansprechens auf neoadjuvante Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom“ wurde mit der Unterstützung der Deutschen Krebshilfe durchgeführt. In die Studie wurden 104 Patienten der Frauenklinik des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, des Klinikums München rechts der Isar, und des Klinikums München Großhadern aufgenommen, die in der Zeit von November 1996 bis März 2002 auf Grund eines lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit einer neoadjuvanten Chemotherapie im Rahmen des Münchner Studienprotokolls (ET/CMF) behandelt wurden.

Das Studienprotokoll wurde von den Ethik-Kommissionen der teilnehmenden Universitäten München und Hamburg genehmigt.

2.1 Studienprotokoll ET/CMF

Die Auswahlkriterien der Studie waren:

1. 18 Jahre < Alter < 65 Jahre
2. Histologisch gesichertes Mammakarzinom (Hochgeschwindigkeitsstanze oder True-cut-biopsie)
3. Primärtumor klinisch apparativ > 3,0 cm, klinisch positive Lymphknoten oder Vorliegen eines inflammatorischen Mammakarzinoms
4. Keine systemische Metastasierung in Röntgen-Thorax, Oberbauchsonographie und Skelettszintigraphie
5. Keine HIV-Infektion oder florierende Hepatitis
6. Unauffällige Radionuklidventrikulographie oder Echokardiographie
7. Adäquate Organfunktion, definiert als GOT und Bilirubin $\leq 1,5x$ oberer Grenzwert, Leukozyten $\geq 3G/l$, Neutrophile $\geq 1G/L$, Thrombozyten $\geq 100G/l$, Kreatinin im Serum < 2.0mg/dl

Nicht an der Studie teilnehmen konnten Patientinnen mit bekanntem Diabetes Mellitus, Schwangere oder Stillende, und Patientinnen unter immunsuppressiver Therapie.

Im Rahmen des Münchner Studienprotokolls ET/CMF wurden die Patientinnen nach folgenden Therapieschemata prospektiv randomisiert.

Therapiearm A (n=45):

Epirubicin 120 mg/m ²	3 Zyklen	Tag 1, 15, 29
Paclitaxel 250 mg/m ²	3 Zyklen	Tag 43, 57, 71
G-CSF, Filgrastim		

Postoperativ 3 Zyklen CMF (500/40/600) Tag 1 und 8 alle 3 Wochen.

Therapiearm B (n=59):

Epirubicin 90 mg/m ² / Paclitaxel 175 mg/m ²	4 Zyklen	Tag 1, 22, 43, 64
--	----------	-------------------

Postoperativ 3 Zyklen CMF (500/40/600) Tag 1 und 8 alle 3 Wochen.

2.2 Beurteilung des Therapieansprechens

Das Therapieansprechen wurde präoperativ klinisch und postoperativ histologisch evaluiert.

Vor Beginn und nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie erfolgte bei den Patientinnen sowohl eine klinische, als auch eine Untersuchung mit wenigstens einem bildgebenden Verfahren mit Angaben der TumorgroÙe in mindestens zwei Ebenen. Zu den verwendeten Verfahren gehören die Mammographie, die Mammasonographie und die Magnetresonanztomographie. Anhand dieser Untersuchungen wurde das Therapieansprechen durch Vergleich der initialen TumorgroÙe mit der präoperativen TumorgroÙe wie folgt klassifiziert:

1. **CR** (complete remission): kein vitales Tumorgewebe mehr nachweisbar
2. **PR** (partielle remission): Reduktion der TumorgroÙe um mindestens 50%
3. **NC** (no change): keine signifikante Veränderung der TumorgroÙe
4. **PD** (progressive disease): Volumenzunahme der Läsion um mindestens 25% oder Neubildung weitere Herde

Die Einteilung der Patienten in die Respondergruppen MRD (minimal residual disease) und GRD (gross residual disease) erfolgte postoperativ auf Grundlage der histopathologischen Klassifikation des Tumorgewebes. Diese Einteilung orientiert sich an den Vorgaben von Honkoop et al. [22]. Die Gruppe MRD umfasst Patientinnen mit einer pathologischen CR (pCR, Untergruppe B2) und solche mit klinischer CR, aber pathologisch geringem Resttumorgewebe (pMRD, Untergruppe B1). Zur Gruppe GRD gehörten alle Patienten mit deutlichem Resttumorgewebe. Unter Berücksichtigung der klinischen Response konnte die Gruppe GRD in zwei Untergruppen gegliedert werden. Tumoren der Untergruppe A1 zeigten präoperativ eine cNC/cPD, und die der Untergruppe A2 eine cPR/cCR. Die histopathologische Klassifikation der Tumorregression stellt den Goldstandard für die Evaluation des Therapieansprechens mit der PET dar [34].

2.3 FDG-PET-Untersuchungen

Die FDG-PET Untersuchungen wurden am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf mit einem ECAT EXACT 47 PET Scanner (Siemens) durchgeführt.

Am Klinikum Rechts der Isar wurden die FDG-PET Untersuchungen mit einem ECAT 951/R31 PET Scanner (Siemens), und am Klinikum München Großhadern mit einem ECAT EXACT HR+ PET Scanner (Siemens) durchgeführt.

Die radiochemische Synthese des Tracers Fluor-18 Fluordeoxyglucose erfolgte in Anlehnung an die Methode von Hamacher et al. [15].

Voraussetzungen für die Durchführung der Untersuchung waren eine Nahrungskarenz von mindestens 6 Stunden und ein Blutzucker kleiner 150mg/dl. Die Überschreitung der Blutzuckergrenzen galt als Ausschlusskriterium, da ein zu hoher Blutzuckerspiegel die Traceraufnahme in das Gewebe reduziert, wodurch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mittels SUV-Bestimmung (s.u.) eingeschränkt wird.



Abbildung 2.1: PET Scanner¹

Es wurden ca. 350MBq FDG in den zum Primärtumor kontralateralen Arm intravenös appliziert.

¹ Foto N. Kaltwasser (Unikliniken Halle)

Die Lagerung der Patientin erfolgte in Bauchlage auf einer speziellen Schaumstoffunterlage. Wichtig hierbei war das beide Mammae frei hängend waren und nicht komprimiert wurden.

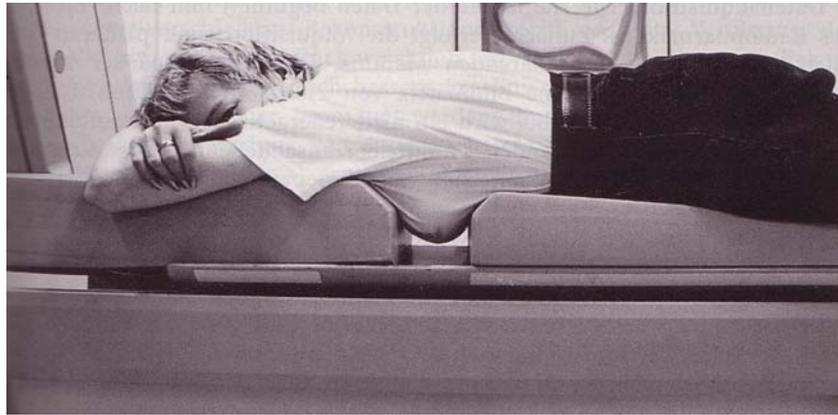


Abbildung 2.2: *Patientenlagerung bei der PET-Untersuchung [40]*

Die Lagerung der Patientin musste bei der ersten Untersuchung exakt dokumentiert werden. So war beispielsweise auch die Lage des Kopfes und der anderen Extremitäten zu dokumentieren, um diese bei den folgenden Untersuchungen wiederholen zu können.

Die Aufnahmen wurden nach dem folgenden standardisierten Verfahren durchgeführt:

1. Bettposition (Mamma) Emissionsmessung (Untersuchungsbeginn 40 Minuten (± 2) p.i.), Transmissionsmessung
2. Bettposition (Axilla) Emissionsmessung (Untersuchungsbeginn 60 Minuten (± 2) p.i.), Transmissionsmessung

Die Dauer der Emissionsmessung richtet sich nach der applizierten Aktivität und der Sensitivität des verwendeten PET-Scanners, umfasste aber mindestens einen Zeitraum von 15 Minuten.

Die Transmissionsmessungen pro Bettposition betragen mindestens 10 Minuten.

Als Rekonstruktionsverfahren wurde entweder die gefilterte Rückprojektion (z.B. Hanning cutoff 0,6) oder die iterative Rekonstruktion angewendet. Die

Verlaufsuntersuchungen wurden mit den identischen Rekonstruktionsverfahren durchgeführt.

Die PET-Untersuchungen wurden, wie in Abbildung 2.3 graphisch veranschaulicht, zu genau festgelegten Zeitpunkten im Verlauf der beiden Therapieschemata durchgeführt. Hierbei diente die erste Untersuchung der Bestimmung eines Ausgangswertes, der in der Auswertung als 100%-Referenzwert diente. Hierfür war es von Bedeutung, dass vor der ersten Untersuchung möglichst keine invasive Tumordiagnostik durchgeführt wurde, um eine reaktive Beeinflussung des Tumorstoffwechsels durch lokale Entzündungsvorgänge und folglich eine Veränderung des Traceruptakes zu verhindern.

Die zweite bzw. dritte PET-Untersuchung wurde nach Beendigung des ersten bzw. zweiten Zyklus der Chemotherapien durchgeführt. Der Zeitpunkt der dritten Untersuchung hatte sich in vorhergehenden Studien als vorteilhaft erwiesen. In diesen Studien hatte sich gezeigt, dass bei einigen Patientinnen, die auf Chemotherapie ansprachen, ein Anstieg der Traceraufnahme in den Tumor nach dem ersten Zyklus auftrat, ein Abfall der Glukose jedoch erst nach dem zweiten Zyklus [8].

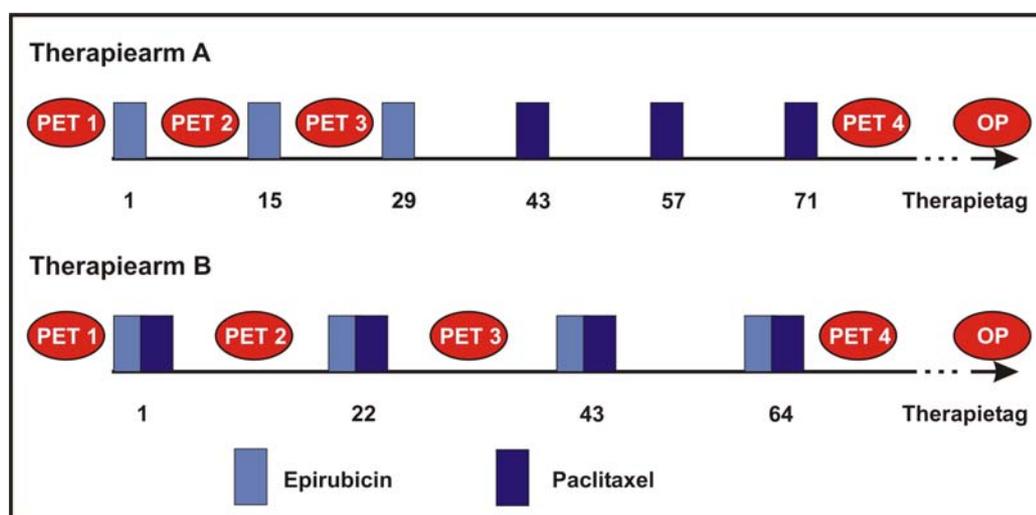


Abbildung 2.3: zeitliche Abfolge der PET-Untersuchungen

Die aus den Untersuchungen gewonnenen Messwerte wurden dokumentiert und zu dem in der PET 1 erlangten Ausgangswert in Relation gesetzt, um so patienten- und gruppenspezifische Verlaufskurven zu ermitteln. Die Untersu-

chungen sollten klären, ob schon zu einem frühen Zeitpunkt der Therapie deren Erfolg durch Veränderung der Messwerte vorhersehbar ist.

Patientinnen, bei denen die PET-Untersuchung nicht innerhalb des geplanten Zeitfenster stattfanden, wurden bei der statistischen Auswertung des Untersuchungsintervalls nicht berücksichtigt.

Die 4. PET-Untersuchung erfolgte bei allen Patientinnen nach Beendigung der Chemotherapie. Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden mit den postoperativ erlangten histologischen Befunden verglichen. Diese Untersuchung sollte in vergleichender Analyse mit den Ergebnissen aus parallel durchgeführten Mammographie-, Mammasonographie- und Kernspintomographieuntersuchungen klären, ob die PET in der Prädiktion einer pCR überlegen ist.

2.4 Auswertung der PET-Untersuchung

Zur Quantifizierbarkeit der PET- Ergebnisse in der Tumoruntersuchung wird die „region of interest“-Technik (ROI) angewendet. Bei dieser Technik wird am Bildschirm des PET-Rechners der zu untersuchende Bereich, hier z.B. der Mammatumor, als „region“ markiert und deren Aktivitätskonzentration ermittelt. Bei Tumoren mit großem Durchmesser oder im Falle von inhomogener Traceranreicherung im Zielgebiet, wurde die ROI im Bereich der stärksten Traceranreicherung platziert. Zur Positionierung wurde eine zirkuläre Standard-ROI mit einem Durchmesser von 1,0 bis 1,5cm verwendet. Die Platzierung erfolgte sowohl in der axialen Schicht mit der jeweils höchsten Aktivitätenkonzentration über dem zu untersuchenden Tumor, als auch in den beiden benachbarten Schichten (cranial und caudal). Diese Modifizierung der ROI-Technik diente dem Erlangen von präziseren Messwerten, da räumliche Unterschiede innerhalb des Tumorgewebes berücksichtigt werden konnten.

Zur Quantifizierung der FDG-Aufnahme erfolgte die Berechnung von „standard uptake values“ (SUV). Dieser Parameter bezieht die gemessenen Aktivitätswerte im Gewebe auf die injizierte Aktivitätsmenge und auf das Körpergewicht des Patienten.

$$SUV = \frac{\text{Aktivitätskonzentration im Gewebe [Bq/g]} \times \text{Körpergewicht [g]}}{\text{Injizierte Aktivität [Bq]}}$$

Diese Beziehung dient dem Ausgleich prozeduraler und intraindividuelle Verfahrensdifferenzen, und ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse.

Entscheidenden Einfluss auf den SUV-Wert hat der aktuelle Blutzuckerspiegel, da er durch Verschiebung des Verhältnisses zwischen Glukose und FDG den Traceruptake verändert [3].

Daher kann als Korrekturwert ein glukosenormierter SUV-Wert herangezogen werden, der wie folgt definiert ist:

$$SUV_{glukosenormiert} = SUV \times \text{Glukosekonzentration im Plasma}/100$$

Es folgte die Bestimmung der SUV-Werte aus den Mittelwerten der Aktivitätskonzentration der drei ROI's. Dabei wurde zum einen der SUVmax -Wert für die maximale, zum anderen der SUVmean-Wert für die mittlere Aktivitätskonzentration innerhalb der ROI bestimmt. Aus diesen Ergebnissen erfolgte die Berechnung der glukosenormierten SUV-Werte SUV gluc Max und SUV gluc Mean.

Bei der Auswertung der PET-Untersuchungen wurden SUV-Werte kleiner gleich eins als Normalgewebe bzw. komplette Remission und solche größer eins als aktives Tumorgewebe eingestuft. Diese Grenze hat sich in vorhergehenden Studien bewährt, da ein SUV-Wert von eins der Untergrundaktivität des Brustdrüsengewebes, also Normalgewebes entspricht [8].

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie der Universitätskliniken Hamburg-Eppendorf.

Mit Hilfe des Wilcoxon-Testes als nicht-parametrischer Test zum Vergleich zweier Stichproben quantitativer Merkmale, wurde eine vergleichende Auswertung der Verläufe der SUV-Werte zwischen den oben beschriebenen Respondergruppen durchgeführt. Dabei wurde ein p-Wert < 0,05 als eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppen bewertet.

Zur Bestimmung eines optimalen Cut-off-Wertes für die Vorhersage des Therapieansprechens und zur Vorhersage einer pathologisch kompletten Remission wurden eine Schwellenwert- und eine ROC (Receiver Operating Characteristics) - Analyse mit Berechnung der jeweiligen Sensitivitäten und Spezifitäten durchgeführt

Die Untersuchung der Wertigkeit der FDG-PET zur Prädiktion einer pathologisch kompletten Remission im Vergleich zu renommierten radiologischen Verfahren wie Mammographie, Mammasonographie und Kernspintomographie erfolgte durch die Berechnung der jeweiligen Sensitivitäten, Spezifitäten, und den positiven sowie negativen prädiktiven Werten. Die Bestimmung eines optimalen Cut-off-Wertes für die Prädiktion einer pathologisch kompletten Remission mit der PET erfolgte durch ROC-Analyse.

Kapitel 3

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden in einem Zeitraum von 1996-2002 173 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom im Rahmen des Münchner Studienprotokolls (ET/CMF) in den an der PET- Studie teilnehmenden Universitätskliniken,

- Klinikum München Großhadern (MGH),
- Klinikum München rechts der Isar (MRI),
- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), behandelt.



Klinik	Patienten	PET	ohne PET
UKE	31	22	9
MRI	51	42	9
MGH	91	40	51

Abbildung 3.1: Patientenverteilung der ET/CMF-Studie

In Abbildung 3.1 ist die Verteilung der Patientinnen auf die teilnehmenden Zentren dargestellt. Aus diesem Patientenkollektiv konnten nur 104 Patientinnen in die Studie „PET zum Therapiemonitoring bei neoadjuvanter Chemotherapie“ eingeschleust werden, wohingegen 69 Patientinnen nicht an der Studie teilnahmen, da einige von ihnen die Teilnahme an der Studie ablehnten.

3.1.1 Patientenkollektiv ET/CMF Protokoll

In der Tabelle 3.1 werden die Charakteristika sowohl der Patienten, die an der PET-Studie teilgenommen haben, als auch derjenigen beschrieben, die nicht am Therapiemonitoring teilgenommen haben.

Tabelle 3.1: Beschreibung Patientenkollektiv ET/CMF-Studie

Merkmal	PET-Studie (n=104)		ohne PET-Studie (n=69)	
	Insgesamt	%	Insgesamt	%
Alter (Median +/- SD)	50 +/- 8,42		49 +/- 9,09	
Menopausenstatus				
prämenopausal	49	47,1	40	57,9
postmenopausal	55	52,8	29	42,1
T-Stadium				
T1	0	0	0	0
T2	41	39,4	42	60,8
T3	44	42,3	19	27,5
T4/T4d	16	15,3	7	10,1
unbekannt	3	2,8	1	1,4
N-Stadium				
N0	24	23	18	26
N1	59	56,7	37	53,6
N2	11	10,5	9	13
unbekannt	10	9,6	4	5,7

Östrogenrezeptorstatus				
Positiv	65	62,5	32	46,3
Negativ	33	31,7	18	26
unbekannt	6	5,7	19	27,5
Progesteronrezeptorstatus				
Positiv	54	51,9	31	44,9
Negativ	42	40,3	19	27,5
unbekannt	8	7,6	18	26
Histologie				
Duktal	92	88,4	60	86,9
Lobulär	12	11,5	9	13
Grading				
G1	2	1,9	2	2,8
G2	41	39,4	23	33,3
G3	47	45,1	32	46,3
unbekannt	14	13,4	12	17,3

Bei beiden Gruppen erfolgte nach Aufnahme in das ET/CMF-Protokoll eine randomisierte Aufteilung auf die beiden Arme der Chemotherapie.

Die Aufteilung wird schematisch in Abbildung 3.2 dargestellt. 43% der Patientinnen beider Gruppen wurden in den Therapiearm A eingeschleust und 57% in den Therapiearm B.

Das Ansprechen auf die Chemotherapie wurde präoperativ bei beiden Gruppen beurteilt. In der Gruppe, die an der PET-Studie teilnahm, zeigten 12 (11,5%) Patientinnen eine cCR, 49 (47,1%) eine cPR, 40 (38,4%) ein cNC, und 3 (2,8%) eine cPD. Die Ergebnisse der präoperativen Beurteilung des Therapieansprechens der Patientinnen „ohne PET“ werden in Abbildung 3.3 dargestellt. Postoperativ zeigten sich bei 7 (10,1%) Patientinnen dieser Gruppe eine MRD und bei 62 (89,9%) eine GRD. Von den 104 Patientinnen der PET-Studie wurden 15 in die Gruppe MRD eingeordnet (14,42%) und 89 (85,57%) Probandinnen zeigten nach Beendigung der Therapie eine GRD.

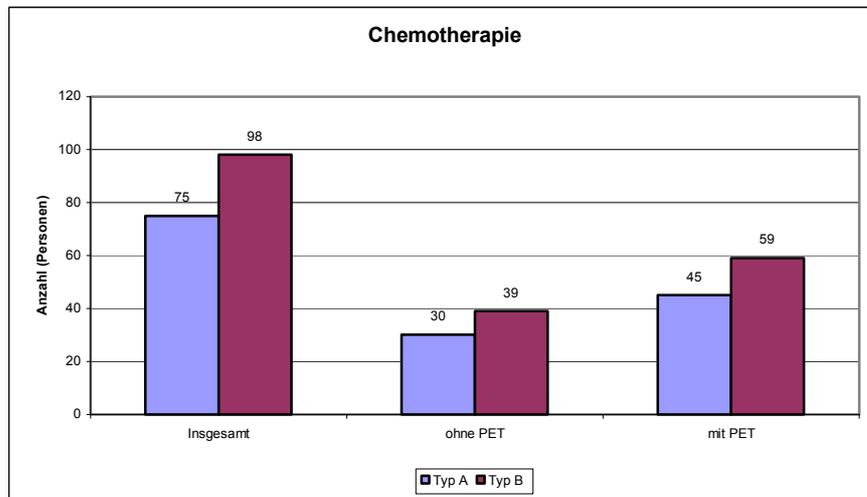


Abbildung 3.2: Aufteilung der Patientengruppen (Insgesamt n=173, ohne PET n=69, mit PET n=104) auf die 2 Arme der Chemotherapie (Typ A=3 Zyklen Epirubicin 120 mg/m² und 3 Zyklen Paclitaxel 250 mg/m², Typ B= 4Zyklen Epirubicin 90 mg/m² /Paclitaxel 175 mg/m²)

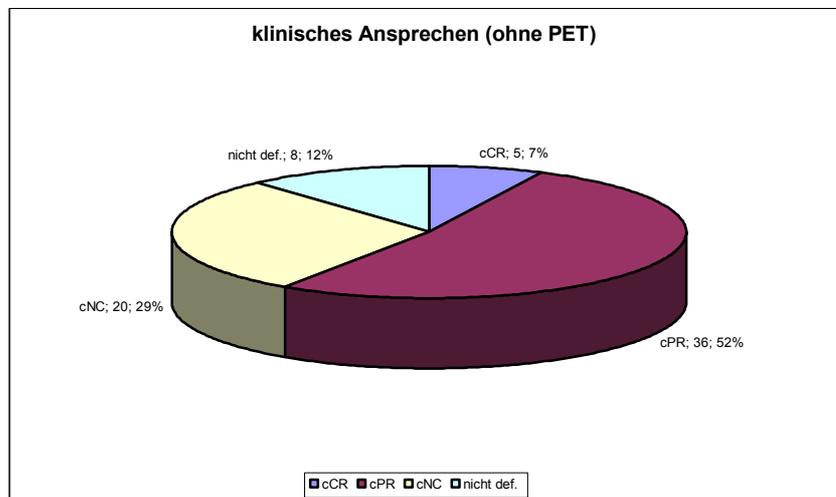


Abbildung 3.3: Aufteilung des klinischen Ansprechens des Patientenkollektives ohne PET-Untersuchung.(cCR= klinisch komplette Remission, cPR= klinisch partielle Remission, cNC= klinisch no Change, nicht def.= nicht definiert)

3.1.2 Patientenkollektiv PET-Studie

Insgesamt wurden in einem Zeitraum von 1996-2002 104 Patientinnen des ET/CMF Protokolls in die Studie zum Therapiemonitoring mit PET aufgenommen. In Tabelle 3.2 ist die Verteilung der Patientinnen auf die teilnehmenden Zentren dargestellt.

Tabelle 3.2: Aufteilung der an der PET-Studie teilnehmenden Patienten auf die Studienzentren. (UKE= Universitätsklinik Eppendorf, MRI= München rechts der Isar, MGH= München Großhadern)

	UKE	MRI	MGH
Patientenanzahl	22	42	40
Prozent	21,1	40,4	38,5

In der Tabelle 3.3 werden die Charakteristika der Patienten die an der PET-Studie teilgenommen haben dargestellt. Hierbei wurde das Patientenkollektiv gemäß der postoperativen Evaluation des Therapieansprechens (siehe Kapitel 3.1.3) nach Respondergruppen (MRD vs. GRD) getrennt dargestellt.

Tabelle 3.3: Darstellung des Patientenkollektiv PET-Studie

Merkmal	MRD (n=15)		GRD (n=89)	
	Insgesamt	%	Insgesamt	%
Alter (Median +/- SD)	44		51	
Menopausenstatus				
prämenopausal	9	60	40	44,9
postmenopausal	6	40	49	55,1

T-Stadium				
T1	0	0	0	0
T2	8	53,3	33	37
T3	6	40	38	42,6
T4/T4d	1	6,6	15	16,8
unbekannt	0		3	3,3
N-Stadium				
N0	1	6,6	23	25,8
N1	11	73,3	48	53,9
N2	2	13,3	9	10,1
unbekannt	1	6,6	9	10,1
Östrogenrezeptorstatus				
Positiv	7	46,6	26	29,2
Negativ	7	46,6	58	65,1
unbekannt	1	6,6	5	5,6
Progesteronrezeptorstatus				
Positiv	8	53,3	34	38,2
Negativ	6	40	48	53,9
unbekannt	1	6,6	7	7,8
Histologie				
Duktal	14	93,3	78	87,6
Lobulär	1	6,6	11	12,3
Grading				
G1	0	0	2	2,2
G2	5	33,3	36	40,4
G3	9	60	38	42,6
unbekannt	1	6,6	13	14,6

Die Zuteilung der Patientinnen in die Therapiearme der Chemotherapie erfolgte randomisiert. In Abbildung 3.4 wird die Aufteilung in die verschiedenen Arme der Chemotherapie schematisch dargestellt. Tabelle 3.6 veranschaulicht die prozentuale gruppenspezifische Aufteilung.

Tabelle 3.4: prozentuale Verteilung der Patienten der PET-Studie auf die beiden Arme der Chemotherapie (Typ A=3 Zyklen Epirubicin 120 mg/m² und 3 Zyklen Paclitaxel 250 mg/m², Typ B= 4 Zyklen Epirubicin 90 mg/m² /Paclitaxel 175 mg/m²).

Chemotherapie	Insgesamt (%)	MRD (%)	GRD (%)
Typ A	43,3	60	40,4
Typ B	56,7	40	59,5
Insgesamt	100	100	100

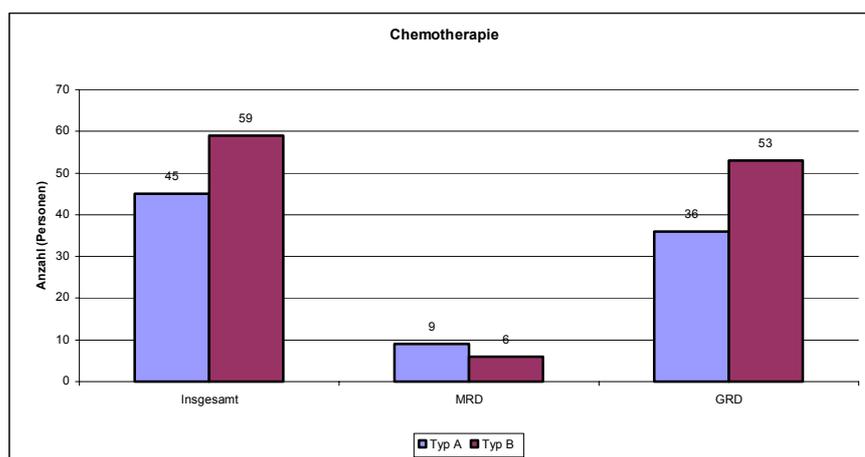


Abbildung 3.4: Darstellung der absoluten Verteilung der Patienten der PET-Studie auf die beiden Arme der Chemotherapie (Typ A=3 Zyklen Epirubicin 120 mg/m² und 3 Zyklen Paclitaxel 250 mg/m², Typ B= 4 Zyklen Epirubicin 90 mg/m² /Paclitaxel 175 mg/m²).

3.1.3 Therapieansprechen

Die Beurteilung des Therapieansprechens nach abgeschlossener Chemotherapie erfolgte prä- und postoperativ, wobei die präoperative Evaluation auf den Ergebnissen der angewendeten bildgebenden Verfahren und der klinischen Untersuchung beruht.

In Abbildung 3.5 werden die Häufigkeiten der prätherapeutisch und präoperativ durchgeführten bildgebenden Untersuchungen dargestellt.

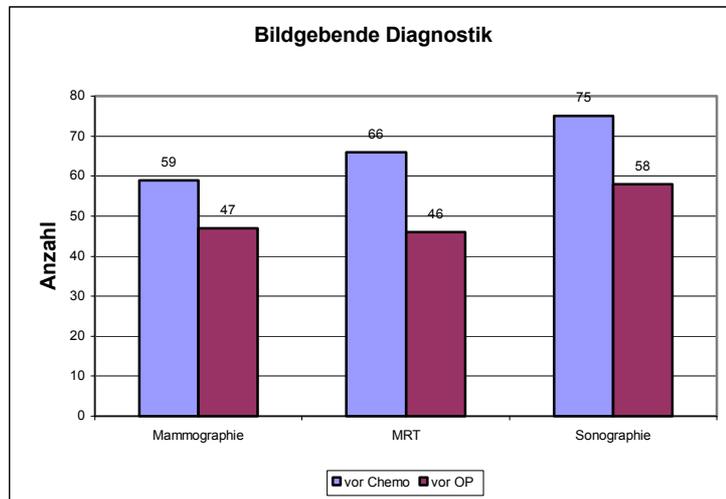


Abbildung 3.5: Darstellung der Anzahl der vor Beginn der Chemotherapie und präoperativ durchgeführten bildgebenden Verfahren

Bei der präoperativ durchgeführten klinischen Beurteilung des Therapieansprechens zeigten, wie in Abbildung 3.6 dargestellt, 12 (11,5%) Patientinnen eine cCR, 49 (47,1%) eine cPR, 40 (38,4%) ein cNC, und 3 (2,8%) eine cPD.

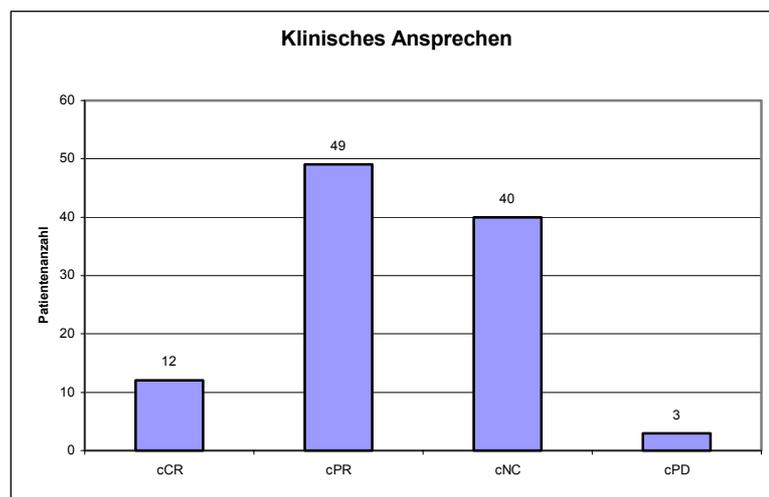


Abbildung 3.6: Darstellung des klinischen Ansprechens der Patienten der PET-Studie (n=104) auf die Chemotherapie (cCR= klinische komplette Remission, cPR= klinisch partielle Remission, cNC= klinische no Change, cPD= klinisch progressiv Disease)

Postoperativ wurde das Patientenkollektiv nach pathologischer Beurteilung des Operationsresektates in die Respondergruppen MRD/GRD aufgeteilt. Von den 104 Patientinnen wurden 15 in die Gruppe MRD eingeordnet (14,42%), 89 (85,57%) Probandinnen zeigten nach Beendigung der Therapie eine GRD. Unter Berücksichtigung der klinischen und histopathologischen Response konnte das Therapieansprechen, wie in Tabelle 3.5 und Abbildung 3.7 statistisch und graphisch dargestellt, evaluiert werden.

Tabelle 3.5: Aufteilung der klinischen und histopathologischen Response der Patienten der PET-Studie

	cNC/cPD	cPR/cCR	Total (%)
GRD (Grp.A)	43 (Grp.A1)	46 (Grp.A2)	89 (86)
MRD (Grp.B)	0	15	15
pMRD(Grp.B1)	0	4	4 (4)
pCR (Grp.B2)	0	11	11 (10)
Total (%)	43 (41)	61 (59)	

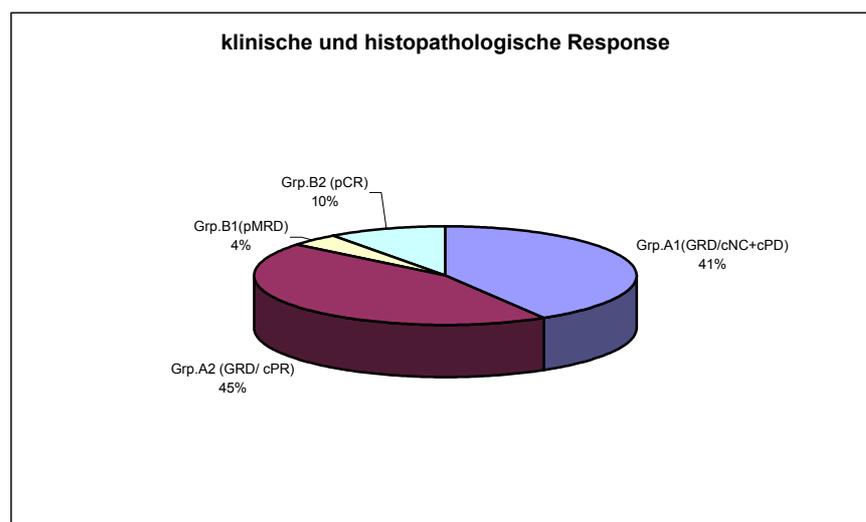


Abbildung 3.7: Darstellung der klinischen und histopathologischen Response der Teilnehmer der PET-Studie (n=104)

3.2 Auswertung PET der Untersuchungen

Insgesamt wurden im Rahmen der Studie 371 PET-Untersuchungen bei den 104 Teilnehmerinnen bewertet. Bei 13 Patientinnen wurden anstelle der vorgegebenen vier PET-Untersuchungen nur zwei, und bei 19 Patientinnen nur drei Untersuchungen durchgeführt. Bei den restlichen 72 Patienten wurden 4 PET Untersuchungen durchgeführt. Wie in Abbildung 3.8 zu sehen ist, lag die höchste Ausfallquote bei der 3. PET Untersuchung, also nach dem 2.Zyklus Chemotherapie. Begründet war der Ausfall zumeist durch temporäre Verschlechterungen im Allgemeinzustand der Patientinnen. Die 1. PET-Untersuchung vor Beginn der Chemotherapie erfolgte bei allen 104 Studienteilnehmerinnen und somit konnten auch die Ergebnisse derjenigen Patientinnen mit reduzierter Untersuchungsanzahl im Verlauf beurteilt werden.

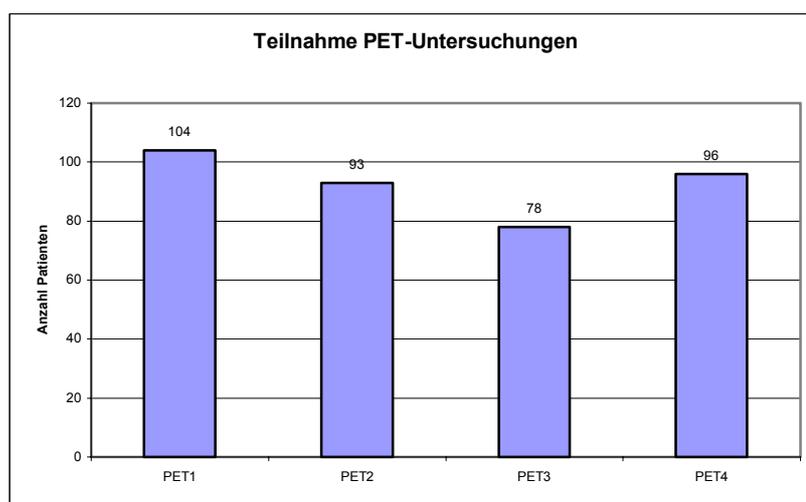


Abbildung 3.8: Anzahl an teilnehmenden Patienten an den 4 PET-Untersuchungen

Gemäß den Richtlinien des Studienprotokolls und wie in Kapitel 2 dargestellt, sollten die PET-Untersuchungen zu genau festgelegten Zeitpunkten im Rahmen der Therapie erfolgen.

Tabelle 3.6: Zeitlicher Abstand (Tage) zwischen den 1.-3. PET-Untersuchungen und den 1-3. Zyklen der Chemotherapie bzw. zwischen der 4.PET Untersuchung und der Operation

	PET1 vor 1.Zyklus	PET2 vor 2.Zyklus	PET3 vor 3.Zyklus	PET4 vor OP
Mittelwert	7,85	3,72	3,82	12,97
Median	7	2	1	8
SD	5,85	4,23	5,61	12,09
Range	0-28	0-16	0-28	0-66

Untersuchungen, die nicht innerhalb des vorgeschriebenen Zeitintervalls stattfanden, wurden bei der späteren Auswertung nicht berücksichtigt. In Tabelle 3.6 sind die genauen zeitlichen Abstände der PET-Untersuchungen zu den Zyklen der Chemotherapie und zu Operation dargestellt.

Therapiemonitoring

Um eine Aussage über die Veränderungen des FDG-Uptakes während der Therapie machen zu können, wurden die SUV-Werte der 2. und 3. PET-Untersuchungen mit den Ergebnissen der 1. PET-Untersuchungen (Baseline-Untersuchung, 100% Referenzwert) verglichen und deren relativen Veränderungen dokumentiert. Schon nach dem 1.Zyklus der Chemotherapie konnte ein deutlicher Unterschied im Verlauf der SUV-Werte zwischen den Tumoren der Gruppe GRD/MRD verzeichnet werden. Da der SUVmax-Wert, wie in der Tabelle 3.10 dargestellt, die höchsten Signifikanzen bezüglich der Unterscheidung der Therapieresponse zeigte, wird im folgenden nur auf die Verläufe der SUVmax-Werte eingegangen. In den Tabellen 3.7-3.8. werden die relativen Veränderungen zur 1. PET-Untersuchung (Baseline-Untersuchung) am Beispiel von SUVmax beschrieben.

Tabelle 3.7: relative Veränderung der SUVmax Werte bei PET2 in Bezug auf PET 1 (n=84)

Gruppe	Anzahl	Mittelwert (%)	Median (%)	SD (%)
A (GRD)	70	72,34	68,74	25,97
B (MRD)	14	47,99	46,60	18,29
A1 (pNC/pPD)	34	71,43	69,41	25,77
A2 (pPR)	36	73,20	68,58	26,48
B1 (pMRD)	4	39,85	39,37	16,5
B2 (pCR)	10	51,25	46,60	18,78

Tabelle 3.8: relative Veränderung der SUVmax Werte bei PET3 in Bezug auf PET1 (n=65)

Gruppe	Anzahl	Mittelwert (%)	Median (%)	SD (%)
A (GRD)	54	58,50	57,82	21,41
B (MRD)	11	37,96	37,03	20,63
A1 (pNC/pPD)	25	54,18	54,36	29,96
A2 (pPR)	29	62,23	59,79	22,26
B1 (pMRD)	3	29,87	23,95	21,13
B2 (pCR)	8	40,99	40,63	21,02

Die Abbildungen 3.9 bis 3.12 stellen den Verlauf der relativen Veränderungen der SUVmax-Werte (Mittelwerte) während der neoadjuvanten Chemotherapie für die Gruppen GRD/MRD und deren Untergruppen dar. Schon zum Zeitpunkt der 2.PET unterschieden sich die beiden Respondergruppen deutlich in Veränderungen der FDG-Aufnahme. So zeigten Patienten der Gruppe MRD eine deutliche Reduktion der SUV-Werte auf 48% in Relation zur Baseline, wohingegen Patienten der Gruppe GRD nur einen Abfall des FDG-Uptakes auf 72%

im Mittelwert verzeichnen konnten. Dies stellt einen Unterschied von 24 % zwischen den beiden Gruppen dar. Dieser Trend setzte sich auch bei der 3. PET-Untersuchung fort. Hier zeigte sich bei Patienten der Gruppe GRD eine Reduktion des SUVmax-Wertes auf 58% zur Baseline im Vergleich zu 38% bei Patienten der Gruppe MRD (Differenz 20%). Bei Beobachtung der Werte der Untergruppen zeigte sich, dass Patienten der Gruppe A1(cNC/cPD) sowie der Gruppe B1 (pMRD) eine stärkere Reduktion der SUV-Werte aufwiesen, als die Untergruppen mit besseren Ansprechen auf die Therapie A2 (pPR) und B2(pCR). Aus diesem Grunde war es nicht möglich die Untergruppen anhand Veränderungen im PET-Signal voneinander zu unterscheiden.

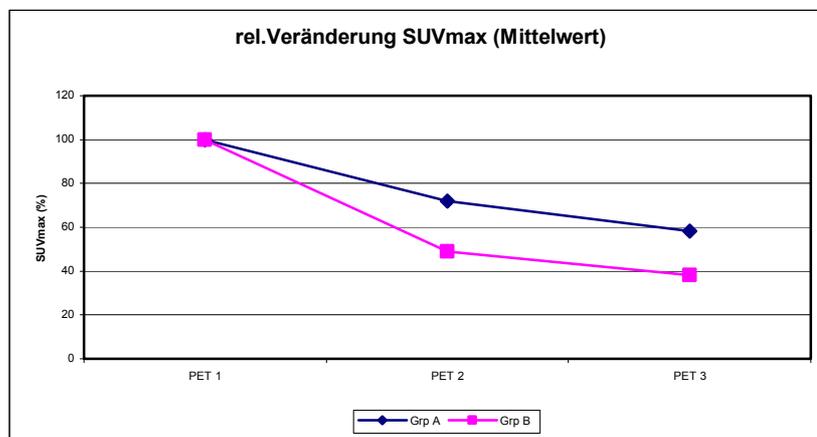


Abbildung 3.9: rel. Veränderungen der SUVmax-Werte (Mittelwert) der Respondergruppen von PET 1 zu PET 3 (Grp.A=GRD, Grp.B=MRD)

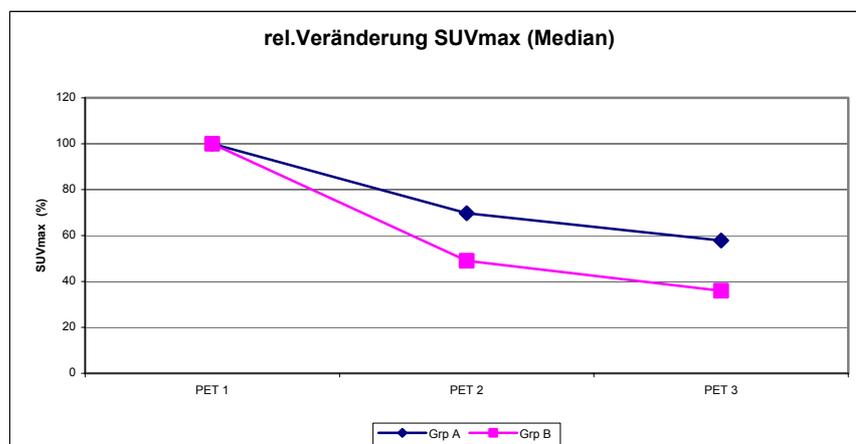


Abbildung 3.10: rel. Veränderungen der SUVmax-Werte (Median) der Respondergruppen von PET 1 zu PET 3 (Grp.A=GRD, Grp.B=MRD)

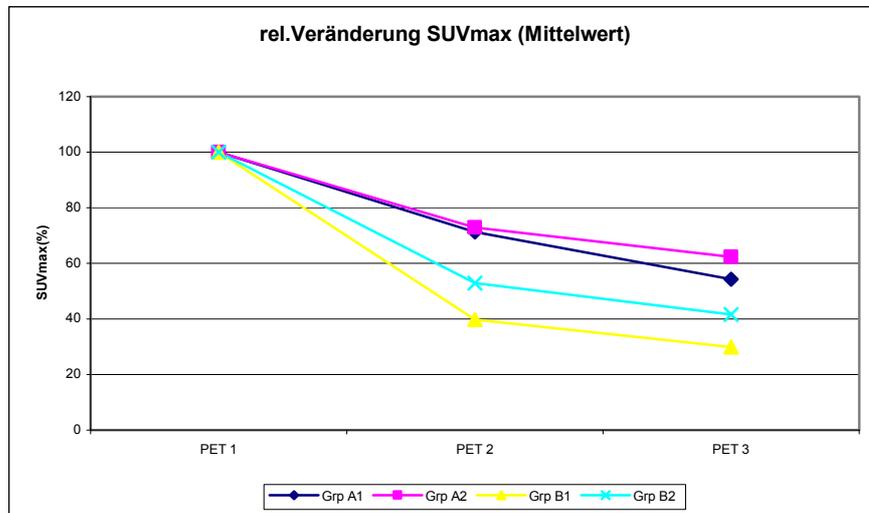


Abbildung 3.11: rel. Veränderungen der SUVmax-Werte (Mittelwert) der Respondergruppen von PET 1 zu PET 3 (Grp.A1=GRD(cNC/cPD), Grp.A2=GRD (cPR/cCR), Grp.B1=MRD (pMRD), Grp B2=MRD (PCR))

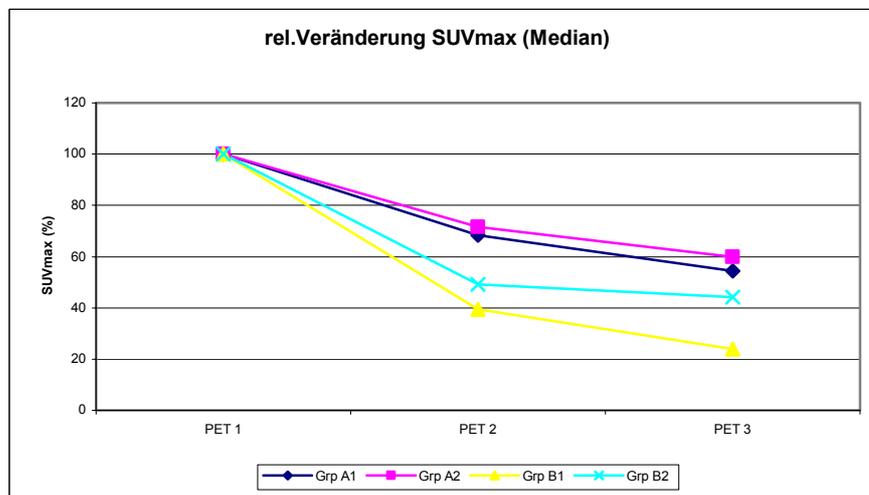


Abbildung 3.12: rel. Veränderungen der SUVmax-Werte (Median) der Respondergruppen von PET 1 zu PET 3 (Grp.A1=GRD(cNC/cPD), Grp.A2=GRD (cPR/cCR), Grp.B1=MRD (pMRD), Grp B2=MRD (PCR))

Um die oben beschriebenen Ergebnisse zu sichern, wurden die SUV-Werte der 1. PET-Untersuchung der Gruppen GRD/MRD miteinander verglichen, um zu

überprüfen, ob die Respondergruppen schon vor Beginn der Chemotherapie signifikante Differenzen im Traceruptake aufwiesen.

Mit Hilfe des Wilcoxon-Testes konnte gezeigt werden, dass vor Therapiebeginn keine signifikante Differenz für die FDG-Aufnahme zwischen den Gruppen vorlag. Somit zeigte das Patientenkollektiv hinsichtlich der Traceraufnahme prätherapeutisch Homogenität.

Abbildung 3.13 zeigt hier eine Boxplotdarstellung des Vergleichs der SUVmax - Werte vor Therapiebeginn.

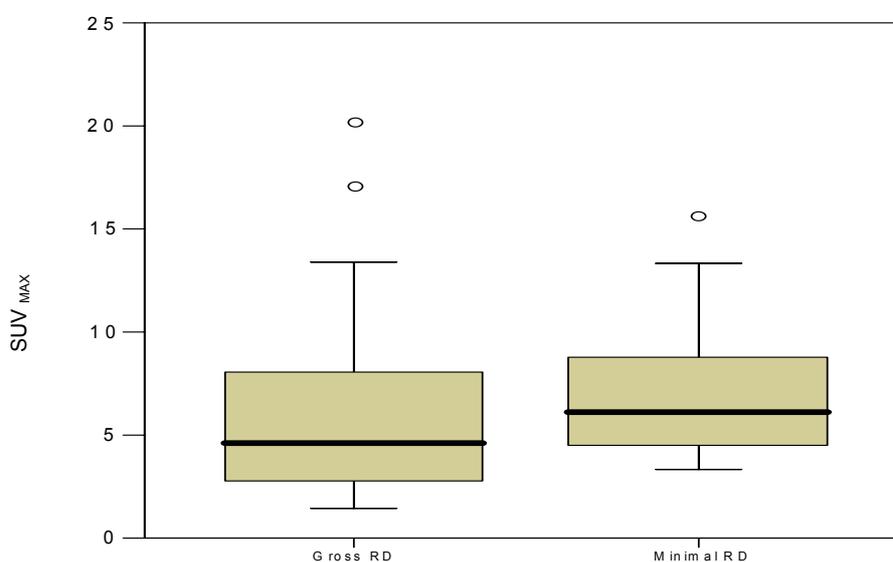


Abbildung 3.13: Vergleich der SUVmax-Werte der Respondergruppen (GRD vs. MRD) vor Therapiebeginn bei PET1

In Tabelle 3.9 werden die Ergebnisse des Wilcoxon-Test zum prätherapeutischen Vergleich der Respondergruppen für SUVmax, SUVmean und für die glukosenormierten Werte dargestellt, wobei ein p-Wert < 0,05 eine signifikante Differenz bedeuten.

Tabelle 3.9: Ergebnisse des Wilcoxon-Testes zum prätherapeutischen Vergleich der SUV-Werte bei PET1 zwischen den Respondergruppen (GRD vs. MRD).

Messwert PET1	p-Wert
SUVmax	0,087
SUVmean	0,317
glucSUVmax	0,092
glucSUVmean	0,281

Die in Tabelle 3.9 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass vor der Therapie (Zeitpunkt 1.PET) noch keine Aussage über das prospektive Therapieansprechen möglich war, da sich keine signifikanten Differenzen für die SUV-Werte zwischen den Respondergruppen darstellen ließen.

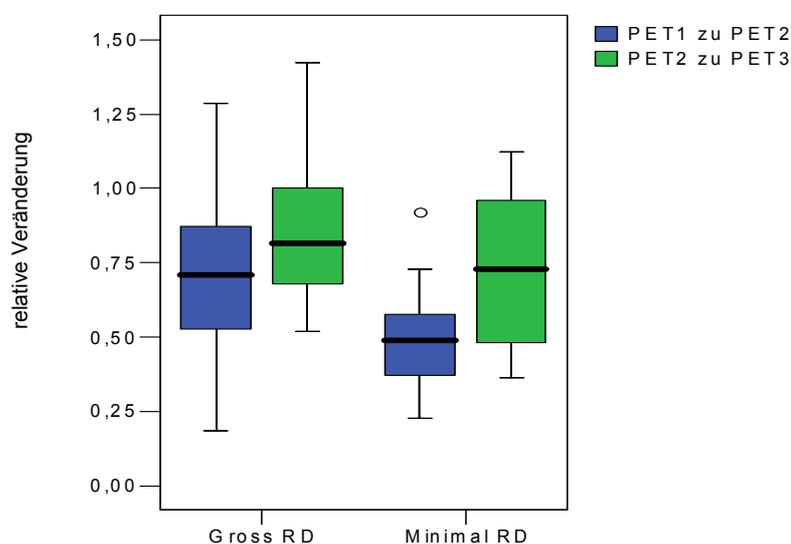


Abbildung 3.14: relative Veränderungen der SUVmax-Werte innerhalb der Respondergruppen GRD und MRD (Blau= Veränderung PET1 zu PET2, grün= Veränderung PET2 zu PET3)

In der darauf folgenden Untersuchung wurden die relativen Veränderungen der SUV Werte zwischen den konsekutiven PET-Messungen statistisch untersucht.

Hier wurde der Wilcoxon-Test mit der Fragestellung benutzt, ob die oben dargestellten Unterschiede der relativen Veränderungen der Messwerte von PET-1 (Ausgangswert) zu PET-2, PET-2 zu PET-3, und von PET1 zu PET3 statistisch signifikante Differenzen zwischen den Gruppen MRD/GRD aufwiesen.

Abbildungen 3.14 und 3.15 zeigen mit Hilfe einer Boxplotdarstellung die relativen Veränderungen der SUVmax- und SUVmean-Werte zwischen den konsekutiven Messungen für beide Respondergruppen.

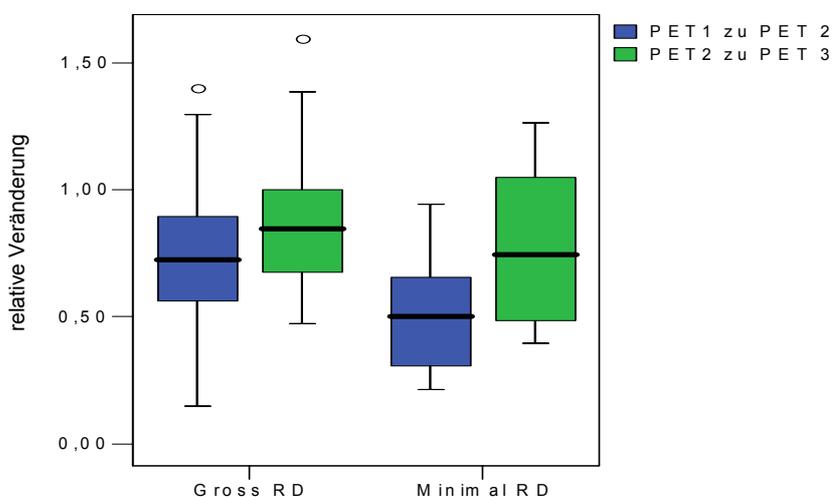


Abbildung 3.15: relative Veränderungen der SUVmean-Werte innerhalb der Respondergruppen GRD und MRD (Blau= Veränderung PET1 zu PET2, grün= Veränderung PET2 zu PET3)

In Tabelle 3.10 werden die Ergebnisse der Berechnungen des Wilcoxon-Tests dargestellt. Ein p-Wert $<0,05$ stellt einen signifikanten Unterschied der relativen SUV-Veränderungen zwischen den Respondergruppen dar.

An Hand der hier dargestellten Ergebnisse wird deutlich, dass eine Unterscheidung der Respondergruppen und folglich eine Prädiktion der Tumorresponse auf die Chemotherapie am sichersten nach Beendigung des 1. Zyklus der Chemotherapie, also durch die Veränderungen der SUV-Werte von PET1 zu PET2 möglich ist. SUVmax zeigte bei allen 3 Untersuchungen die höchste Signifikanz in der Unterscheidung der Therapieresponse. Deshalb wurde bei der folgenden Schwellenwertanalyse nur auf die SUVmax-Werte vergleichend mit denen von SUVmean eingegangen.

Tabelle 3.10: Ergebnisse Wilcoxon Test zur Berechnung der signifikanten Unterschiede der relativen SUV-Veränderungen zwischen den Respondergruppen

	PET1-PET2	PET2-PET3	PET1-PET3
SUVmax	p =0,001	p =0,255	p =0,015
SUVmean	p =0,005	p =0,419	p =0,041
SUVglucmax	p =0,001	p =0,373	p =0,016
SUVglucmean	p =0,001	p =0,516	p =0,053

3.2.1 Schwellenwertanalyse zur Prognose einer minimal Residual Disease

Da bei der Darstellung der relativen Veränderungen von PET1 (vor Chemotherapie) zu PET2 (nach 1. Zyklus Chemotherapie) und von PET1 zu PET3 signifikante Unterschiede im Abfall der SUV-Werte zwischen den Respondergruppen aufgezeigt werden konnten, wurde darauf hin eine Schwellenwertanalyse mit Untersuchung der diagnostischen Güte der prospektiven Cut-off-Werte durchgeführt. Die Schwellenwerte wurden an Hand des relativen Abfalls der SUV-Werte der Patientinnen der Gruppe MRD bestimmt. Der relative Abfall von PET1 zu PET2 bzw. PET1 zu PET3 jeder MRD-Patientin stellt einen Schwellenwert dar. Für jeden Schwellenwert wurde dessen Sensitivität/Spezifität als potentieller Cut-off-Wert unter Angabe des 95% Konfidenzintervall für die Sensitivität mit Obergrenze bzw. Untergrenze berechnet.

Bei der Berechnung der diagnostischen Wertigkeit der Veränderungen der SUVmax Werte PET1 zu PET2 konnten die Verläufe von 14 Patientinnen der Gruppe MRD und von 70 Patientinnen der Gruppe GRD berücksichtigt werden. 1 Patientin der Gruppe MRD und 19 Patientinnen der Gruppe GRD konnten nicht bewertet werden, da die 2. PET-Untersuchung bei 11 Patientinnen überhaupt nicht, und bei 8 Patientinnen nicht im vorgegebenen Zyklusintervall (nach der 1.Chemotherapie) durchgeführt wurden. Bei 1 Patientin fehlte die Dokumentation der SUV-Werte von PET2. Bei der Berechnung der Schwellenwerte

PET1/PET3 konnten nur 11 MRD und 54 GRD Patienten beurteilt werden. Bei 26 Patienten wurde keine PET3 durchgeführt (Abbildung 3.8.). Bei 11 Patienten fand die Untersuchung nicht im vorgegeben Zyklusintervall statt, und bei 2 Patienten fehlte die SUV-Dokumentation von PET3. Die Ergebnisse der Analyse werden für SUVmax in Tabelle 3.11 und 3.12 und für SUVmean in Tabelle 3.13 und 3.14 dargestellt.

Tabelle 3.11: Diagnostische Güte, Veränderung SUVmax PET1/PET2 zur Prädiktion einer MRD

Schwellenwert PET2/PET1	MRD	GRD	Sensitivität	1- Spezifität	95% KI kons UK	95% KI kons OK
<0,1840	0	1	0,00	0,01	0,00	0,00
<0,2278	1	1	0,07	0,01	0,00	0,35
<0,2966	2	1	0,14	0,01	0,02	0,45
<0,3333	3	2	0,21	0,03	0,05	0,54
<0,3691	4	4	0,29	0,06	0,09	0,61
<0,3704	5	4	0,36	0,06	0,13	0,68
<0,3736	6	5	0,43	0,07	0,18	0,73
<0,4418	7	10	0,50	0,14	0,23	0,79
<0,4902	8	14	0,57	0,20	0,30	0,85
<0,4910	9	14	0,64	0,20	0,37	0,91
<0,5000	10	15	0,71	0,21	0,46	0,95
<0,5778	11	21	0,79	0,30	0,55	0,98
<0,6000	12	23	0,86	0,33	0,65	1,00
<0,7273	13	38	0,93	0,54	0,77	1,00
<0,9199	14	55	1,00	0,79	0,84	1,00
Insgesamt	14	70				

Tabelle 3.12: Diagnostische Güte, Veränderung SUVmax PET1/PET3 zur Prädiktion einer MRD

Schwellenwert PET3/PET1	MRD	GRD	Sensitivität	1- Spezifität	95% KI kons UK	95% KI kons OK
<0,1233	1	0	0,09	0,00	0,00	0,45
<0,1351	2	0	0,18	0,00	0,03	0,56
<0,2389	3	1	0,27	0,02	0,06	0,63
<0,2395	4	1	0,36	0,02	0,10	0,71
<0,2762	5	4	0,45	0,07	0,16	0,77
<0,3704	6	8	0,55	0,15	0,23	0,84
<0,4424	7	13	0,64	0,24	0,29	0,91
<0,4706	8	20	0,73	0,37	0,36	0,94
<0,5278	9	23	0,82	0,43	0,46	0,98
<0,5333	10	25	0,91	0,46	0,56	1,00
<0,8182	11	47	1,00	0,87	0,69	1,00
Insgesamt	11	54				

Aus den in den Tabellen aufgeführten Ergebnissen lassen sich nun die potentiellen Cut-Off Punkte zur frühzeitigen Prädiktion des Therapieansprechens ableiten. Für den Messwert SUVmax bei PET1/PET2 ergab sich bei einem Schwellenwert von unter 60% eine Sensitivität von 86% bei einer Spezifität von 67%. Das heißt am Beispiel von SUVmax, das bei SUV Werten kleiner 60% zum Ausgangswert PET-1 (Abfall > 40%) ein Therapieabbruch empfohlen wäre. In diesem Falle wären in dieser Studie 2 spätere MRD-Patientinnen nicht mehr behandelt worden und 23 spätere GRD Patientinnen hätten die Therapie fortgeführt. Für SUVmean wurde der Cut-Off-Wert bei einem Schwellenwert von unter 65,63% zum Ausgangswert festgelegt. An diesem Punkt konnte eine MRD mit einer Sensitivität von 86% bei einer Spezifität von 57% vorhergesagt werden. Bei der Untersuchung PET1/PET3 lag der optimale Schwellenwert für SUVmax bei unter 52,78% zum Ausgangswert mit einer Sensitivität von 82%

bei einer Spezifität von 57% und bei SUVmean bei unter 50% zum Ausgangswert bei einer Sensitivität von 73% und einer Spezifität von 67%.

Tabelle 3.13: Diagnostische Güte, Veränderung SUVmean PET1/PET2 zur Prädiktion einer MRD

Schwellenwert PET2/PET1	MRD	GRD	Sensitivität	1- Spezifität	95% KI kons UK	95% KI kons OK
<0,1500	0	1	0,00	0,01	0,00	0,03
<0,2112	1	1	0,07	0,01	0,01	0,26
<0,2758	2	1	0,14	0,01	0,04	0,37
<0,2965	3	3	0,21	0,04	0,09	0,46
<0,3056	4	3	0,29	0,04	0,12	0,55
<0,3500	5	5	0,36	0,07	0,15	0,58
<0,3764	6	7	0,43	0,10	0,20	0,66
<0,4570	7	10	0,50	0,14	0,26	0,73
<0,5000	8	14	0,57	0,20	0,32	0,79
<0,5745	9	21	0,64	0,30	0,36	0,85
<0,6176	10	28	0,71	0,40	0,44	0,91
<0,6555	11	30	0,79	0,43	0,51	0,95
<0,6563	12	30	0,86	0,43	0,59	1,00
<0,7308	13	37	0,93	0,53	0,64	1,00
<0,9427	14	58	1,00	0,83	0,71	1,00
Insgesamt	14	70				

Tabelle 3.14: Diagnostische Güte, Veränderung SUVmean PET1/PET3 zur Prädiktion einer MRD

Schwellenwert PET3/PET1	MRD	GRD	Sensitivität	1- Spezifität	95% KI kons UK	95% KI kons OK
<0,1069	1	0	0,09	0,00	0,01	0,34
<0,1253	2	0	0,18	0,00	0,05	0,44
<0,2555	3	3	0,27	0,06	0,09	0,52
<0,2614	4	5	0,36	0,09	0,15	0,62
<0,2793	5	5	0,45	0,09	0,23	0,70
<0,3500	6	9	0,55	0,17	0,28	0,79
<0,3726	7	9	0,64	0,17	0,35	0,86
<0,5000	8	18	0,73	0,33	0,41	0,93
<0,5714	9	30	0,82	0,56	0,48	0,99
<0,6875	10	36	0,91	0,67	0,59	1,00
<0,9231	11	49	1,00	0,91	0,71	1,00
Insgesamt	11	54				

Die Ergebnisse der Schwellenwertanalysen für SUVmax; SUVmean wurden graphisch durch ROC-Analysen in den Abbildungen 3.16 und 3.17 dargestellt.

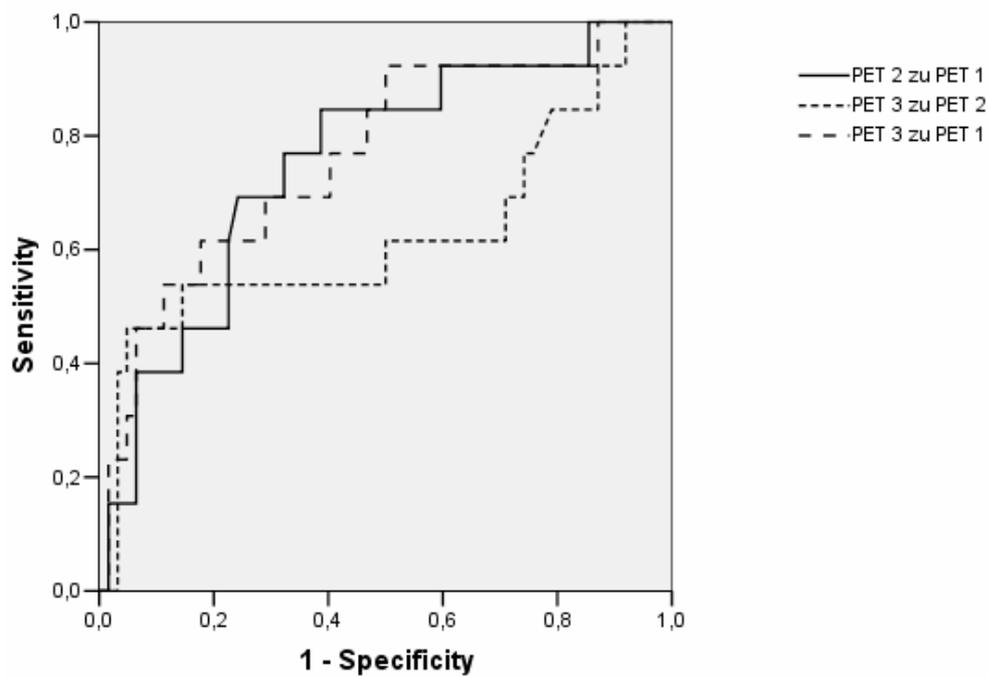


Abbildung 3.16: ROC-Analyse für SUVmax zur frühzeitigen Prädiktion einer MRD mit PET

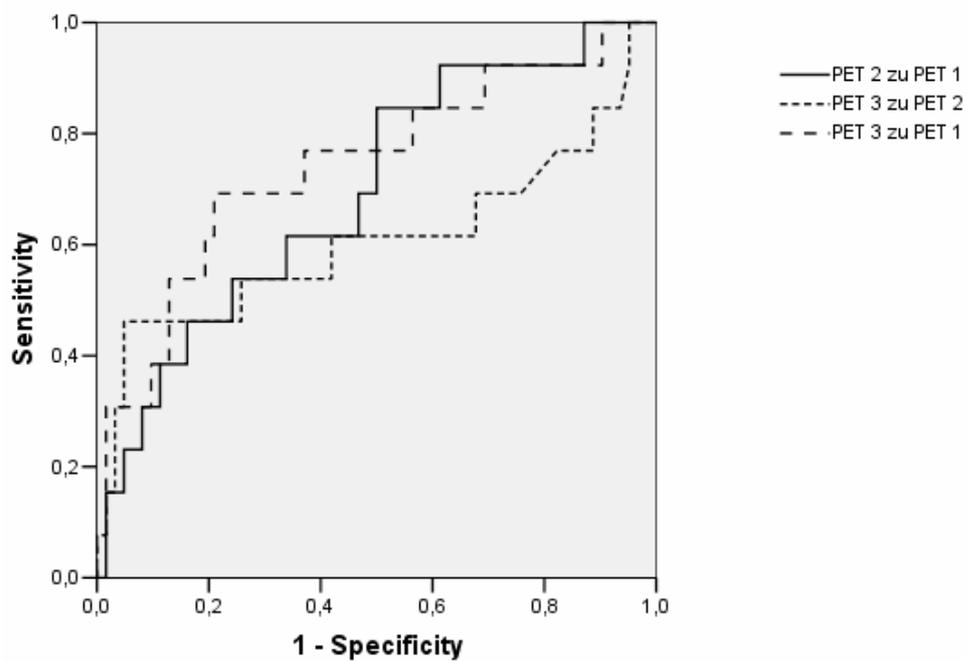


Abbildung 3.17: ROC-Analyse für SUVmean zur frühzeitigen Prädiktion einer MRD mit PET

3.2.2 Prädiktion einer pathologisch kompletten Remission mit der FDG-PET

Neben den oben beschriebenen Ergebnissen konnte im Rahmen der Studie des Weiteren eine Untersuchung über die Wertigkeit der FDG-PET zur frühzeitigen Prädiktion einer pCR nach Beendigung der neoadjuvanten Chemotherapie im Vergleich zu radiologischen Verfahren wie die Mammasonographie, Mammographie und Kernspintomographie gemacht werden.

Tabelle 3.15: SUV-Werte der 4.PET-Untersuchung von den Patientinnen, die mit einer pCR auf die Chemotherapie angesprochen haben

Patienten-nummer	Histologie	DCIS	SUV max	SUV mean	SUV glmax	SUV glmean
1.	duktal	Nein	0,85	0,3	0,96	0,34
2.	duktal	Ja	1,2	1	1,1	0,9
3.	duktal	Nein	1,05	0,67	0,93	0,6
4.	duktal	Ja	1,7	1,4	1,5	1,3
5.	duktal	Nein	1,7	1,3	1,7	1,3
6.	duktal	Nein	1,1	0,7	1,1	0,8
7.	duktal	Nein	1,54	1,35	0,8	0,7
8.	duktal	Nein	1,33	1,23	1,45	1,33
9.	duktal	Nein	0,78	0,59	0,65	0,49
10.	duktal	Nein	2,33	1,34	2,61	1,5

Im Anschluss an die Chemotherapie, also präoperativ, erfolgte neben der 4. PET Untersuchung bei den meisten Patientinnen eine weitere Evaluation des Tumorherdes mit einem oder mehreren der oben angesprochenen bildgeben-

den Verfahren. Insgesamt wurden präoperativ 96 PET-Untersuchungen (4. PET), 58 Mammasonographien, 47 Mammographien und 46 Kernspintomographien am Patientenkollektiv durchgeführt. Von den 104 Patientinnen zeigten nach Beendigung der neoadjuvanten Chemotherapie 12 eine klinische CR, 49 eine klinische PR, 40 eine klinische NC, und 3 eine klinische PD. Postoperativ zeigte sich bei 11 Patientinnen eine pathologische CR, 93 zeigten histologisch Resttumorgewebe (non-pCR). Bei 10 der Patientinnen, die mit einer pCR reagiert hatten und bei 85 der non-pCR-Patientinnen wurde präoperativ eine PET-Untersuchung (PET4) durchgeführt. Bei allen 10 pCR-Patientinnen lag initial ein invasiv duktales Mammakarzinom vor. Bei 2 dieser Patienten fanden sich im Operationsresektat Reste eines duktal Carcinoma in situ (Cis) Die SUV-Werte der 4. PET von den pCR-Patientinnen werden in Tabelle 3.15 dargestellt.

Zur Bestimmung eines optimalen Schwellenwertes zur Prädiktion einer pathologisch kompletten Remission wurde anhand der SUVmean-Werte (n=95) der 4. PET-Untersuchung eine ROC-Analyse durchgeführt. In Tabelle 3.16 werden die Ergebnisse der Schwellenwertanalyse auszugsweise aufgeführt und in Abbildung 3.18 an Hand einer ROC-Kurve graphisch dargestellt.

Tabelle 3.16: Ergebnisse der Schwellenwertanalyse zur Prädiktion einer pCR

Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität	pos.präd. Wert	neg.präd. Wert
0,57	90	11,7	10,7	90,91
0,66	80	17,65	10,26	88,24
0,68	70	18,82	9,21	84,21
0,95	60	37,65	10,17	88,89
1,0	50	37,65	8,62	86,49
1,22	50	56,47	11,90	90,57
1,25	40	58,82	10,26	89,29
1,30	30	60	8,11	87,93
1,34	20	60	5,56	86,44

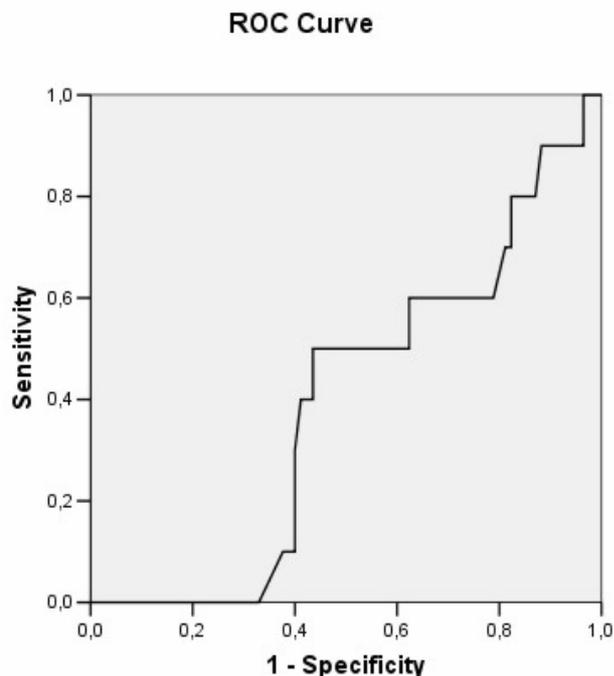


Abbildung 3.18: ROC-Kurve zur Prädiktion einer pathologisch kompletten Remission mit Hilfe der SUVmean-Werte der 4.PET-Untersuchung

Die Ergebnisse der ROC-Analyse zeigen, dass bei einem Schwellenwert von 1,22 eine pCR mit einer Sensitivität von 50 bei einer Spezifität von 56,47 (pos. präd. Wert 11,90, neg. präd. Wert 90,57). Bei diesem Schwellenwert wären 5 der 10 Patientinnen, die auf die Chemotherapie mit einer pCR reagiert haben, nicht erkannt worden. 2 dieser Patientinnen zeigten auch in den parallel durchgeführten bildgebenden Untersuchungen falsch positive Befunde. Im Gegensatz dazu wären 47 von 85 non-pCR-Patientinnen auf Grund von zu niedrigen SUVmean-Werten fälschlicherweise als pCR-Patientinnen eingestuft worden.

Analog zu der Untersuchung der quantitativen Ergebnisse der 4. PET in Vergleich zu den postoperativen histologischen Befunden, wurden die Ergebnisse der präoperativ durchgeführten radiologischen Verfahren evaluiert. Insgesamt wurden 47 Mammographien präoperativ durchgeführt, davon fünf an Patienten mit einer pCR und 42 an Patientinnen mit einer non-pCR. Des Weiteren wurden 46 Kernspinuntersuchungen (3 pCR / 43 non-pCR) und 58 Mammasonographien (6 pCR / 52 non-pCR) untersucht.

In Tabelle 3.17 werden nun die durch diese Untersuchungen gewonnen Ergebnisse über die Wertigkeit der verschiedenen Verfahren zur Prädiktion einer pCR dargestellt.

Tabelle 3.17: Wertigkeit der bildgebenden Verfahren zur Prädiktion einer pCR

Verfahren	Sensitivität	Spezifität	pos.präd. Wert	neg.präd. Wert
Mammographie	60	90,47	42,85	95
Sonographie	33	90,38	28,57	92,15
MRT	66	97,6	66	97,6

Kapitel 4

4. Diskussion

4.1 Die FDG-PET zum Therapiemonitoring bei neoadjuvanter Chemotherapie

Die neoadjuvante Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom wird durchgeführt, um die Tumormasse präoperativ zu reduzieren und damit die Rate der brusterhaltenden Operationen zu erhöhen. Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie hat dabei deutliche Auswirkungen auf die Langzeitprognose der Patientinnen. So fand man heraus, dass Patientinnen mit einer MRD im Vergleich zu Patientinnen mit einer GRD signifikant höhere Überlebensraten und signifikant längere krankheitsfreie Intervalle aufwiesen [7]. Mehrere Studien ergaben, dass sich die Prognose derjenigen Patientinnen, die nicht auf die Therapie ansprachen, durch Änderungen im Therapieregime und/oder durch eine Verlängerung der Therapie verbessern ließ [11, 20].

Im Hinblick darauf und zur Reduktion unnötiger Nebenwirkungen durch die Therapie ergibt sich die Notwendigkeit die Responder bzw. non-Responder zu einem frühest möglichen Zeitpunkt der Therapie zu ermitteln. Durch die bislang zum Therapiemonitoring benutzten Verfahren wie die Mammographie, die

Mammasonographie und die Kernspintomographie konnte eine Evaluation des Therapieansprechens nur durch Reduktion der Tumormasse erfolgen.

Die Einschränkungen dieser Verfahren liegen zum einen in einer geringen Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der Tumorgrößenbeurteilung, und zum anderen darin, dass zwischen Therapiebeginn und nachweisbarer Tumorgrößenreduktion ein relativ großes Zeitfenster liegt [51]. Dies bedeutet, dass bis zur Einschätzung des Therapieansprechens mehrere Zyklen Chemotherapie ohne Sicherheit über deren Nutzen verabreicht werden müssen. Des Weiteren kann mit den genannten bildgebenden Verfahren nicht zwischen aktiver Tumormasse und fibrotischem Narbengewebe unterschieden werden [43]. Auf Grund dieser Einschränkung kann derzeit eine sichere Beurteilung des Therapieansprechens nur durch histopathologische Beurteilung erfolgen. Die Bedeutung der NMR-Mammographie zur frühzeitigen Beurteilung des Therapieansprechens ist noch nicht eindeutig geklärt, da bisherige Studien zu geringen Fallzahlen aufwiesen. In diesen Studien konnte aber gezeigt werden, dass anhand der Abnahme der Gadolinium-Aufnahme in das Tumorgewebe ein Ansprechen auf die Therapie vorhersehbar ist [1].

Ein neuerer Ansatz zur frühzeitigen Evaluation des Therapieansprechens ist die Darstellung des Glukosestoffwechsels von Tumoren mit der FDG-PET. Eine maligne Zelltransformation ist häufig begleitet von erhöhter metabolischer Aktivität [45], die durch erhöhte Traceraufnahme mit der PET bildlich dargestellt werden kann. Therapeutisch bedingte Veränderungen im Tumorglukosestoffwechsel treten meist lange vor Veränderungen der Tumorgröße auf [38]. Die Möglichkeit des Therapiemonitoring der neoadjuvanten Chemotherapie beim Mammakarzinom mit FDG-PET wurde erstmalig 1993 von Wahl und seinen Mitarbeitern untersucht. Sie untersuchten 11 Patientinnen die bei lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom neoadjuvant mit einer Chemohormontherapie behandelt wurden. Die PET-Untersuchungen wurden vor Beginn der Chemotherapie und während der ersten drei Zyklen durchgeführt. Therapieresponder zeigten verglichen mit non-Respondern bereits 8 Tage nach Therapiebeginn eine signifikante Verringerung im FDG-Uptake. So zeigten die Responder bereits zu diesem Zeitpunkt eine Reduktion des SUV-Wertes in Relation zur Ausgangsuntersuchung auf $78\% \pm 9,2$. Dagegen lagen bei den non-Respondern

die SUV-Werte nach 63 Tagen noch bei $81\% \pm 18$. Die Veränderungen im Metabolismus traten auf, bevor eine Reduktion der Tumorgröße, die klinisch und radiologisch überprüft wurde, festgestellt werden konnte [44]. Jansson und seine Mitarbeiter untersuchten 1995 den Stellenwert der PET zum Therapiemonitoring beim lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Mammakarzinom. Von 16 Studienteilnehmerinnen wurde der Therapieverlauf bei 12 Patientinnen mit der FDG-PET und bei 5 mit 11-C-Methionine als Tracer beobachtet. Bei 8 von 12 klinischen Respondern zeigte sich eine signifikante Abnahme des Traceruptakes 6-13 Tage nach dem ersten Zyklus der Chemotherapie. Die Abnahme setzte sich auch nach dem 3. und 4. Zyklus fort. Es zeigte sich, dass alle Patientinnen mit initialer Uptake-Abnahme im weiteren Verlauf auch klinische Regression präsentierten [23].

Im Jahre 1996 veröffentlichten Bassa und Mitarbeiter die Ergebnisse ihrer Studie zum Therapiemonitoring mit FDG-PET. Die Studie umfasste 16 Patientinnen mit primär lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom. Vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie wurde bei allen Patientinnen eine Ausgangsuntersuchung mit PET durchgeführt. 13 Patientinnen erhielten eine PET-Untersuchung während der neoadjuvanten Chemotherapie, und 14 Patientinnen nach Therapieende. Eine Reduktion des FDG-Uptakes war bei 69% der Patientinnen bereits nach Beendigung des ersten Zyklus der Chemotherapie nachweisbar. Trotz der frühen Reduktion im Traceruptake zeigte sich bei einigen dieser Patientinnen aktives Resttumorgewebe im histologischen Befund. Ein wichtiges Ergebnis der Studie war, dass präoperativ durchgeführte PET-Untersuchungen eine gute Korrelation zu den histologischen Operationsbefunden aufwiesen [4]. Im Jahre 2000 veröffentlichten zwei weitere Forschungsgruppen ihre Ergebnisse zum Therapiemonitoring bei neoadjuvanter Chemotherapie und bestätigten die bis dahin erlangten Ergebnisse. So beobachteten Smith et al. bei 30 Patientinnen nach Beendigung des ersten Chemotherapiezyklus einen signifikanten Unterschied im Verlauf der „dose uptake ratio“ (DUR) im Vergleich non-Responder/Responder (pCRmikro/makro). Bei Festlegung eines cut-offs auf eine 20 prozentige Reduktion der DUR nach einmaliger Chemotherapieapplikation konnte eine komplette pathologische Remission (pCR-makro/pCR-mikro) mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von

74% vorhergesagt werden [38]. Im Vergleich dazu beobachteten Schelling und seine Mitarbeiter 24 Mammakarzinome bei 22 Patientinnen mit der FDG-PET während der neoadjuvanten Chemotherapie. Nach der ersten Chemotherapie zeigte sich bei einem Abfall des SUV von unter 55% zum Ausgangswert eine Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 85% zur Vorhersage einer MRD [34].

Der Nutzen zur frühzeitigen Evaluation des Therapieansprechens wurde in Studien auch für weitere maligne Tumoren belegt. Im Jahre 1998 veröffentlichten Romer und Mitarbeiter ihre Ergebnisse zum Therapiemonitoring bei Non-Hodgkin-Lymphomen. Sie zeigten, dass schon 1 Woche nach Beginn der Chemotherapie die Patientengruppe mit späterer kompletten Remission eine signifikant niedrigere FDG-Aufnahme aufwies, als die Gruppe mit späteren Rezidiv. Dieser Beobachtungen bestätigten sich in einer Kontrolluntersuchung 6 Wochen nach Therapiebeginn [33]. Wieder und Mitarbeiter berichteten im Jahre 2004 über den Nutzen der FDG-PET zum Therapiemonitoring bei neoadjuvanter Chemoradiotherapie beim Ösophaguskarzinom. Sie zeigten, dass die relative Abnahme von der Baseline-Untersuchung bis zur ersten Follow-up-Untersuchung (2 Wochen nach Therapiebeginn) bei der Gruppe der histopathologischen Responder doppelt so hoch war, wie bei den Non-Respondern (44% vs. 20%) [48]. Vergleichbare Beobachtungen veröffentlichten Ott und seine Mitarbeiter über das Therapiemonitoring beim Magenkarzinom [49]. In der vorliegenden Studie wurde der Nutzen der FDG-PET zum Therapiemonitoring bei der neoadjuvanten Chemotherapie des lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms an 104 Patientinnen prospektiv untersucht. Dazu wurden die Ergebnisse der konsekutiven PET-Darstellungen verglichen mit der klinischen und histopathologischen Response (GRD/MRD). Von den 104 Patienten sprachen 15 mit einer MRD und 89 mit einer GRD auf die Therapie an. Im Rahmen der Studie konnte gezeigt werden, dass eine Vorhersage der histologischen Response schon sehr früh nach Therapiebeginn möglich war. Bereits nach dem ersten Zyklus der Chemotherapie zeigte sich ein signifikant stärkerer Abfall der SUV-Werte bei Tumoren, die auf die Therapie mit einer MRD ansprachen (SUVmax $p=0,001$). Nach dem zweiten Chemotherapiezyklus konnte dieser Trend nur für relative Veränderungen der 3.PET in Bezug auf die 1.PET

bestätigt werden (SUVmax $p=0,015$). Es zeigte sich, dass die relativen Veränderungen der 3.PET-Untersuchung in Relation zur 2.PET keine signifikante Differenz aufwies (SUVmax $p=0,255$). Auf Grundlage dieser Erkenntnis wurde eine Schwellenwert- und ROC-Analyse zur Bestimmung eines optimalen Cut-off-Wertes für den Zeitpunkt nach der ersten und zweiten Chemotherapie in Relation zur 1.PET-Untersuchung durchgeführt. Da sich in den Ergebnissen des vorhergehenden Wilcoxon-Testes gezeigt hatte, dass SUVmax die besten Ergebnisse bezüglich der Signifikanz in der Unterscheidung der Respondergruppen aufwies, wurden in der weiteren Analyse die glukosenormierten SUV-Werte vernachlässigt. In der Schwellenwertanalyse zeigte sich, dass bei einer Abnahme des SUVmax-Wertes zum Zeitpunkt der 2.PET-Untersuchung auf unter 60% (Abnahme um 40%) in Relation zum Ausgangsuntersuchung (PET1) eine MRD mit einer Sensitivität von 86% bei einer Spezifität von 67% vorhergesagt werden konnte.

Unter Verwendung der SUVmean-Werte bei der Untersuchung PET1/PET2 lag die Sensitivität, bei einem Schwellenwert von unter 65,63% zum Ausgangswert, bei 86% bei einer Spezifität von 57%. Wäre es im Rahmen dieser Studie zu einem Therapieabbruch bei diesem Schwellenwert gekommen, wären jeweils 2 von 14 Patienten, die später mit einer MRD reagiert haben, nicht mehr weiter therapiert worden. Ein Grund für den verlangsamten SUV-Abfall dieser Patientinnen war nicht offensichtlich. Bei allen zwei Patientinnen lag ein invasiv duktales Karzinom vor. Bei einer Patientin kam es erst nach der zweiten Chemotherapie zu einem deutlichen Abfall des SUVmax auf 44% und nach Beendigung der Therapie auf 32,7% in Relation zum Ausgangswert. Eine weitere Patientin zeigte nach einem verlangsamten Abfall des SUVmax auf 72,73% nach der ersten Chemotherapie sogar einen Anstieg des SUVmax auf 81,81% nach der zweiten Chemotherapie. Im Vergleich dazu wären bei den oben genannten Schwellenwerten bei SUVmax 23 von 70, und bei SUVmean 30 von 70 Patientinnen, die im Verlauf auf die Therapie mit einer GRD angesprochen haben, weiterhin therapiert worden. Für die schnelle Abnahme der SUV-Werte konnte bei diesen Patientinnen rückblickend keine Erklärung gefunden werden, da sich die Tumoren dieser Patientinnen nicht wesentlich hinsichtlich Histologie, Größe, Ausbreitungsstadium, Hormonrezeptorstatus, und klinisches Ansprechen

von denjenigen der Gruppe GRD unterscheiden ließen, deren SUV-Abnahme nicht unterhalb des Schwellenwertes lag.

Bei der Berechnung der Schwellenwerte PET1/PET3 wurde für SUVmax der optimale Schwellenwert auf einen Wert unter 52,78% zum Ausgangswert festgelegt und ergab bezüglich der vorzeitigen Prädiktion einer MRD eine Sensitivität von 82% bei einer Spezifität von 57%. Bei der Untersuchung PET1/PET3 wurde für den Messwert SUVmean der Schwellenwert auf unter 50% zur Baselineuntersuchung festgelegt und ergab eine Sensitivität von 73% bei einer Spezifität von 67%.

Bezüglich der Aussagekraft der Studie zeigen sich jedoch einige bedeutende Einschränkungen. Zum einen lag ein deutlicher Unterschied in der Anzahl der Patientinnen bei den Respondergruppen vor (15 MRD / 89 GRD). Von diesen Patientinnen konnte wiederum ein Teil nicht zur Bestimmung eines Cut-Off Wertes einbezogen werden. Bei Verwertung der SUV-Werte bei PET1/PET2 konnten nur die Daten von 14MRD/70GRD bzw. bei PET1/PET3 nur 11MRD/54 GRD ausgewertet werden. Dies lag unter anderem daran, dass bei 11 Patientinnen keine 2. PET- Untersuchung durchgeführt worden war. Dies war zumeist durch Verschlechterung des klinischen Zustandes auf Grund von Nebenwirkungen der Therapie begründet. Des Weiteren konnten 9 Patientinnen nicht in die Auswertungen miteinbezogen werden, da entweder der Zeitpunkt der 2.PET nicht innerhalb des vorgeschriebenen Intervalls (nach 1. Zyklus Chemotherapie) lag (n=8), oder die Dokumentation der SUV-Werte nicht vollständig vorlag (n=1). Auf Grund der somit deutlichen Größenunterschiede der beobachteten Gruppen können die Ergebnisse der diagnostischen Wertigkeit PET zur vorzeitigen Prädiktion einer MRD nur als näherungsweise betrachtet werden. Für genaue Aussagen ist eine Homogenität bezüglich der Gruppengröße von Nöten. Weitere Einschränkungen ergeben sich aus der reduzierten Aussagekraft der PET bei Tumoren mit einem Durchmesser kleiner 1,0cm [3]. In dieser Studie zeigte sich bei 11 Patientinnen der Respondergruppe GRD eine Reduktion der Tumorgröße unter 1,0 cm, somit ist davon auszugehen, dass es bei diesen Patientinnen auf Grund der oben genannten technischen Limitierungen zu ungenauen Messungen der SUV-Werte gekommen ist und vor allem im Verlauf der Chemotherapie falsch niedrige Werte gemessen wurden.

Diese Annahme könnte dazu geführt haben, dass nach dem 2. Chemotherapiezyklus (bei der 3. PET-Untersuchung) kein signifikanter Unterschied mehr im Abfall der SUV-Werte in Relation zur 2. PET, und eine Reduktion der Signifikanz in Relation zu PET1 zwischen den Respondergruppen gemessen werden konnte.

4.2 Die FDG-PET zur Prädiktion einer pathologisch kompletten Remission nach neoadjuvanter Chemotherapie

Eine pathologisch komplette Remission als Ergebnis der neoadjuvanten Chemotherapie stellt einen der wichtigsten prognostischen Faktoren für die Gesamtüberlebenszeit und für ein verlängertes krankheitsfreies-Intervall dar [10]. Weiterhin könnte bei Patientinnen die mit einer pCR auf die Therapie ansprechen auf eine Operation verzichtet werden. Deshalb wäre es von Bedeutung ein Verfahren zu finden, mit welchem eine sichere Prädiktion einer pCR präoperativ möglich ist. Die Prädiktion einer pCR durch alleinige klinische Beurteilung der Tumorresponse ist nicht zuverlässig möglich [10, 12]. Fisher und seine Mitarbeiter konnten in einer großen Studie zeigen, dass bei 75% derjenigen, die nach Beendigung der neoadjuvanten Therapie eine klinische komplette Remission aufwiesen, histologisch Resttumorgewebe nachgewiesen werden konnte [10].

Auch die Beurteilung mit Hilfe von konventionellen radiologischen Verfahren, wie Mammasonographie, Mammographie und Kernspintomographie zeigte Schwächen hinsichtlich der Diagnose von Resttumorgewebe [51]. Über den Gebrauch der FDG-PET zur Prädiktion einer pCR bei Patientinnen mit einer cCR berichteten Burcombe und seine Mitarbeiter im Jahre 2002. Sie untersuchten 10 Patientinnen, die auf eine neoadjuvante Chemotherapie mit einer cCR angesprochen hatten, präoperativ mit einer FDG-PET. Die Ergebnisse dieser PET-Untersuchung wurden postoperativ mit den histologischen Befunden verglichen. Bei 9 der 10 Patientinnen fand sich histologisches Resttumorgewebe von 2-20mm Umfang. Nur bei einer Patientin zeigte sich kein Resttumor im

Sinne einer pCR. In der PET-Untersuchung konnte hingegen bei keiner der Patientin ein erhöhter Traceruptake verzeichnet werden. Parallel wurde im Rahmen dieser Studie bei zwei Patienten mit späterer non-pCR eine komplette radiologische Response mittels Mammasonographie und/oder Mammographie festgestellt. Bei diesen beiden Patientinnen stellte sich nur in der Kernspintomographie eine Resttumormasse dar. Sechs Patientinnen zeigten eine partielle radiologische Response in wiederholten radiologischen Darstellungen.

Die einzige Patientin mit späterer pCR zeigte sowohl in der Mammographie, Mammasonographie und Kernspintomographie einen kleinen Restfokus. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass die Prädiktion einer pCR mittels PET nicht möglich ist. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass auch mittels der oben angesprochenen radiologischen Verfahren keine eindeutige Differenzierung zwischen prospektiven pCR/non-pCR möglich ist. Es zeigte sich weiterhin, dass die Kernspintomographie der Mammasonographie und der Mammographie möglicherweise hinsichtlich der Prädiktion einer pCR überlegen ist, wobei dies auf Grund der geringen Fallzahl nur als Trend gewertet werden kann [6].

In der vorliegenden Studie wurden die Ergebnisse der 4. PET-Untersuchung, die bei 96 der 104 Studienteilnehmerinnen nach Beendigung der neoadjuvanten Chemotherapie durchgeführt wurde, mit den postoperativ erhobenen histologischen Befunden verglichen. Bei 08 Patientinnen konnte keine 4.PET-Untersuchung durchgeführt werden, was zumeist auf eine temporäre Verschlechterung im Allgemeinzustand zurückzuführen war. Parallel dazu wurden am Patientenkollektiv präoperativ 58 Mammasonographien, 47 Mammographien und 46 Kernspintomographie durchgeführt, deren Ergebnisse analog zu denen der PET-Untersuchung mit der histologischen Response verglichen wurden.

Es zeigte sich im Rahmen der Studie, dass die PET den oben genannten radiologischen Verfahren in der Prädiktion einer pCR unterlegen war. Bei einem Schwellenwert von 1,22 (SUVmean bei PET4) konnte eine pCR mit einer Sensitivität von 50% bei einer Spezifität von 56% vorhergesagt werden. Bei einer Veränderung des Schwellenwertes auf einen SUVmean-Wert von 0,95 stieg die Sensitivität auf 60% bei einer Spezifität von 37,65%. Die besten Ergebnisse hinsichtlich der Wertigkeit erzielte die Kernspintomographie mit einer Sensitivi-

tät von 66% bei einer Spezifität von 97,6%. Die Ergebnisse der Mammasonographie und Mammographie waren zwar schlechter als diejenigen der Kernspintomographie, lagen aber deutlich über denen der PET.

Im Gegensatz zu Burcombe et al., die eine fehlende Traceraufnahme bei allen Patientinnen (pCR/non-pCR) beschrieben hatten, zeigte sich bei 5 (SUVmean) Patientinnen mit kompletter pathologischer Remission eine vermehrte Traceaufnahme mit SUV-Werten größer 1,22, sodass aktives Resttumorgewebe vermutet wurde. Bei der Patientengruppe mit einer non-pCR zeigten sich bei 47 Patientinnen SUV-Werte $< 1,22$. Diese Patientinnen wären auf Grund dieser Ergebnisse fälschlicherweise als pCR Patienten eingestuft worden.

Eine Erklärung für die Ungenauigkeit der PET zur Prädiktion einer pCR stellt sicher die begrenzte Aussagekraft der PET bei kleinen Tumoren (pT1a/PT1b) dar [3]. Avril und seine Mitarbeiter konnten in der selben Studie zeigen, dass der FDG-Uptake von Normalgewebe in der Brust im Vergleich zum Lungengewebe wesentlich höher ist, was zu einer Reduktion der Kontraste in der Bildgebung und somit zu einer verringerten Detektion von Tumorgewebe führt [3]. Dies könnte der Grund dafür sein, dass bei den oben genannten non-pCR-Patientinnen kein Tumor mehr dargestellt werden konnte. Da die Tumorphistologie bei allen Patientinnen der Gruppe pCR initial ein invasiv duktales Karzinom aufwies, kann eine Beeinflussung des Ergebnisses durch die Tumorphistologie ausgeschlossen werden.

Einschränkungen bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse ergeben sich zum einen aus dem relativ kleinen Anteil an Patientinnen ($n=11$), die auf die Chemotherapie mit einer pCR angesprochen haben im Vergleich zu 93 non-pCR Patientinnen. Deshalb können die Aussagen bezüglich der Wertigkeit der jeweiligen Verfahren nur einen Trend andeuten. Dies betrifft vor allem die Ergebnisse der Wertigkeiten der bildgebenden Verfahren, hier insbesondere die der MRT, da nur drei der pCR-Patientinnen präoperativ eine Kernspinuntersuchung erhielten (Sonographie $n=6$, Mammographie $n=5$). Von diesen drei Patientinnen wurden zwei richtig als „komplett-Responder“ identifiziert. Bei einer Patientin zeigte sich ein Restfokus von $0,2 \times 0,4$ cm im Durchmesser.

Im Vergleich dazu erhielten 43 non-pCR Patientinnen präoperativ eine Kernspinuntersuchung (Sonographie $n=52$, Mammographie $n=42$). Von diesen 43

Patientinnen wurde nur eine Patientin fälschlicherweise als „komplett-Responder“ eingestuft. Auf Grund der durch die radiologischen Verfahren berechneten Sensitivitäten zur Prädiktion einer pCR (Mammographie 60%, Sonographie 33%, MRT 66%) zeichnet sich ab, dass auch mit Hilfe dieser Verfahren keine eindeutige Differenzierung zwischen Patienten mit einer pCR/non-pCR möglich ist.

Kapitel 5

5. Zusammenfassung

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist ein nuklearmedizinisches Verfahren, durch das intrazelluläre Stoffwechselprozesse „in vivo“ qualitativ und quantitativ mit Hilfe von radioaktiven Tracern dargestellt werden können. In der onkologischen PET- Bildgebung hat sich vor allem das Glukoseanalogon F-18-Fluorodeoxyglukose als Tracer bewährt, da maligne veränderte Zellen einen erhöhten Glukosestoffwechsel aufweisen.

In einer prospektiven, multizentrischen Studie zwischen dem Klinikum rechts der Isar, dem Klinikum München Großhadern und dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurde der Nutzen der FDG-PET zum Therapiemonitoring bei neoadjuvanter Chemotherapie und zur Prädiktion einer pathologisch kompletten Remission nach Beendigung der neoadjuvanten Chemotherapie im Vergleich mit den Ergebnissen von Mammographie, Mammasonographie und Kernspintomographie untersucht.

In die Studie aufgenommen wurden Patientinnen, die auf Grund eines lokal weit fortgeschrittenem Mammakarzinoms mit einer neoadjuvanten Therapie im Rahmen des ET/CMF Protokolls behandelt wurden.

Bei 104 Patientinnen wurde vor Beginn der Chemotherapie (PET 1), nach Beendigung des ersten (PET2) und des zweiten Zyklus (PET3) und vor der Operation (PET4) eine FDG-PET Untersuchung durchgeführt. Das Patientenkollektiv wurde an Hand der postoperativen histologischen Befunde in die Respondergruppen MRD (minimal residual disease) und GRD (gross residual disease) aufgeteilt. Zur Evaluation des Nutzens der FDG-PET zum Therapiemonitoring bei der neoadjuvanten Chemotherapie wurden die quantitativen Veränderungen der konsekutiven PET-Untersuchungen (PET1/PET2, PET1/PET3, PET2/PET3) zwischen den Respondergruppen verglichen.

Es zeigte sich, dass bereits nach dem ersten Zyklus Chemotherapie zwischen den Respondergruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$) im Abfall der SUV-Werte zu verzeichnen war. Nach dem zweiten Zyklus der Chemotherapie war eine Unterscheidung der Respondergruppen nur in Bezug zur 1. PET-Untersuchung möglich ($p=0,015$), aber nicht in Bezug zur 2. PET-Untersuchung ($p=0,255$). Daraufhin wurde eine Schwellenwertanalyse für den Zeitpunkt nach dem ersten und zweiten Zyklus der Chemotherapie in Bezug auf die 1. PET-Untersuchung zur Bestimmung eines optimalen Cut-Off -Wertes durchgeführt. Dazu wurde der Schwellenwert mit der höchsten Wertigkeit zur Prädiktion einer MRD als optimaler Cut-Off festgelegt. Die höchste Wertigkeit konnte bei einem relativen SUV-Wert von unter 60% zum Ausgangswert (PET 1) mit einer Sensitivität von 86% bei einer Spezifität von 67% berechnet werden. Hätte man diesen Schwellenwert in der Studie als Cut-Off-Wert genutzt, wären zwei spätere MRD Patientinnen nicht weiterbehandelt worden, da ihre SUV-Werte zum Zeitpunkt der 2. PET-Untersuchung oberhalb des Schwellenwertes lagen. Darüber hinaus hätten 23 spätere GRD die Therapie ohne optimalen Nutzen fortgeführt.

Bei der Evaluation der Wertigkeit der FDG-PET zur Prädiktion einer pathologisch kompletten Remission (pCR) wurden die quantitativen Ergebnisse der präoperativ durchgeführten PET-Untersuchung mit den postoperativ erhobenen histologischen Befunden verglichen. In einem weiteren Schritt wurden auch die Ergebnisse der parallel durchgeführten Mammographien, Sonographien, und Kernspintomographien vergleichend zu den Ergebnissen der PET untersucht. Es zeigte sich, dass mit Hilfe der FDG-PET die Prädiktion einer pCR bei einem

Schwellenwert von 1,22 (SUVmean bei PET4) nur mit einer Sensitivität von 50% bei einer Spezifität von 56% möglich war. Mit diesem Resultat lag die Wertigkeit der PET zur frühzeitigen Prädiktion einer pCR weit unter den Ergebnissen der parallel untersuchten radiologischen Verfahren. Von den untersuchten Verfahren erzielte die Kernspintomographie die höchste Wertigkeit mit einer Sensitivität von 66% bei einer Spezifität von 97,6%. Insgesamt konnte verzeichnet werden, dass mit keinem der untersuchten bildgebenden Verfahren eine sichere Prädiktion einer pCR möglich war.

Literaturverzeichnis

1. Abraham DC, Jones RC, Jones SE, et al. (1996) Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer* 78:91-100
2. American Cancer Society, Inc (2003) *Cancer Statistics 2003*
3. Avril N, Rosè CA., Schelling M, et al. (2000) Breast Imaging with Positron Emission Tomography and Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose: Use and Limitations. *J Clin Oncol* 18:3495-3502
4. Bassa P, Kim E, Inoue T, et al. (1996) Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl Med* 37:931-938
5. Bird RE, Wallace TW, Yankaskas BC (1992) Analysis of cancer missed at screening mammography. *Radiology* 184: 613-617
6. Burcombe RJ, Makris A, Pittam M, et al. (2002) Evaluation of good clinical response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer using F-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Cancer* 38: 375-379
7. Chollet P, Charrier S, Brain E, et al. (1997) Clinical and pathological response to primary chemotherapy in operable breast cancer. *Eur J Cancer* 3:862-866

8. Dose J (2000) Untersuchung zur Bedeutung der Positronen-Emissionstomographie mit F-18-Fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in der Diagnostik des Mammakarzinoms. Habilitationsschrift, Universität Hamburg
9. Dunst J (1995) Adjuvante Strahlentherapie beim operablen Mammakarzinom. *Onkologie* 1:205-213
10. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. (1997) Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 15: 2483-2493
11. Frei E III, Canellos GP (1980) Dose a critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med* 69:585-594
12. Gazet JC, Coombes RC, Ford HT, et al. (1996) Assessment of the effect of pretreatment with neoadjuvant chemotherapy on primary breast cancer. *BR J Cancer* 73:758-762
13. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA (2000) Cancer Statistics 2000. *A Cancer J Clinicians* 50:7-33
14. Haberkorn U (2001) PET in der Diagnostik zur Therapieplanung vor Tumoroperationen. *Der Chirurg* 72:1010-1019
15. Hamacher K, Coenen HH, Stöckling G (1986) Efficient stereospecific synthesis of no-carrier added 2-[18-F] fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med* 27:235-238
16. Harbeck N, Eiermann W, Engel J, et al. (2001) Prognosefaktoren beim primären Mammakarzinom In: Empfehlungen zur Diagnose, Therapie und Nachsorge Mammakarzinome, Manual „Mammakarzinome“ Tumorzentrum München, 8.Auflage,39-43
17. Hawkins RA, Choi Y, Huang SC, et al. (1992) Quantitating tumor glucose metabolism with FDG and PET. *J Nucl Med* 33: 339-344
18. Hermanek P (Hrsg) (1993) TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 3. Auflage, Springer Berlin Heidelberg New York Tokyo,185-195

19. Herzog, H (1999) Bildrekonstruktion, Quantifizierung, SUV. In : Wieler, HJ (Hrsg) PET in der klinischen Onkologie, Steinkopff Darmstadt, 19-33
20. Heys SD, Eremin JM, Sarkar TK, et al. (1994) Role of multimodality therapy in the management of locally advanced carcinoma of the breast. J Am Coll Surg 179: 493-504
21. Hölzel D, Klamert A, Schmidt M (1996) Krebs: Häufigkeiten, Befund, Behandlungsergebnisse, Zuckschwert, München Bern Wien New York, 289
22. Honkoop AH, van Diest PJ, de Jong JS, et al (1998) Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. BR J Cancer 77:621-626
23. Jansson T, Westlin JE, Ahlstrom H, et al. (1995) Positron Emission Tomography studies in patients with locally advanced and/or metastatic breast cancer: A method for early therapy evaluation ? J Clin Oncol 13:1470-1477
24. Keßler M (1998) Radiologische Diagnostik. In: Tiling, R (Hrsg.) Mammakarzinom Nuklearmedizinische und radiologische Aspekte, Springer Berlin Heidelberg New York, 21-66
25. Kostakoglu L, Goldsmith SJ (2003) 18-FDG PET Evaluation of the response to therapy for Lymphoma and for breast, lung and colorectal carcinoma. J Nucl Med 44: 224-239
26. Libermann L, Cohen Ma, Dershaw DD, et al. (1995) Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxic cored biopsy of breast lesions: an indication for surgical biopsy. Am J Roentgenol 164:1111-1113
27. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. (1981) Reporting results of cancer treatment. Cancer 47: 207-214
28. Moertel CG, Hanley JA (1976) The effect of measuring error on the results of therapeutic trials in advanced cancer. Cancer 38:388-394
29. Moskovic EC, Mansi JL, King DM, et al. (1993) Mammography in the assessment of response to medical treatment of large primary breast cancer. Clin Radiol 47: 339-344

30. Ott K, Weber WA, Fink U, et al. (2001) Responseevaluation durch Positronenemissionstomographie (PET) im Rahmen der neoadjuvanten Therapie. *Der Chirurg* 72: 1003-1009
31. Ott K, Fink U, Becker K, et al. (2003) Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 21:4604-4610
32. Powles TJ, Hickish TF, Makris A, et al. (1995) Randomized trial of chemoendocrine therapy started before surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 13:547-552.
33. Romer W, Hanauske AR, Ziegler S, et al. (1998) Positron emission tomography in non-hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 91: 4464-4471
34. Schelling M, Avril N, Nähring J, et al. (2000) Positron emission tomography using F-18-fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 18:1689-1695
35. Schmidt-Matthiesen H, Bastert G, Wallwiener D (Hrsg) (2000) *Gynäkologische Onkologie*, 6.Auflage, Schattauer, Stuttgart New York, 105
36. Segal MC, Paulus DD, Hortobagyi GN (1988) Advanced primary breast cancer: assessment at mammography of response to induction chemotherapy. *Radiology* 169:49-54
37. Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, et al. (1994) Histologische Regression des Mammakarzinoms nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie. *GeFra* 54:552-558
38. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, et al. (2000) Positron emission tomography using F-18-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 18:1676-1688
39. Smith RA, Guisti R (1996) The epidemiology of breast cancer. In: Basset LW, Jackson VP (eds) *Diagnosis of diseases of the breast*, Saunders, Philadelphia, 293-316

40. Sommer,H (1998) Klinische Aspekte. In: Tiling,R (Hrsg.) Mammakarzinom Nuklearmedizinische und radiologische Aspekte, Springer Berlin Heidelberg New York,1-20
41. Stahl A, Ott K, Schwaiger M, et al. (2004) Comparison of different SUV-based methods for monitoring cytotoxic therapy with FDG-PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging 31:1471-1478
42. Stauber M, Weyerstahl T (2001) Gynäkologie und Geburtshilfe 1.Auflage, Thieme Verlag, 367-369
43. Vinnicombe SJ, MacVicar AD, Guy RL, et al. (1996) Primary breast cancer: mammographic changes after neoadjuvant chemotherapy, with pathologic correlation. Radiology 198:333-340
44. Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, et al. (1993) Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: Initial evaluation. J Clin Oncol 11:2101-2111
45. Warburg O, Wind F, Negleis E (1930) On the metabolism of tumors in the body. In: Warburg O: The metabolism of tumors, Arnold Constable,London:254-270
46. Warburg O (1956) On the origin of cancer cells. Science 123:309-321
47. Weber W (2005) Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. J Nucl Med 46:983-995
48. Wieder HA, Brucher BL, Zimmermann F, et al. (2004) Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. J Clin Oncol: 900-908
49. Wolmark N, Wang J, Mamounas E (2001) Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 30: 96-102
50. WHO (1981) Histological typing of breast tumors In: WHO international histological classification of tumors, 2nd ed. ,World health Organisation, Geneva

51. Yang WT, Lam WW, Cheung H, et al. (1997) Sonographic, magnetic resonance imaging, and mammographic assessments of preoperative size of breast cancer. J Ultrasound Med 16: 791-797
52. Ziegler, S (1999) Grundlagen, Physik und Qualitätskontrolle. In: Wieler, HJ (Hrsg) PET in der klinischen Onkologie, Steinkopff Darmstadt;7-17

Abkürzungsverzeichnis

BET	brusterhaltene Therapie
CLIS	Carcinoma lobulare in situ
CR	komplette Remission
DCIS	duktales Carcinoma in situ
FDG	Fluorodeoxyglukose
GRD	gross residual disease
MGH	München Großhadern
MRD	minimal residual disease
MRI	München rechts der Isar
NC	no change
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projekt
p.i.	post injectionem
PD	progressive disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PR	partielle Remission
ROC	Receiver Operating Character
ROI	region of interest
SUV	Standard Uptake Value
UKE	Universitätsklinikum Eppendorf
WHO	World Health Organisation

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn PD. DR. Jörg Schwarz für die Überlassung des Themas und die Unterstützung und Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit.

Danken möchte ich besonders Herrn Dipl.-Wi.-Ing. Andreas Rohr für die spontane und umfassende Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. Bubenheim für die Zusammenarbeit bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials bedanken.

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die durch Korrekturlesen zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben, hier vor allem bei meinem Vater, Herrn Dipl.-Phys. Walter Wiche.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Ehemann für die stetige Unterstützung und Hilfe bedanken.

Lebenslauf

Name: Cora Cordula Albrecht geb. Wiche

Adresse: Schlossallee 6
53179 Bonn

geboren am: 26. September 1979 in Bonn

Familienstand: verheiratet (Ehemann Dipl.-Wi.-Ing. Christian Albrecht)

Schulbildung / Studium:

09/85 - 06/89: Erich-Kästner-Grundschule Bonn

09/89 - 06/98: Clara-Schumann-Gymnasium Bonn

09/95 - 02/96: Bend Senior High School, Bend; Oregon; USA

10/99 – 09/04: Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg

10/04 – 11/05: Studium der Humanmedizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

04/06: Abschluss des Promotionsverfahrens (19.04.06) am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Berufsausbildung:

01/99 – 10/99: Ausbildung zum Offizier des Sanitätsdienstes der Bundeswehr

ärztliche Tätigkeit:

11/05 – aktuell Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz (Kardiologie)

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln und nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: