

Aus dem Senologie-Zentrum Ostschweiz, Kantonsspital St. Gallen

Leiter: Prof. Dr. med. B. Thürlimann

---

Arbeit unter der Leitung von

Prof. Dr. med. B. Thürlimann

**Einfluss der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)  
auf das Primärstaging und das weitere therapeutische  
Vorgehen bei Hochrisikopatientinnen mit Mammakarzinom**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde  
vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

von

Oliver Wiederkehr

von Spreitenbach/Aargau

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel  
genehmigt auf Antrag

von Prof. Dr. med. B. Thürlimann

Koreferent: Prof. Dr. med. Ch. Rochlitz

Tag der Promotion: 8. September 2006

meiner Frau und meinen Eltern gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung/Abstrakt</b> .....	1
---------------------------------------	---

## 1. Einleitung

1.1. Krankheitsbild: Mammakarzinom	
1.1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren .....	3
1.1.2. Histopathologie .....	4
1.1.3. Vorsorgeuntersuchungen und Diagnostik des palpablen Mamma- befundes .....	5
1.1.4. Diagnostische Massnahmen beim gesicherten Mammakarzinom .....	7
1.1.5. Therapie des Mammakarzinoms .....	8
1.1.6. Prognose .....	10

## 2. Patientinnen und Methoden

2.1. Studiendesign und Patientinnenkollektiv .....	11
2.2. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	
2.2.1. Funktion .....	20
2.2.2. Nachteile und Grenzen .....	22
2.2.3. Datenanalyse .....	23

## 3. Ergebnisse

3.1. Auswertung alle Patientinnen	
3.1.1. Änderungen der regionalen Lymphknoten-Stadien .....	24
3.1.2. Änderungen der Fernmetastasen-Stadien .....	26
3.1.3. Therapieänderungen .....	31
3.1.4. Therapiezieländerungen .....	32
3.1.5. Änderungen der einzelnen Therapiemodalitäten	
3.1.5.1. Änderungen der Chemotherapie .....	33
3.1.5.2. Änderungen der Radiotherapie .....	33
3.1.5.3. Änderungen der Chirurgie .....	35
3.1.5.4. Änderungen der endokrinen Behandlung / Bisphosphonate .....	36
3.1.6. Weiterführende Diagnostik aufgrund von unklaren PET-Befunden .....	37

3.1.7. Therapieänderung aufgrund der weiterführenden Diagnostik und der Diagnostik nach PET .....	38
3.2. Auswertung der Patientinnen der präoperativen Gruppe (Gruppe 1)	
3.2.1. Änderungen der regionalen Lymphknoten-Stadien .....	41
3.2.2. Änderungen der Fernmetastasen-Stadien .....	42
3.2.3. Therapieänderungen .....	44
3.2.4. Therapiezieländerungen .....	44
3.2.5. Änderungen der einzelnen Therapiemodalitäten	
3.2.5.1. Änderungen der Chemotherapie .....	45
3.2.5.2. Änderungen der Radiotherapie .....	46
3.2.5.3. Änderungen der Chirurgie .....	47
3.2.5.4. Änderungen der endokrinen Behandlung / Bisphosphonate .....	48
3.2.6. Weiterführende Diagnostik aufgrund von unklaren PET-Befunden .....	48
3.2.7. Therapieänderung aufgrund der weiterführenden Diagnostik und der Diagnostik nach PET .....	49
3.3. Auswertung der Patientinnen der postoperativen Gruppe (Gruppe 2)	
3.3.1. Änderungen der regionalen Lymphknoten-Stadien .....	50
3.3.2. Änderungen der Fernmetastasen-Stadien .....	51
3.3.3. Therapieänderungen .....	53
3.3.4. Therapiezieländerungen .....	53
3.3.5. Änderungen der einzelnen Therapiemodalitäten	
3.3.5.1. Änderungen der Chemotherapie .....	54
3.3.5.2. Änderungen der Radiotherapie .....	55
3.3.5.3. Änderungen der Chirurgie .....	56
3.3.5.4. Änderungen der endokrinen Behandlung / Bisphosphonate .....	57
3.3.6. Weiterführende Diagnostik aufgrund von unklaren PET-Befunden .....	57
3.3.7. Therapieänderung aufgrund der weiterführenden Diagnostik und der Diagnostik nach PET .....	58
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>59</b>
4.1. Mammakarzinom-Staging	
4.1.1. Konventionelle Diagnostik .....	60

4.1.2. Positronen-Emissions-Tomographie .....	60
4.2. Indikation und klinischer Stellenwert der FDG-PET-Diagnostik .....	61
4.3. Studiendesign und Methodologie .....	62
4.3.1. Limitationen dieser Studie .....	63
4.4. Resultate .....	64
4.5. Literatur-Vergleich	
4.5.1. Vergleich FDG-PET mit konventionellen Staginguntersuchungen .....	65
4.5.2. Vergleich unserer Studie mit ähnlichen Studien .....	66
4.5.3. Vergleich FDG-PET mit Skelettszintigraphie .....	68
4.5.4. Vergleich PET mit Computertomographie und Magnetresonanztomographie .....	69
4.6. Unterschiede zwischen den Auswertern .....	71
4.7. Unterschiede präoperative vs. postoperative Gruppe .....	71
<b>5. Schlussfolgerungen .....</b>	<b>73</b>
<b>6. Danksagung .....</b>	<b>75</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>8. Anhang</b>	
8.1. Manual Auswerteformular .....	90
8.2. Auswerteformular .....	92
8.3. Curriculum vitae .....	95

## **Zusammenfassung/Abstract**

Das Ziel dieser retrospektiven Studie, die auf einer prospektiv angelegten Datenbank basierte, war es zu untersuchen, welchen Einfluss die Positronen-Emissions-Tomographie mit F18-2-deoxy-2-fluoro-D-Glucose (FDG-PET) bei der Erstdiagnose eines Mammakarzinoms auf das primäre Tumor-Staging und auf das therapeutische Prozedere hatte. Dies im Vergleich ohne die FDG-PET, aber mit der gesamten bis zur PET-Untersuchung durchgeführten konventionellen Staging-Diagnostik.

Als einzige der bisher gemachten Studien bezüglich FDG-PET und Mammakarzinom untersuchte unsere Arbeit bei einer grossen Anzahl von Patientinnen (n=116) den Einfluss der FDG-PET auf das Primärstaging und das weitere therapeutische Vorgehen. Die bisher publizierte Literatur bezüglich FDG-PET und Mammakarzinom beschränkt sich neben dem Nachweis des Primärtumors vorwiegend auf drei Fragestellungen: das Axilla-Staging, das Rezidiv-Staging und die Beurteilung des Tumoransprechens auf Chemotherapie.

Insgesamt wurden bei dieser Arbeit 116 Patientinnen mit einem Mammakarzinom, bei denen eine FDG-PET am Kantonsspital St.Gallen durchgeführt wurde, in der Studie ausgewertet. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen bei denen die FDG-PET zum initialen Tumor-Staging (kein Rezidiv-Staging, keine Verlaufskontrollen) erfolgte. Dabei wurden die 116 Patientinnen in zwei Gruppen eingeteilt. Zur Gruppe 1 gehörten 74 Patientinnen bei denen die FDG-PET vor der Mammaoperation und vor dem operativen Axilla-Staging gemacht wurde. Die Gruppe 2 enthielt 42 Patientinnen bei denen die FDG-PET postoperativ aufgrund von axillären Lymphknotenmetastasen erfolgte. Die Auswertung geschah für jede Patientin anhand eines dreiseitigen Formulars. Dieses Formular war so konzipiert, dass der Therapieplan jeweils nach den konventionellen Staging Untersuchungen (Seite 1), nach dem FDG-PET-Resultat (Seite 2) und nach den zusätzlichen Untersuchungen (Seite 3), die nach der FDG-PET stattfanden, festgelegt werden musste. Drei verblindete Experten (Onkologen) werteten die Formulare unabhängig voneinander gemäss dem aktualisierten, internationalen Konsens (St. Gallen 2005) aus. Die Zuordnung zum TNM-Stadium erfolgte auf der Basis der bildgebenden Verfahren und den klinischen Befunden jeweils vor der PET, nach der PET und nach den zusätzlichen Untersuchungen.

Insgesamt ergaben sich aufgrund der PET-Resultate 46 Änderungen beim regionalen Lymphknoten-Staging (39,7%) und 83 Änderungen beim Fernmetastasen-Staging (71,5%). Davon betrafen 10 (8,6%) neuentdeckte parasternale Lymphknotenmetastasen (N2b- oder N3b-Stadien) und 14 (12,1%) neuentdeckte supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen (N3c-Stadien). Bei 22 (18,9%) der 116 Patientinnen zeigte die PET bis anhin unentdeckte Fernmetastasen. Daraus resultierten bei 31,9% der Patientinnen Therapieänderungen. Diese setzten sich zusammen aus 11,2% Änderungen der Chemotherapie, 27,0% Änderungen der Radiotherapie, 9,8% Änderungen der chirurgischen Behandlung, 0,9% Änderungen der endokrinen Medikation, 12,4% Änderungen der Behandlung mit Bisphosphonaten und aus 1,7% der weiterführenden Diagnostik aufgrund der PET. Die Änderung des Therapieziels kurativ oder palliativ betrug 20,1%.

Die Stärken dieser Studie betreffen die gute Methode mit dem genau beschriebenen Patientinnen-Kollektiv, die prospektive Datenbank, auf welcher die Auswertung beruht, die verblindete Evaluation der Experten, die einheitliche Grundlage auf einem aktuellen, international akzeptierten Konsensus zur Auswahl der Therapien und die geringe Anzahl durchgeführter vergleichbarer Studien. Wie bereits in anderen Studien, welche die Bedeutung der FDG-PET beim Mammakarzinom untersuchten, zeigte die vorliegende Studie, dass die FDG-PET ein wertvolles diagnostisches Instrument im Staging (zum Nachweis von parasternalen und supraclaviculären Lymphknotenmetastasen und zum Nachweis von Fernmetastasen) und für das Management von Patientinnen mit einem Mammakarzinom ist.



## **1. Einleitung**

### **1.1. Krankheitsbild: Mammakarzinom**

#### **1.1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren**

In der Schweiz ist das Mammakarzinom mit jährlich etwa 4500 bis 5000 (Jahr 1996 bis 1998) Neuerkrankungen und ca. 1350 (Jahr 2000 bis 2002) Todesfällen die häufigste Krebskrankheit der Frau. Die Sterbeziffer pro 100'000 Einwohner betrug im Jahr 2000 für Frauen 26,4 und für Männer 0,2. In diesem Zeitraum sank die Mortalität, während die Inzidenz stieg [1, 2].

In der industrialisierten Welt ist das Mammakarzinom mit einer Million neuer Fälle pro Jahr die zweithäufigste Tumorerkrankung und die häufigste Krebstodesursache von Frauen [3]. Derzeit muss jede neunte Frau damit rechnen, im Laufe ihres Lebens ein Mammakarzinom zu entwickeln [4]. Global gesehen hat der Brustkrebs die höchste Inzidenz in Nordamerika und Nordeuropa und die niedrigste Inzidenz in Asien und Afrika. Die Inzidenzraten haben sich in den letzten Jahren in Japan und dem städtischen China erhöht. Die internationalen Unterschiede werden in Zusammenhang gebracht mit sozio-ethischen Veränderungen, die sich während der Industrialisierung ereignen (z. B. Veränderungen des Fettkonsums, des Körpergewichts, des Alters bei der Menarche).

In den USA durchgeführte Migrationsstudien weisen darauf hin, dass nicht alleine genetische Faktoren für die globalen Inzidenzunterschiede verantwortlich sind. Im Allgemeinen sind Inzidenzraten von Brustkrebs höher in Zweit-Generation Migranten und erhöhen sich in Dritt- und Viert-Generation Migranten, weil sich diese immer mehr der „neuen“ Kultur anpassen. Diese Daten lassen vermuten, dass Umweltfaktoren und/oder lifestyle Faktoren wichtige Determinanten für das Mammakarzinomrisiko darstellen [5, 6]. Mit der Zunahme der Lebenserwartung steigt auch der Anteil der altersassoziierten Krebserkrankungen. Neben dem Alter [7, 8], ist die familiäre Belastung (Verwandte 1. Grades besonders mit Brustkrebsdiagnose vor dem 50. Lebensjahr) ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Mammakarzinoms [9]. Wurde z. B. bei der Mutter oder der Schwester einer Frau Brustkrebs festgestellt, so steigt ihr eigenes Risiko um den Faktor 3-4. Erkrankte eine Frau bereits an einem invasiven Mammakarzinom, so hat sie ein fünffach erhöhtes Risiko, erneut an einem Mammakarzinom zu erkranken [10]. Weitere Risikofaktoren sind: Zustand nach Biopsie mit atypischer Hyperplasie [10], lobulärem Carcinoma in

situ (LCIS) [12] oder duktalem Carcinoma in situ (DCIS) [11], Zustand nach Ovarial-, Korpus- oder Kolonkarzinom [12-16] sowie Zustand nach thorakaler Bestrahlung wegen Morbus Hodgkin in der Kindheit und Adoleszenz [17]. Zudem ist das Brustkrebsrisiko erhöht bei Frauen mit Nachweis von palpablen Zysten, und dies unabhängig von der Art der Zyste (Metaanalyse, [18]). Neben diesen „starken“ Risikofaktoren gibt es weitere unbeeinflussbare Parameter wie frühe Menarche, späte Menopause und beeinflussbare Parameter wie Übergewicht, späte erste Geburt, erhöhter Alkohol-, Nikotin-, und Fettkonsum, Bewegungsmangel und Hormonersatztherapie, die aber eine untergeordnete Rolle spielen [19, 20].

### 1.1.2. Histopathologie

Nach histopathologischen Kriterien und Wachstumsmuster werden verschiedene Tumortypen unterschieden [21]. Das **invasiv duktale Mammakarzinom** ist mit 70-80% der häufigste Tumortyp. Das histologische Bild ist durch unregelmässige, unterschiedlich breite, kohäsiv wachsende Tumorkomplexe mit angedeutet drüsig/tubulärer Differenzierung gekennzeichnet. Mit 10-15 % aller Mammakarzinome steht das **invasiv lobuläre Karzinom** an zweiter Stelle der Häufigkeitsverteilung. Diese zeichnen sich durch ein dissoziiertes Wachstum der Tumorzellen aus – die Tumorzellen liegen einzeln. Dabei findet man für diesen Tumor typische Wachstumsmuster der Tumorzellen wie das sogenannte Gänsemarsch- oder Schiessscheibenmuster. Eine seltenere Form des Mammakarzinoms ist das **medulläre Karzinom** (<1%), bei welchem sich häufig ein grosser, relativ scharf begrenzter Tumor mit meist weicher Beschaffenheit und häufigen Nekroseherden darstellt. Histologisch imponiert der stromaarme Tumor durch seine lymphozytären Infiltrate, die jeweils grosse Tumorzellverbände umgeben.

Ebenfalls eine seltenere histologische Differenzierung ist das **tubuläre Karzinom** (1-2%), das durch eine hohe Ausreifung mit tubulären Drüsenschläuchen gekennzeichnet ist. Hier finden sich überwiegend kleine Tumoren mit einem Durchmesser unter einem Zentimeter. Das **papilläre Karzinom** (<1%) entsteht in den extralobulären grösseren Drüsengängen. Histologisches Merkmal ist der papilläre Aufbau. Durch eine ausgeprägte Schleimproduktion gekennzeichnet ist das **muzinöse Karzinom** (2%). Häufig liegen die Tumorzellen in Schleimseen.

### **1.1.3. Vorsorgeuntersuchung und Diagnostik des palpablen Mammabefundes**

Die hohe Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms bei der Frau stellen eine grosse gesundheitspolitische Herausforderung sowohl in der Prävention als auch im Bereich von Diagnostik und Behandlung dar.

Viele Mammakarzinome werden in der Schweiz durch die Selbstuntersuchung der Brust und seltener durch eine klinische Routineuntersuchung entdeckt. Abhängig von der Grösse der Brust und der Dichte des Brustdrüsengewebes werden Tumoren aber meist erst ab einer Grösse von einem Zentimeter Durchmesser palpabel [22]. Die Mammographie hat sich als Screening-Untersuchung zur Entdeckung von frühen Krankheitsstadien bewährt, weil sie auch kleinere Herde und nicht palpable Läsionen entdeckt. Diese Untersuchung kann die Brustkrebs-Mortalität um mehr als 30% bei Frauen, die älter als 50-jährig sind, reduzieren [23, 24]. Ein geringerer, aber signifikanter Nutzen, wurde bei jüngeren Frauen beobachtet [25]. Die Identifikation von Mikroverkalkungen und irregulär begrenzten Brustbefunden gewähren eine hohe Sensitivität und identifizieren 80-90% der Patientinnen mit einem Mammakarzinom [26, 27]. Andererseits zeigen gutartige Gewebeveränderungen oft ähnliche Bildverhältnisse, was in einer unerwünscht niedrigen Spezifität für die Mammographie resultiert [28].

Gemäss internationalen Richtlinien und der schweizerischen Krebsliga werden folgende Vorsorgemassnahmen empfohlen: monatliche Selbstuntersuchung der Brust ab dem 20. Lebensjahr und alle 2 Jahre eine Mammographie nach dem 50. Altersjahr, bei familiärer Belastung jährlich eine Mammographie ab dem 40. Lebensjahr oder früher je nach Erkrankungsalter von Mutter oder Schwester. Der günstigste Zeitpunkt für die Brustuntersuchung von Frauen vor der Menopause ist eine Woche nach Beginn der Menstruation [29]. Zur Untersuchung der Brust gehört auch die Untersuchung der Axilla und der supraclaviculären Region auf verdächtige Lymphknoten.

Wird ein Brustknoten entdeckt, ist neben der Anamnese (u.a. erfassen der Risikofaktoren) die sogenannte Tripeldiagnostik unerlässlich, um die Dignität abzuklären und eine zuverlässige Diagnose zu stellen. Die Tripeldiagnostik besteht aus Tastbefund, Bildgebung (Mammographie und/oder Sonographie) sowie Zell-/Gewebeuntersuchung (Feinnadelpunktion und/oder Stanzbiopsie). Nur in Aus-

nahmefällen darf eine dieser Komponenten der Abklärung fehlen. Bei Frauen mit Brustimplantaten bieten sich als bildgebende Verfahren in erster Linie Ultraschall und die Magnetresonanztomographie an.

Die Palpation gibt einen ersten Anhaltspunkt. Glatte und gut begrenzte Befunde sind meist benigne [30]. In den meisten Fällen handelt es sich um Zysten oder um Fibroadenome. Weniger glatte und weniger bewegliche Befunde, die schlecht abgrenzbar sind, sind verdächtig auf ein Karzinom [31]. Die Mammographie kann bei palpablen Befunden oft diagnostisch weiterhelfen und ausserdem nicht palpable Befunde, auch auf der Gegenseite, aufdecken. Unregelmässige und gruppierte Mikroverkalkungen im Bereich der Resistenz sind verdächtig auf ein Karzinom. Eine unauffällige Mammographie kann aber bei klinischem Verdacht ein Karzinom nicht ausschliessen. Die Ultraschalluntersuchung stellt die Methode der Wahl bei mammographisch dichter Brust (Aussagekraft der Mammographie ist eingeschränkt), während der Schwangerschaft und in der Stillzeit dar. Die Sonographie erlaubt eine Differenzierung zwischen zystischen und soliden Befunden und ist zudem geeignet zur gezielten Punktion oder Biopsie bei Verdacht auf ein Karzinom. Sonographische Zeichen der Malignität sind unscharfe Begrenzung, dorsaler Schallschatten, inhomogene Struktur [32] sowie Unterbrechung anatomischer Grenzflächen. Die Feinnadelpunktion ermöglicht eine Unterscheidung zwischen zystischen und soliden Befunden und meistens eine Diagnosestellung.

Ergeben Zytologie, Mammographie und Klinik alle den Verdacht auf ein Karzinom, wird die Diagnose histologisch in über 99% der Fälle bestätigt. Deuten schliesslich alle 3 Untersuchungen auf eine benigne Veränderung hin, wird in weniger als 0,5% der Fälle histologisch ein Karzinom gefunden [33]. Steht die Dignität eines palpablen Mammabefundes mit den oben genannten Abklärungsmethoden nicht fest, sollte unbedingt eine histologische Diagnose erzwungen werden [31]. Dies kann entweder mit einer Stanzbiopsie oder einer Exzision geschehen.

Die Magnetresonanztomographie ist nur bei besonderen Fragestellungen indiziert. Zum Beispiel um bei der Abklärung eines palpablen Befundes bei Implantatträgerinnen eine wertvolle Zusatzinformation zu erhalten oder einen histologisch und/oder zytologisch nachgewiesenen malignen palpablen Befund bei mammographisch dringendem Verdacht auf Multizentrität und/oder Bilateralität abzuklären.

#### **1.1.4. Diagnostische Massnahmen beim gesicherten Mammakarzinom**

Ein möglichst exaktes Tumor-Staging ist Grundvoraussetzung zur Festlegung eines adäquaten, stadienentsprechenden Therapiekonzeptes.

Dazu sollten in der Regel mindestens Thoraxröntgen, Abdomensonographie und Skelettszintigraphie durchgeführt werden. Zeigen sich hier verdächtige oder unklare Befunde, führt dies zu weiteren Abklärungen mit Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), konventioneller Skelettradiologie und falls nötig zu offener oder radiologisch-gesteuerten Biopsie mit histologischer Beurteilung.

Ergänzend oder alternativ kommt bei Hochrisikopatientinnen die Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluordesoxyglukose (FDG-PET) zum Einsatz. Diese wurde in der Schweiz seit dem 01.01.2001 als kassenpflichtige Indikation im Rahmen einer Evaluationsphase zunächst vorläufig in den Leistungskatalog der obligatorischen Krankenversicherung aufgenommen und ist seit 01.01.2005 definitiver Bestandteil des Leistungskataloges. Die PET wird seit den frühen 90er-Jahren in der Onkologie angewendet und ist den konventionellen bildgebenden Verfahren zum Lymphknoten- und Fernmetastasenstaging überlegen [34]. Sie ermöglicht bei hoher Sensitivität und Spezifität eine Beurteilung des gesamten Körperstamms in einem Untersuchungsgang.

Alle diese Abklärungen dienen dazu, regionale Lymphknoten- und Fernmetastasen nachzuweisen, sowohl bei Erstdiagnose als auch bei einem lokalen Tumorrezidiv. Die häufigsten hämatogenen Metastasen beim Mammakarzinom werden im Skelettsystem gefunden. Weniger häufig finden sich Metastasen in der Lunge und in der Leber. Die Präsenz von Lymphknoten- und Fernmetastasen ist ein wichtiger prognostischer Faktor bei Brustkrebspatientinnen und hat einen signifikanten Einfluss auf das therapeutische Vorgehen. 45-50% aller Patientinnen mit einem Mammakarzinom entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung Fernmetastasen [35].

Die Hormonrezeptorbestimmung (Östrogen- und Progesteronrezeptor) und die Bestimmung des HER2/neu (human epidermal growth factor receptor) sind für die Therapieplanung und die Prognoseeinstufung wichtig. Zudem erfolgt das Tumor-Grading.

Die Feststellung des axillären Lymphknotenstatus ist der wichtigste prognostische Faktor des invasiven Mammakarzinoms [36]. Zudem kann der Nodalstatus den Entscheid zur adjuvanten Therapie beeinflussen. Derzeit ist die chirurgische Lymph-

knotenentfernung mit histopathologischer Aufarbeitung die einzige aussagekräftige Staging-Methode. Bei der Sentinel-Lymphonodektomie wird der primär drainierende Lymphknoten, der sogenannte Wächterlymphknoten durch Injektion eines schwach radioaktiven Tracers markiert, prä- und intraoperativ szintigraphisch lokalisiert und mit Hilfe einer Gamma-Sonde gezielt exstirpiert. Ist der Sentinel-Lymphknoten histologisch positiv, folgt die offene Axilladisektion. In der Mehrzahl der kleineren Primärtumore kann mit diesem Verfahren auf eine offene Axilladisektion verzichtet werden.

Weder die klinische Beurteilung der Axilla [37], noch die aktuellen bildgebenden Verfahren (Sonographie, CT, MRT und FDG-PET [38-43]) können als makroskopische Untersuchungsmodalitäten die mikroskopische histologische Untersuchung ersetzen, um den axillären Lymphknotenstatus zu bestimmen.

### **1.1.5. Therapie des Mammakarzinoms**

Bei lokalisierter Erkrankung, also jedem Stadium ohne Fernmetastasen, erfolgt eine kurative Behandlung.

Patientinnen mit einem Mammakarzinom der Stadien T1-T3 NX M0 wird gemäss Schweizer Guideline [44] grundsätzlich die brusterhaltende Tumorektomie gefolgt von Radiotherapie empfohlen ausser bei einer Reihe von Kontraindikationen wie z.B. Multizentrität des Tumors oder voraussehbar unbefriedigendes kosmetisches Resultat als Folge eines ungünstigen Verhältnisses zwischen Tumorgösse und Brustvolumen.

Mehrere randomisierte und kontrollierte Studien konnten zeigen, dass das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach brusterhaltender Chirurgie gefolgt von Radiotherapie im Vergleich zur Mastektomie identisch sind.

Die Beurteilung des axillären Lymphknotenstatus ist grundsätzlich Bestandteil beider Verfahren.

Zudem trägt die axilläre Lymphknotenentfernung zur Reduktion des axillären Rezidivrisikos bei, wenn diese Lymphknoten befallen sind. Die bis anhin gemachten Studien ergaben Hinweise, dass die axilläre Dissektion einen kleinen positiven Einfluss auf das Überleben haben könnte [45-49].

Beim lokal fortgeschrittenen und beim inflammatorischen Mammakarzinom ist die primäre systemische Therapie (Chemo-, Hormontherapie) indiziert [50]. Auch bei grossen Primärtumoren kann eine primäre systemische Therapie erfolgen, um nach medikamentöser Tumorverkleinerung anstelle einer primären Mastektomie doch noch eine brusterhaltende Tumorektomie durchführen zu können [51].

Verschiedene Charakteristika und biologische Marker implizieren heute eine adjuvante systemische Behandlung auch bei nodal negativen Patientinnen [52].

Die adjuvante systemische Therapie bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom erfolgt aufgrund eines periodisch aktualisierten, standardisierten internationalen Konsens [53].

Nodal-negative Patientinnen werden je nach Alter und Tumorparametern in eine Gruppe mit niedrigem oder höherem Risiko eingeteilt. Patientinnen mit niedrigem Risiko müssen folgende vier Kriterien erfüllen: Tumorgrosse kleiner als 2 cm, Hormonrezeptoren positiv, Grading von 1 und ein Alter von mindestens 35 Jahren. Bei Nichterfüllen eines dieser Kriterien hat die Patientin ein höheres Rezidiv-Risiko. Die adjuvante Therapieempfehlung richtet sich dann nach dem Risiko, dem Menopausenstatus und der Hormonabhängigkeit. Patientinnen mit einem niedrigen Risiko erhalten das Antiöstrogen Tamoxifen oder keine adjuvante systemische Therapie. Prämenopausale Frauen mit höherem Risiko und hormonabhängiger Krankheit stehen sechs verschiedene therapeutische Optionen zur Auswahl, Unterdrückung der Ovarialfunktion plus Tamoxifen mit oder ohne Chemotherapie oder Chemotherapie plus Tamoxifen mit oder ohne Unterdrückung der Ovarialfunktion oder Tamoxifen allein oder die alleinige Unterdrückung der Ovarialfunktion.

Postmenopausalen Frauen mit höherem Risiko und hormonabhängiger Krankheit wird eine adjuvante Behandlung mit Tamoxifen oder eine Chemotherapie plus Tamoxifen empfohlen. Die Einführung von Aromatasehemmern statt, während oder nach einer fünfjährigen Tamoxifentherapie zeigte verbesserte krankheitsfreie Überlebensraten, verglichen mit der bisherigen fünfjährigen Tamoxifentherapie [53].

Patientinnen mit höherem Risiko und nicht-hormonabhängiger Krankheit sollten unabhängig vom Menopausenstatus mit einer Chemotherapie therapiert werden.

Bei nodal-positiven Patientinnen wird die adjuvante Therapieempfehlung durch die Hormonabhängigkeit und den Menopausenstatus bestimmt. Chemotherapie plus Tamoxifen mit oder ohne Unterdrückung der Ovarialfunktion oder Unterdrückung der Ovarialfunktion plus Tamoxifen mit oder ohne Chemotherapie sind die Optionen bei

einer prämenopausalen Patientin mit hormonabhängiger Krankheit. Postmenopausale Patientinnen mit hormonabhängiger Krankheit wird eine Chemotherapie gefolgt von Tamoxifen/Aromatasehemmer oder einer endokrinen Therapie allein empfohlen. Prä- und postmenopausale Patientinnen mit nicht-hormonabhängiger Krankheit erhalten eine Chemotherapie [53].

Kürzlich wurden Ergebnisse von drei grossen adjuvanten Studien, die den Einsatz von Trastuzumab (Herceptin®) untersuchten, vorgestellt. Alle drei Studien zeigten bei noch sehr kurzer Beobachtungszeit eine Halbierung der Rückfallhäufigkeit bei Patientinnen (meist unter 65 Jahren), wenn die Tumoren HER2 überexprimieren oder eine entsprechende Genamplifikation vorliegt [54].

Beim Mammakarzinom mit Fernmetastasen besteht die Therapie je nach Hormonrezeptor- und Menopausenstatus in einer palliativen Chemo- oder Hormontherapie mit oder ohne Unterdrückung der Ovarialfunktion.

Bei diesen Patientinnen versucht die palliative Therapie die Lebensqualität zu verbessern, denn eine Heilung kann mit einer kurativen Behandlungsstrategie (Chirurgie, Radiotherapie und intensive Chemotherapie) nicht mehr erreicht werden.

### 1.1.6. Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate ist abhängig vom Tumorstadium und wird in der Tabelle 1 gezeigt [55].

<u>Stadium</u>	<u>5-Jahres-Überleben</u>
0	99 %
I	92 %
IIA	82 %
IIB	65 %
IIIA	47 %
IIIB	44 %
IV	14 %

**Tabelle 1:** 5-Jahres-Überlebensrate nach Stadium beim Mammakarzinom.



## **2. Patientinnen und Methoden**

### **2.1. Studiendesign und Patientinnenkollektiv**

Seit dem 01.01. 2001 bestand eine Vergütungspflicht der obligatorischen Krankenpflegeversicherung für die Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluordesoxyglukose (FDG-PET) beim Mammakarzinom zum Lymphknotenstaging und zur Diagnostik von Fernmetastasen bei Hochrisikopatientinnen (Tumorgrösse ab T2 oder axillären Lymphknotenmetastasen) im Rahmen einer Evaluationsphase. Seit dem 01.01.2005 ist die FDG-PET ein definitiver Bestandteil des Leistungskataloges. Die Durchführung von PET-Untersuchungen obliegt denjenigen Zentren, welche die Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (SGNM) vom 01.Juni 2000 über die Qualitätsvoraussetzungen für PET erfüllen. Gemäss diesen Richtlinien sind die PET-Installationen zur Führung einer lückenlosen und genauen Patientenakte verpflichtet.

Diese vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) vorgeschriebene Patientenakte diente in unserer Untersuchung dazu, alle Patientinnen, welche eine PET-Untersuchung aufgrund eines Mammakarzinoms in der Klinik für Nuklearmedizin am Kantonsspital St.Gallen hatten, zu identifizieren. Insgesamt waren dies 277 Patientinnen im Zeitraum vom 07.09.2001 bis zum 31.12.2004. Die Diagnosesicherung geschah in allen Fällen entweder zytologisch oder histologisch.

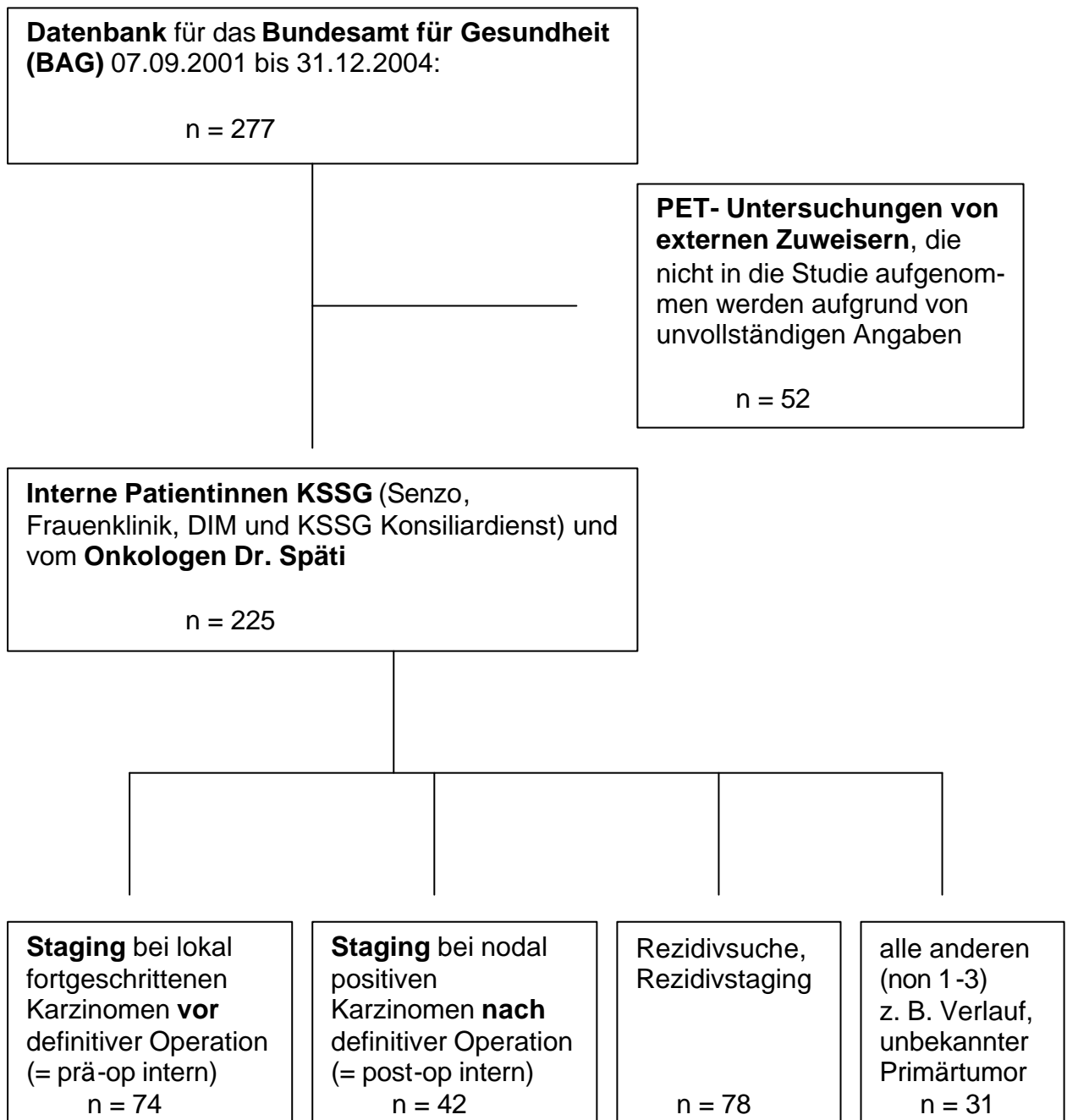
Eingeschlossen in die retrospektive Studie wurden Patientinnen, die am Kantonsspital St.Gallen (Senologie-Zentrum Ostschweiz: SENZO, Frauenklinik, Departement Innere Medizin Fachbereich Onkologie und Konsiliardienst) oder vom Onkologen Dr. Späti behandelt wurden (n = 225).

Diejenigen Patientinnen von externen Zuweisern (n = 52) zur PET-Untersuchung konnten wegen unvollständigen Angaben nicht in die Studie einbezogen werden.

Es erfolgte eine Aufteilung der in die Studie aufgenommenen Patientinnen in vier Gruppen (siehe Abbildung 1).

In die erste Gruppe wurden alle Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom vor der definitiven Operation (n =74), die mit der Frage des Primär-Stagings für eine PET angemeldet wurden, eingeteilt.

Die Frauen mit einem erst nach definitiver Operation diagnostiziertem nodal-positiven Mammakarzinom (n =42) wurden in die zweite Gruppe eingeteilt. Hier veranlassten



**Abbildung 1:** Diagramm Untersuchungsprofil. PET- Untersuchungen beim Mammakarzinom in der Klinik für Nuklearmedizin KSSG gemäss Datenbank für das Bundesamt für Gesundheit (BAG).

die Kliniker eine PET aufgrund der nachträglich festgestellten, nicht erwarteten lokal fortgeschrittenen Tumorausbreitung.

Zur dritten Gruppe gehörten Patientinnen bei denen die Rezidivsuche (n = 78) den Anlass für eine PET-Untersuchung gab (Rezidiv ?, Re-Staging bei Rezidiv).

Alle anderen Patientinnen wurden in die vierte Gruppe (n = 31) eingeteilt, zum Beispiel Verlaufskontrollen unter Chemotherapien oder anderen Therapieformen.

Diese Arbeit beschränkte sich auf die Auswertung der ersten und zweiten Gruppe (n=116). Die dritte und vierte Gruppe wurden in der vorliegenden Arbeit nicht ausgewertet (n=109).

Die Erfassung der notwendigen Patientinnen-Daten (Name, Alter, Mammographie, MR-Mammographie, konventionelle Staging-Untersuchungen, TNM-Klassifikation vor und nach PET, PET-Resultat, zusätzliche bildgebende und andere Verfahren zur Abklärung von positiven PET-Befunden, erneute TNM-Klassifikation nach allen diagnostischen Verfahren) erfolgte anhand einer Excel-Tabelle. Dabei wurden die 277 Patientinnen in der Reihenfolge des PET-Datums mit einer Nummer versehen und in der Tabelle aufgeführt. Aus dieser Tabelle konnte ein anonymisiertes dreiseitiges Auswerteformular für jede Patientin abgeleitet werden (siehe Anhang unter Punkt 8.2.). Dieses Auswerteformular enthielt in chronologischer Reihenfolge die diagnostischen Untersuchungen. Um den Einfluss der PET-Untersuchung auf die Therapie/ den Therapieplan beurteilen zu können, mussten die Daten auf dem Auswerteformular so dargestellt werden, dass die Auswertung ohne und mit dem PET-Resultat getrennt vorgenommen werden konnte. Dies wird im Folgenden beschrieben.

Die erste Seite enthielt Angaben über das Alter, die diagnostischen Massnahmen inklusive aller vorhandenen konventionellen Staging-Untersuchungen, die daraus resultierende TNM-Klassifikation mit Hormonrezeptor- und HER2-Status. Bei den Patientinnen der zweiten Gruppe kam zusätzlich die Angabe über die bereits stattgefundene Therapie (meist Tumorektomie und Axilladissektion) dazu. In der unteren Hälfte der ersten Seite fand sich dann der von den bewertenden Onkologen auszufüllende Therapieplan, bevor diese Kenntnis nahmen vom PET-Resultat. Beim Therapieplan mussten sich die Auswerter für oder gegen die einzelnen therapeutischen Massnahmen wie Chirurgie, Radiotherapie, Chemotherapie, endokrine Behandlung und der Medikation mit Bisphosphonaten mit oder ohne Anbringung einer Markierung beim entsprechenden Feld entscheiden.

Als Beispiel kann das Auswerteformular der Patientin Nr. 265 gesehen werden (siehe Anhang unter Punkt 8.2.).

Die Art und Dauer der Chemotherapie und der endokrinen Behandlung mussten von den Auswertern zusätzlich schriftlich festgehalten werden.

Das PET-Resultat stand auf der zweiten Seite, wo anschliessend die durch das PET-Resultat angepasste TNM-Klassifikation (rot-markiert eine Veränderung im Sinne eines Up-Stagings, grün-markiert eine Veränderung im Sinne eines Down-Stagings) angefügt wurde. Nun musste der Therapieplan unter Einbezug des PET-Resultats und der angepassten TNM-Klassifikation erneut zu den auf der ersten Seite beschriebenen Therapieoptionen von den Auswertern ausgefüllt werden. Auch eine Indikation für eine weiterführende Diagnostik aufgrund des PET-Resultats musste notiert werden. Anschliessend hatten sich die Auswerter mit ja oder nein zur Therapieänderung und Therapiezieländerung zu entscheiden.

Die Diagnostik, die zeitlich nach dem PET stattfand (weiterführende Diagnostik aufgrund des PET-Resultats, im klinischen Alltag die weiterführende Diagnostik zur Bestätigung eines positiven PET-Befundes und bei einem negativen PET-Resultat die Diagnostik zur Vervollständigung der Staging-Untersuchungen), gelangte auf die dritte Seite. Ebenso kam auf die dritte Seite eine erneute TNM-Klassifikation unter Einbezug der weiteren Abklärungen. Auch auf dieser dritten Seite des Auswerteformulars mussten die Auswerter nochmals eine allfällige Therapieänderung aufgrund der weiterführenden Diagnostik dokumentieren und spezifizieren, woraus diese bestand.

Die Auswertung führten drei Onkologen (Auswerter 1-3) unabhängig voneinander aus. Diese 3 Kadermitarbeiter erhielten eine einseitige Anleitung zu den Auswerteformularen (siehe Anhang unter Punkt 8.1.). Dieses Manual enthielt unter anderem die nachfolgend beschriebenen Angaben.

Die TNM-Klassifikation zum Beschreiben der anatomischen Karzinomausdehnung beruhte auf den bis zum jeweiligen Zeitpunkt bekannten Untersuchungsergebnissen und erfolgte bei allen Patientinnen nach der 6th Edition des AJCC (American Joint Committee on Cancer) „Cancer Staging Manual“. Bei denjenigen Frauen, bei denen in der Krankengeschichte die Ausbreitung der Tumorerkrankung nach der 5th Edition des AJCC klassifiziert worden war, wurde die Klassifikation an die 6th Edition angepasst.

Änderungen der TNM-Klassifikation aufgrund der Resultate von FDG-PET oder nachfolgender konventioneller Untersuchungen waren rot (= Up-Staging) oder grün (= Down-Staging) hervorgehoben.

Die Definition der Fernmetastasen in M0 und MX geschah folgendermassen: bei einem Tumorstadium T1 N0 wurde für das Fernmetastasen-Staging "M0" angenommen, auch wenn nicht alle konventionellen Staginguntersuchungen (Thorax-Röntgen, Abdomensonographie, Skelettszintigraphie) durchgeführt worden waren.

Bei einem höheren Stadium wie T2 NX oder TX N1 erforderte die Klassifikation als "M0" unauffällige Befunde in allen konventionellen Staginguntersuchungen (Thorax-Röntgen, Abdomensonographie, Skelettszintigraphie).

Fehlte eine dieser drei Staginguntersuchungen (Thorax-Röntgen, Abdomensonographie, Skelettszintigraphie) oder erbrachte einen fraglichen Befund, wurde für das Fernmetastasen-Staging "MX" angenommen.

Bezüglich des Hormonrezeptorstatus erfolgten alle Angaben für die Östrogen- und Progesteronrezeptoren entsprechend der semiquantitativen Methode nach Remmele und Stegner als Scores von 0-12. Als Rezeptor-positiv galten Scores = 2 (>10% positive Zellen). Angaben für HER2 erfolgten als positiv oder negativ. HER2 wurde immunhistochemisch mit dem HercepTest® der Firma DAKO und/oder mit dem FISH-Test® der Firma PathVysion bestimmt.

Da die Patientinnendaten auf dem Auswerteformular ohne Angabe individueller Faktoren (z.B. Brustgrösse, Bevorzugung bestimmter Therapieformen, usw.) erfolgten, wurden folgende vereinfachende Festlegungen/Definitionen getroffen:

- Falls es das Tumorstadium erlaubte, wurde brusterhaltende Chirurgie angestrebt.
- Bei T2-Tumoren (large operable) erfolgte eine neo-adjuvante Behandlung in der Absicht, brusterhaltende Chirurgie zu ermöglichen.
- Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ohne Fernmetastasen folgte die Ablatio nach primärer Systemtherapie (lokal fortgeschrittene Tumore = Tumorstadien = T3 und/oder Nodalstatus = N2).
- Bei Nodalstatus = N2b wurde das Radiotherapiefeld in kurativer Intention angepasst.

Bei Chemotherapie und/oder Hormontherapie mussten Typ und Dauer der Therapie zusätzlich handschriftlich festgehalten werden.

Bei Patientinnen mit einem präoperativ durchgeführten und positiven axillären FDG-PET (N1), welches ohnehin durch die nachfolgende operative Diagnostik (Sentinel-

Lymphonodektomie oder axilläre Lymphknotendissektion) erbracht worden wäre, wurden die FDG-PET-Befunde nicht als Therapieänderung gewertet.

Die Resultate der drei auswertenden Onkologen zu den Therapieänderungen und den Therapiezieländerungen wurden zu jeder Patientin in die bereits beschriebene Excel-Tabelle eingetragen und tabellarisch zusammengefasst (siehe Kapitel 3 Ergebnisse).

Die Zuweiser der Patientinnen zur FDG-PET-Untersuchung gliederten sich gemäss Tabelle 2 auf.

<i>Zuweiser zur FDG-PET-Untersuchung</i>	n	Prozent (%)
Patientinnen	116	
Frauenklinik Kantonsspital St.Gallen	44	38
Senologie-Zentrum-Ostschweiz	43	37
Dr. Späti, Onkologe in St.Gallen	24	21
Departement Innere Medizin Kantonsspital St.Gallen (DIM)	4	3
Departement Chirurgie Kantonsspital St.Gallen (DCH)	1	1

**Tabelle 2:** Die Zuweiser aller Patientinnen (Gruppe 1 und 2) zur FDG-PET-Untersuchung.

In der Tabelle 3 sind die Zuweiser der Patientinnen der Gruppe 1 und 2 getrennt aufgelistet.

<i>Zuweiser zur FDG-PET-Untersuchung</i>	n	%	n	%
	Gruppe 1		Gruppe 2	
Patientinnen	74		42	
Frauenklinik Kantonsspital St.Gallen	30	41	14	33
Senologie-Zentrum-Ostschweiz	37	50	6	14
Dr. Späti, Onkologe in St.Gallen	4	5	20	48
DIM	3	4	1	2,5
DCH	0	0	1	2,5

**Tabelle 3:** Die Zuweiser der Patientinnen der Gruppe 1 und 2 getrennt aufgelistet. Der Altersbereich der untersuchten Patientinnen lag zwischen 32,3 und 82,6 Jahren mit einem Median von 56,1 Jahren. Die Einzelheiten über die demographischen

Angaben, die Tumorstadien vor der PET und die histologischen Tumortypen der 116 Patientinnen sind in der Tabelle 4 aufgeführt.

In der Tabelle 5 sind diese Daten getrennt in die beiden Gruppen (präoperative und postoperativ Gruppe) dargestellt.

Staging-Untersuchungen vor der PET wurden durchgeführt: 67 Patientinnen Röntgenthorax, 48 Patientinnen Abdomensonographie, 31 Patientinnen Skelettszintigraphie, 13 Patientinnen Thorax-Computertomographie, 14 Patientinnen Abdomen-Computertomographie und eine Patientin Magnetresonanztomographie des Schädels.

<i>Alter, Tumorstadium und histologische Tumortypen</i>		
	n	Prozent (%)
<b>Patientinnen</b>	116	
Alter bei PET		
- Median	56,1	
- Range	32,3-82,6	
- Mittelwert	59,3	
<b>Tumorstadium vor der PET</b>		
<b>I</b>	7	6
<b>IIA</b>	26	22
<b>IIB</b>	15	13
<b>IIIA</b>	18	15
<b>IIIB</b>	24	21
<b>IIIC</b>	16	14
<b>IV</b>	10	9
<b>Histologie</b>		
Invasiv duktales Karzinom	67	58
Invasiv lobuläres Karzinom	6	5
Invasiv duktulo-lobuläres Karzinom	6	5
Inflammatorisches Karzinom	10	9
Undifferenziertes Karzinom	4	3
Grosszelliges Karzinom	4	3
Andere Typen	11	10
Nicht spezifiziert	8	7

**Tabelle 4:** Alter, Tumorstadien und histologische Tumortypen der 116 Mammakarzinom-Patientinnen.



<i>Alter, Tumorstadium und histologische Tumortypen</i>				
	n	%	n	%
<b>Patientinnen</b>	74		42	
	Gruppe 1		Gruppe 2	
<b>Alter bei PET</b>				
- Median	55,7		51,1	
- Range	38,3-82,6		32,3-80,1	
- Mittelwert	60,7		56,7	
<b>Tumorstadium vor der PET</b>				
<b>I</b>	6	8	1	2
<b>IIA</b>	18	24	8	19
<b>IIB</b>	9	12	6	15
<b>IIIA</b>	8	11	10	24
<b>IIIB</b>	23	31	1	2
<b>IIIC</b>	3	4	13	31
<b>IV</b>	7	10	3	7
<b>Histologie</b>				
Invasiv duktales Karzinom	35	47	32	77
Invasiv lobuläres Karzinom	5	7	1	2
Invasiv duktulo-lobuläres Karzinom	2	3	4	10
Inflammatorisches Karzinom	9	12	1	2
Undifferenziertes Karzinom	4	5	0	0
Grosszelliges Karzinom	2	3	1	2
Andere Typen	10	13	2	5
Nicht bekannt	7	10	1	2

**Tabelle 5:** Alter, Tumorstadien und histologische Tumortypen der 116 Mammakarzinom-Patientinnen getrennt in die präoperative und postoperative Gruppe (Gruppe 1 und 2; %-Zahlen gerundet).

## **2.2. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)**

### **2.2.1. Funktion und Vorteile gegenüber konventionellen bildgebenden Verfahren**

Bei der Positronen-Emissionstomographie handelt es sich um ein modernes nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren der onkologischen, neurologischen und kardiologischen Diagnostik, bei dem mit Positronenstrahlern markierte Radiopharmazeutika angewendet werden.

Positronenemitter besitzen bestimmte physikalische Eigenschaften, welche sie von den in der konventionellen diagnostischen Nuklearmedizin verwendeten Radionukliden unterscheiden. Beim Positronenzerfall wird ein  $\beta^+$ -Teilchen entsendet, das nuklidspezifisch einige Millimeter weit im Gewebe fliegt, ehe es auf ein Elektron trifft und beide Teilchen in zwei Gammaquanten mit einer Energie von je 511 keV umgewandelt werden (Annihilation). Für die PET werden kurzlebige Isotope verwendet, die unter Aussendung eines Positrons ( $\beta^+$ ) zerfallen. Positronen sind positiv geladene Antielektronen. Die in der PET-Diagnostik verwendeten Isotope werden typischerweise in einem Zyklotron hergestellt und besitzen kurze Halbwertszeiten (110 Minuten für F-18). Aufgrund der kurzen Halbwertszeit muss der PET-Scanner in der Nähe eines Zyklotrons liegen. Bei der FDG-PET zerfällt das Isotop Fluor-18 mit einer Halbwertszeit von 110 Minuten unter Aussendung eines Positrons in Sauerstoff-18.  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglukose (FDG) ist ein Deoxyglukose-Analogon gekoppelt an  $^{18}\text{F}$ . Bei der Registrierung der Gammaquanten (Photonen) durch den PET-Scanner wird der Ort des Positronenzerfalls durch einen Computer ermöglicht. Die Anzahl der empfangenen Strahlungssignale ergibt eine Aussage über die Höhe der Glukose-Stoffwechselaktivität in dem Bereich, wo sich die markierte Substanz anreichert [56, 57].

Nach der intravenösen Verabreichung wird FDG analog der Glukose in allen lebenden und Glukosetransporter-exprimierenden Zellen (normale Zellen und Krebszellen) aufgenommen. Die FDG soll in eine kontralaterale Armvene zum Mammakarzinom injiziert werden, damit eine artifizielle Tracer Speicherung in der ipsilateralen axillären Region vermieden werden kann. Die Zunahme des Glukosemetabolismus in Tumorzellen ist notwendig, um den Energiebedarf dieser üblicherweise rasch teilenden Zellen zu gewährleisten. Die höhere Aufnahme der Krebszellen resultiert in einer gesteigerten Strahlenproduktion verglichen mit den umgebenden

normalen Zellen. Brown und Wahl [58] untersuchten den Grund für den erhöhten Glukosemetabolismus in den Mammakarzinomzellen. Sie fanden eine höhere Glukosetransporter GLUT-1 Expression in den Brustkrebszellen verglichen mit den normalen Brustzellen. Gemäss [58-60] wird auch der Glukosetransporter GLUT-3 überexprimiert.

Die Summe der FDG-Akkumulation im Gewebe reflektiert den zugrundeliegenden Glukosemetabolismus. Bösartige Tumoren mit einem hohen Malignitätsgrad (Grad 3) neigen zu höheren Glukoseraten und folglich zu einer grösseren FDG-Aufnahme als solche mit einem niedrigen Malignitätsgrad (Grad 1) und benignen Läsionen [61].

In der Zelle wird FDG von der Hexokinase, deren Expression in Karzinomzellen ebenfalls hochreguliert ist, bei der Position 6-OH phosphoryliert. Der dadurch entstehende Metabolit, FDG-6-Phosphat, kann nicht mehr weiter entlang des Glykolyse-Weges verstoffwechselt werden, wie dies mit Glukose geschieht, weil dem FDG-Molekül eine 2-OH-Gruppe fehlt. Stattdessen bleibt FDG-6-Phosphat intrazellulär gefangen und dient so als Marker für die zelluläre Glykolyserate während einer gewissen Zeitperiode. In dieser Zeitperiode (normalerweise 45-60 Minuten nach der FDG-Injektion) wird das PET-Scanning durchgeführt [62]. 45-60 Minuten nach der Injektion von FDG ergibt sich ein gutes Tumor/Hintergrund-Verhältnis, welches zu einer klaren optischen Darstellung der pathologischen Läsionen führt.

Die quantitative FDG-Aufnahme im Tumor korreliert gut mit der Anzahl der lebenden Krebszellen sowohl in vitro als auch in vivo [63-65].

Während der Zeit zwischen Injektion und Bildgebung muss der Patient ruhig und entspannt bleiben. Jede stärkere Tätigkeit kann eine FDG-Aufnahme in der jeweiligen Muskulatur verursachen.

Alle Patientinnen wurden mit einer Ganzkörper-PET-Kamera (Advance NXi der Firma General Electric) untersucht. Eine Ganzkörper-PET umfasst den Untersuchungsbereich von der Schädelbasis bis zur Mitte der Oberschenkel. Dieser Scanner hat ein axiales Sichtfeld von 15,3 cm. Das Auflösungsvermögen der Kamera beträgt 4,3 mm (Full width at half maximum (FWHM)). Die Ganzkörperaufnahmen erfolgten 45-60 Minuten, Zielaufnahmen 100-120 Minuten nach intravenöser Verabreichung von ca. 370 MBq F-18-Fluorodeoxyglukose.

Die Patientinnen fasteten während mindestens 6 Stunden vor der Durchführung der FDG-PET Untersuchung. Die Untersuchungen erfolgten für die Ganzkörperaufnahme

in Rückenlage mit anliegenden Armen sowie für eine Zielaufnahme der Axillae und Mammae in Bauchlage unter Elevation der Arme.

Bildgebende Verfahren, welche die metabolischen Gewebemuster von onkologischen Krankheiten untersuchen, gewinnen immer mehr an klinischer Bedeutung [66, 67]. Die erhöhte Glykolyse von Krebszellen ist seit dem Bericht von Warburg et al. [68] im Jahre 1930 bekannt. Die Positronen-Emissions-Tomographie verschafft die Möglichkeit, den Tumormetabolismus in vivo zu untersuchen.

Die erste Anwendung der FDG-PET bei Frauen mit einem Mammakarzinom erfolgte im Jahre 1984 und beabsichtigte die Untersuchung des Tumormetabolismus, indem der Blutfluss und der Sauerstoffverbrauch gemessen wurde [69]. Wahl et al [70] machte 1991 die erste diagnostische Studie bei 10 Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom und war erfolgreich in der Visualisierung aller malignen Läsionen.

### **2.2.2. Nachteile und Grenzen**

Wie alle bildgebenden Verfahren hat die FDG-PET Nachteile und Grenzen.

1. Moderne PET-Scanner haben ein räumliches Auflösungsvermögen von ca. 5 mm. Dies bedeutet, dass ein negatives FDG-PET Resultat kleine Tumoren und Metastasen (= doppelte FWHM) nicht sicher ausschliesst, wenngleich intensiv stoffwechselaktive Tumorherde auch zur Darstellung gelangen können, wenn diese kleiner als die Auflösung des PET-Scanners sind.
2. Normale und/oder nichtspezifische FDG-Tracer Aktivität kann in vielen Organen und Geweben wie Hirn, Muskel, Herz, Magen-Darm, Nieren und Harnblase vorkommen. Diese Aktivitäten können mit dem Tumor überlappen oder die Signal zu Hintergrund Verhältnisse verändern und so zu einer verminderten Sensitivität und Spezifität der PET führen.
3. Aufgrund der obengenannten Limitationen (hohe Hintergrundaktivität des Gehirns) besitzt die FDG-PET zum Nachweis von Hirnmetastasen allgemein eine verhältnismässig niedrige Sensitivität [71].
4. FDG wird nicht nur in malignen Zellen angereichert, sondern auch in entzündlich verändertem Gewebe wie zum Beispiel bei einem Abszess, einer Weichteilinfektion, Tuberkulose und Sarkoidose. Dabei sind die zellulären Infiltrate von Granulozyten und Makrophagen mit ihrer erhöhten Glykolyse für die FDG-Anreicherung

verantwortlich. Auch braunes Fettgewebe im Bereich der supraclaviculären Region und postoperative Veränderungen können ein falsch-positives Resultat bewirken.

5. Bei Patientinnen mit Diabetes ist es möglich, dass erhöhte Blutglukosespiegel die FDG-Aufnahme im Tumor signifikant reduzieren und so zu falsch-negativen Befunden führen. Deshalb ist eine Blutglukose Bestimmung bei Diabetikerinnen vor der PET-Untersuchung unerlässlich [62].

6. Invasiv lobuläre Mammakarzinome lassen sich weniger gut darstellen als invasiv duktales Karzinome [72]. In einer prospektiven Studie untersuchten Grippa et al [73] 86 Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom Stadium T1-3 vor Brustchirurgie und verglichen die FDG-Aufnahme im Tumor semi-quantitativ, berechnet als sogenannte SUV-Werte (standardized uptake values), mit dem postoperativen histopathologischen Ergebnis. Die SUV-Werte waren signifikant höher für invasiv duktales Karzinome (n=68; median SUV= 5,6) verglichen mit invasiv lobulären Karzinomen (n=18; median SUV= 3,8).

7. Höhergradige Karzinome (Grad 2 und 3) zeigen eine stärkere FDG-Aufnahme als gut differenzierte Karzinome (Grad 1) [73, 74].

### **2.2.3. Datenanalyse**

Alle FDG-PET-Untersuchungen fanden am Kantonsspital St.Gallen in der Klinik für Nuklearmedizin statt. Die Auswertungen der Bilder erfolgte jeweils durch einen Assistenzarzt und einen Facharzt für Nuklearmedizin visuell auf einem Computermonitor in der transaxialen, coronalen und sagittalen Ebene (Schichtdicke von 4,3 mm in allen drei Ebenen) mit einer kommerziellen Ganzkörper-Sicht Software (Software Version 6.19 der Firma General Electric). Im Rahmen unserer Studie hat dann ein Facharzt für Nuklearmedizin die PET-Resultate in die Excel-Tabelle übertragen. Dabei wurde das Resultat für jedes Organ (Knochen, Lunge, Leber, anderes Organ) oder die anatomische Lokalisation (Brust, Axilla/infraclaviculär, supraclaviculär, parasternal, infradiaphragmal/cervical) in eine der drei folgenden Kategorien eingeteilt:

- ohne Befund (Normalbefund/nicht maligne)
- pathologisch (sicher maligne)
- nicht zuordbar.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Auswertung alle Patientinnen

##### 3.1.1. Änderungen der regionalen Lymphknoten-Stadien

Insgesamt ergaben sich durch die FDG-PET bei 46 von den 116 Patientinnen Änderungen beim regionalen Lymphknoten-Staging (39,7%).

Von 48 Patientinnen mit einem N0-Stadium vor PET wurden 20 (17,3%) in ein höheres N-Stadium eingestuft. Unter den Patientinnen mit N1-Stadium vor PET wurden 16 (13,8%) durch die PET vom N1-Stadium in ein tieferes oder ein höheres N-Stadium eingeordnet. Bei den übrigen N-Stadien betragen die prozentualen Anteile jeweils 4,3% für die Ausgangsstadien N2 bzw. N3a. Die Anzahl Änderungen der einzelnen regionären Lymphknoten-Stadien sind in den Abbildungen 1-3 graphisch dargestellt.

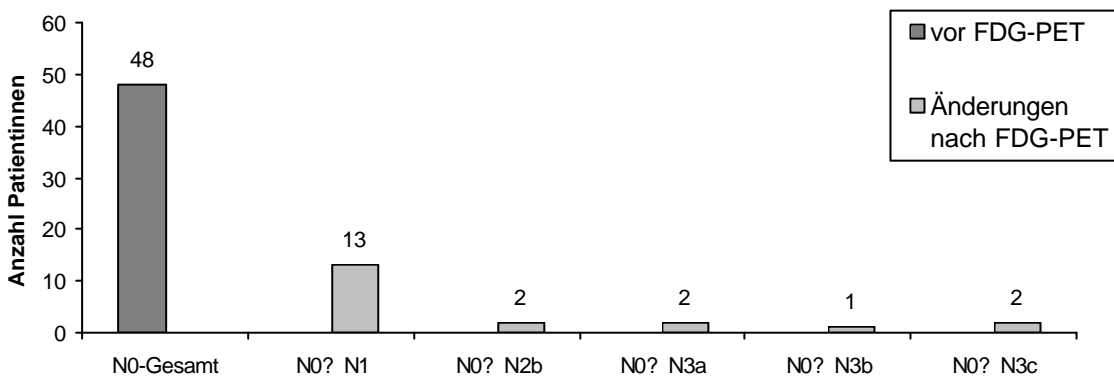


Abbildung 2

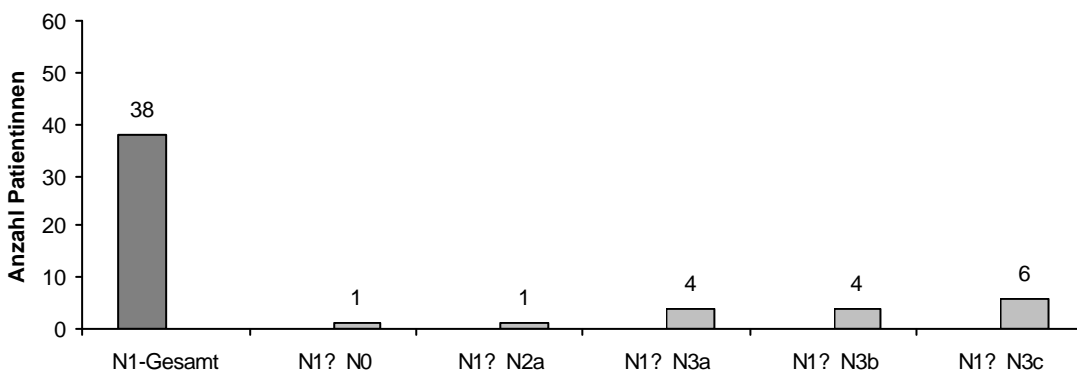
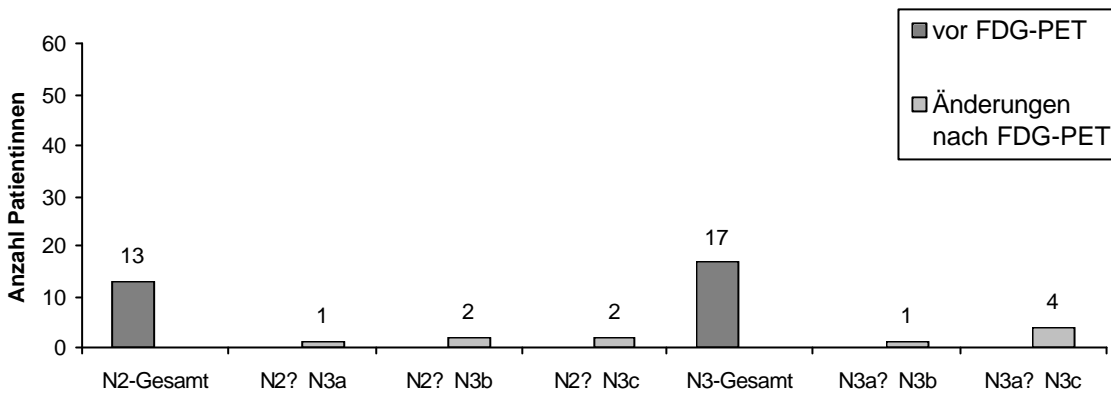


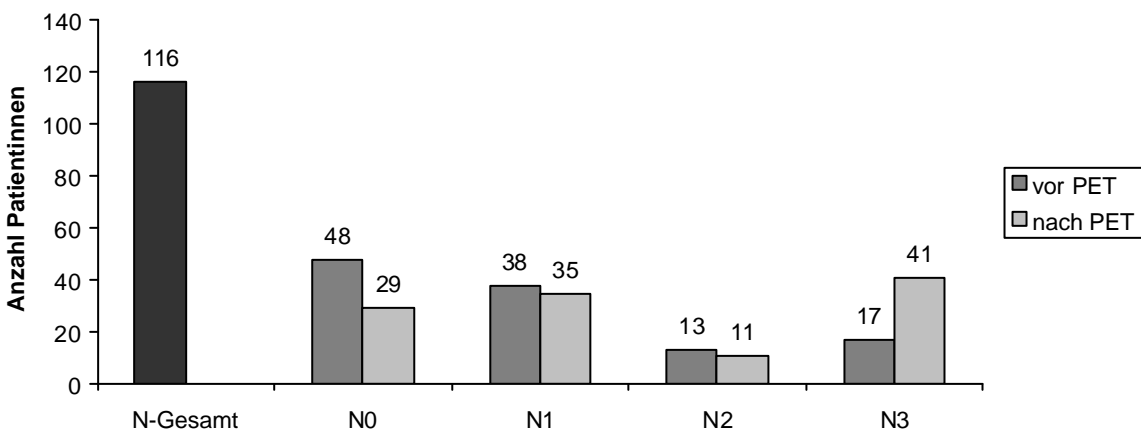
Abbildung 3



**Abbildung 4**

**Abbildung 2-4:** Gesamtzahl Patientinnen mit N0-, N1-, N2- und N3-Stadium vor der FDG-PET und Anzahl der Patientinnen mit Änderung des N-Stadiums aufgrund der Resultate der FDG-PET.

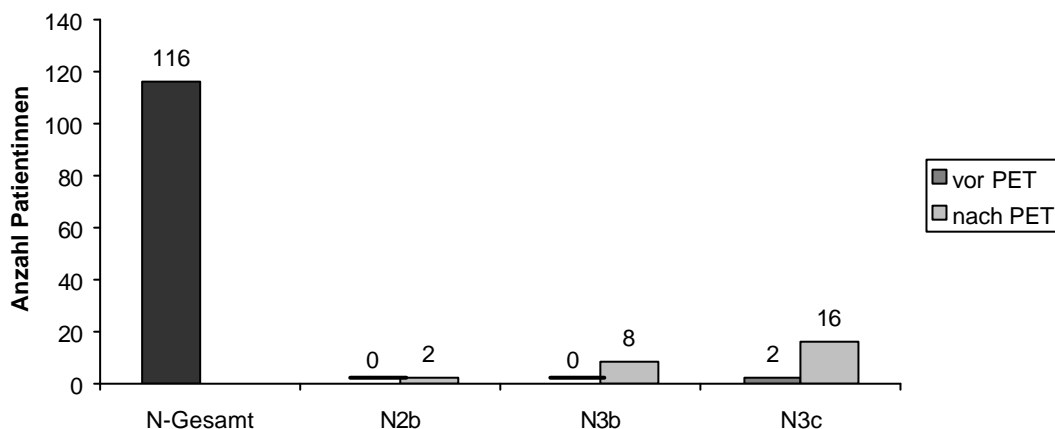
Vor der PET hatten 48 Patientinnen das Stadium N0 und nach der PET waren dies noch 29 Patientinnen. Bei 28 Patientinnen kam es zu keiner Änderung des N0-Stadiums durch die PET. Eine vor der PET als nodal-positiv beurteilte Frau (klinisch und sonographisch 1,2 x 1,6 cm grosser axillärer Lymphknoten) wurde anhand der PET in das N0-Stadium zurückgestuft. In das N1-Stadium waren vor der PET 38 und nach der PET 35 Patientinnen eingeteilt. Zum N2-Stadium zählten vor der PET 13 und nach der PET 11 Frauen. Die Anzahl der Patientinnen mit einem N3-Stadium erhöhte sich durch die PET von 17 auf 41 Fälle.



**Abbildung 5:** Verteilung der regionalen Lymphknotenstadien vor und nach der PET.

Die geringe Differenz der Änderungen im N1- und N2-Stadium vor und nach der PET kam dadurch zu Stande, dass 15 Patientinnen vom N0-Stadium ins Stadium N1 oder N2 klassifiziert wurden und insgesamt 19 Patientinnen mit dem Stadium N1 oder N2 ins Stadium N3 gelangten. Abbildung 5 zeigt die Anzahl Patientinnen mit den jeweiligen N-Stadium vor und nach der PET.

In den Untergruppen der regionalen Lymphknotenstadien, d.h. der Stadien N2b, N3b und N3c ergaben sich die nachfolgend beschriebenen Änderungen. Vor der PET waren sowohl in das N2b-Stadium als auch in das N3b-Stadium keine Patientinnen eingeteilt. Mit der PET wurden bei 2 Frauen parasternale Lymphknotenmetastasen im N2b-Stadium und bei 8 Frauen im N3b-Stadium entdeckt. Supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen (N3c-Stadium) fanden sich vor der PET bei 2 Patientinnen nach der PET bei 16 Patientinnen (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Anzahl Änderungen der Stadien N2b, N3b und N3c aufgrund des PET-Resultates.

Zusammenfassend erfuhren 45 der 116 Patientinnen ein Upstaging (38,8%) und eine Patientin ein Downstaging (0,9%).

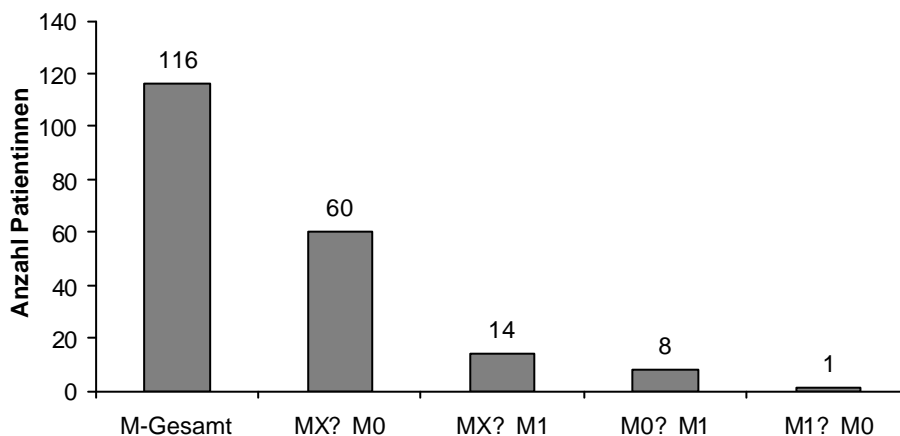
### 3.1.2. Änderungen der Fernmetastasen-Stadien

Insgesamt ergaben sich durch die PET bei den 116 Patientinnen 83 Änderungen beim Fernmetastasen-Staging (71,5%). Dabei konnte bei 60 Patientinnen mit einem MX-Stadium vor der PET (51,7%) aufgrund unvollständiger konventioneller



Abklärungen oder mit fraglichen Befunden in den bisherigen Abklärungen (siehe Kapitel 2 Material und Methoden) nach der PET ein M0-Stadium gesichert werden. Bei 14 Patientinnen mit einem MX-Stadium (12%) wurde durch das PET-Resultat ein Stadium M1 festgestellt. Acht Patientinnen mit einem M0-Stadium vor der PET (6,9%) zeigten nach der PET ein M1-Stadium. Eine Patientin mit einer falsch positiven Skelettszintigraphie (M1-Stadium; 0,9%) konnte mithilfe des PET-Befundes richtig als M0 klassifiziert werden (die weiterführende Abklärung mittels Magnetresonanztomographie brachte die Diagnose einer transitorischen Osteoporose des Beckens).

Die Abbildung 7 zeigt die Anzahl Änderungen der einzelnen Fernmetastasen-Stadien.



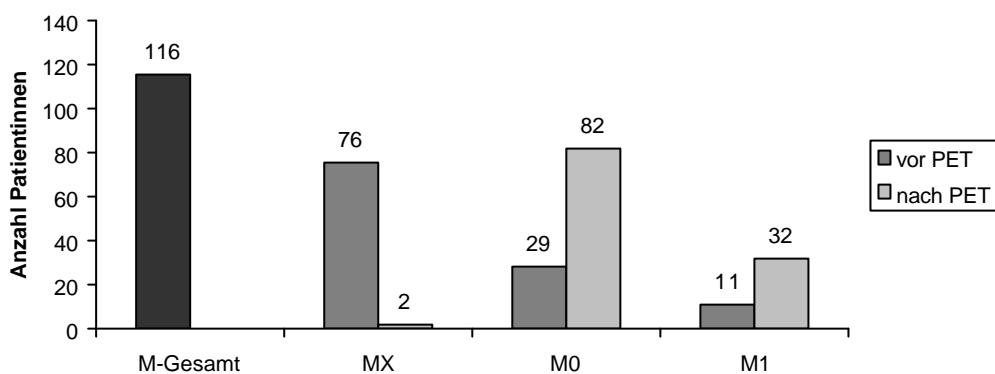
**Abbildung 7:** Gesamtzahl Patientinnen und Anzahl Änderungen des M-Stadiums aufgrund der PET-Resultate.

Die PET entdeckte bei 22 von 116 Patientinnen (18,9%) Fernmetastasen. Bei acht Patientinnen waren diese in den zuvor durchgeführten bildgebenden Staginguntersuchungen verborgen geblieben. Die Lokalisationen der Fernmetastasen sind in der Tabelle 6 aufgelistet. Bei einer von diesen 22 Patientinnen war das Resultat der PET falsch positiv (Patientin Nr. 47). Die FDG-Mehrspeicherung prävertebral subphrenisch zeigte in der anschließenden Computertomographie des Abdomens eine Berstungsfraktur des zweiten Lendenwirbelkörpers.

Von den 13 Patientinnen mit Knochenmetastasen waren bei 8 Patientinnen zwei oder mehrere Skelettabschnitte betroffen und bei 5 Patientinnen nur je eine Knochenmetastase vorhanden.

Bei 10 Patientinnen kam es zu keiner Änderung des M1-Stadiums. Diese bereits in den konventionellen Staging-Untersuchungen diagnostizierten Fernmetastasen wurden durch die PET bestätigt.

Vor der PET waren 76 Patientinnen im Fernmetastasen-Stadium MX und nach der PET lediglich noch 2 Patientinnen im MX-Stadium klassifiziert. In das M0-Stadium waren vor der PET 29 Frauen und nach der PET 82 Frauen eingeteilt. Die Anzahl Patientinnen mit einem M1-Stadium erhöhte sich durch die PET von 11 auf 32 Patientinnen (Abbildung 8)



**Abbildung 8:** Anzahl Änderungen der M-Stadien durch die PET-Resultate.

Mit der PET-Untersuchung konnten 74 Patientinnen mit einem unklaren Fernmetastasen-Status sicher in die Stadien M0 (60 Patientinnen) und M1 (14 Patientinnen) klassifiziert werden.

Zwei Patientinnen mit einem MX-Stadium vor der PET blieben auch nach der PET in diesem Stadium eingeteilt. Eine von diesen beiden Frauen hatte in der PET einen positiven Adnexbefund beidseits und positive Lymphknoten retroperitoneal. Differentialdiagnostisch kamen ein Ovarialkarzinom als Zweitkarzinom mit lokalen Lymphknotenmetastasen oder Mammakarzinom-Metastasen in beide Ovarien und die retroperitonealen Lymphknoten in Frage. Die weiterführende Laparatomie mit histologischer Untersuchung der Adnexen und Lymphknoten zeigte, dass es sich um Metastasen eines lobulären Mammakarzinoms handelte. Die andere Patientin wies neben einem rechtsseitigen grossen exulzierenden Mammakarzinom radiologisch eine 6x6 cm grosse Raumforderung hilär links auf. Die Bronchoskopie mit Entnahme von Biopsien ergab ein kleinzelliges Bronchuskarzinom.

**Änderung des M0- oder MX-Stadiums in ein M1-Stadium aufgrund des PET-Resultats: Teil 1 der Tabelle 6.**

Pat. Nr.	Stadium	Tumor-Typ	durchgeführte Staging-Untersuchungen	Lokalisationen mit erhöhter FDG-Aufnahme (Fernmetastasen)	Bestätigung
13	IIIB	inflammatorisch	keine	obere BWS	Ja, MRT
39	IIIB	invasiv duktal	US-Abdomen u. GK o.B.	phrenischer LK	Nein, CT-Abdomen o.B.
47	IIB	invasiv duktal	US-Abdomen, Thorax u. GK o.B.	prävertebral subphrenisch	Nein, CT-Abdomen: Fraktur LWK 2 (PET falsch positiv)
52	IIIA	nd	US-Abdomen, Thorax u. GK o.B.	mediastinaler LK, Leber	Ja, CT-Thorax (LK) Nein, Abdomen-CT (Leber)
54	IIIC	inflammatorisch	Thorax, Abdomen u. Thorax-CT und GK o.B.	parasternal kontralateraler LK	Nein
55	IIIB	Karzinom	US-Abdomen unklarer Befund, Thorax o.B.	Leber	Nein
57	IIIC	undifferenziert	Thorax-u. Abdomen-CT o.B.	mediastinaler u. subphrenischer LK, Rippe, BWS	Nein, Skelettszintigraphie (falsch negativ)
66	IIIC	invasiv duktal	Thorax o.B.	HWS, BWS	Nein
111	IIIC	Adeno-Karzinom	US-Abdomen, Thorax u. GK o.B.	mediastinaler LK	Ja, CT-Thorax
112	IIIC	invasiv duktal	US-Abdomen, Thorax u. GK o.B.	BWK 12	Ja, MRT
121	IIIC	invasiv duktal	keine	mediastinaler LK, Rippen, LWS, Becken	Ja, Thorax-CT
128	IIIB	invasiv duktal	keine	mediastinaler LK, Rippen, BWS, LWS, Becken	Ja, Thorax-u. Abdomen-CT

Abkürzungen: MRT, Magnet-Resonanz-Tomographie; US, Ultraschall; GK, Ganzkörper-Szintigraphie; CT, Computertomographie; Thorax, Röntgen-Thorax; PET, Positronen-Emissions-Tomographie; BWS, Brustwirbelsäule; HWS, Halswirbelsäule; LWS, Lendenwirbelsäule; LWK, Lendenwirbelkörper; BWK, Brustwirbel-Körper; LK, Lymphknoten; nd, nicht dokumentiert; o.B., ohne Befund.

**Teil 2 der Tabelle 6:**

Pat. Nr.	Stadium	Tumor-Typ	durchgeführte Staging-Untersuchungen	Lokalisationen mit erhöhter FDG-Aufnahme (Fernmetastasen)	Bestätigung
137	IIIC	invasiv duktal	US-Abdomen u. Thorax o.B.	gesamte Wirbelsäule, Becken	Nein
143	IIIC	nd	US-Abdomen, Thorax u. GK o.B.	phrenischer LK	Nein, Thorax-u. Abdomen-CT o.B.
171	IIIB	inflammatorisch	US-Abdomen u. Thorax o.B.	zervikaler LK	Nein
191	IIIB	invasiv duktal	US-Abdomen u. Thorax o.B.	mediastinaler LK, Rippen, BWS Lunge	Nein
206	IIIC	invasiv dukto- u. lobulär	US-Abdomen, Thorax u. GK o.B.	phrenischer LK	Nein, Thorax-CT Abdomen-CT o.B.
208	IIIB	inflammatorisch	keine	Rippen, Clavicula, HWS, BWS	Nein
210	IIA	grosszellig	US-Abdomen: Leberläsion, weiter abzuklären, Thorax o.B.	Leber, LWK 2	Nein
213	IIIB	invasiv dukto-lobulär	keine	Becken	Ja, MRT
265	I	invasiv duktal	US-Abdomen, Thorax u. GK o.B.	LWK 3	Ja, MRT
273	IIA	invasiv duktal	keine	Wirbelsäule, Becken, Scapulae Rippen	Ja, MRT

Abkürzungen: MRT, Magnet-Resonanz-Tomographie; US, Ultraschall; GK, Ganzkörper-Szintigraphie; CT, Computertomographie; Thorax, Röntgen-Thorax; PET, Positronen-Emissions-Tomographie BWS, Brustwirbelsäule; HWS, Halswirbelsäule; LWS, Lendenwirbelsäule; LWK, Lendenwirbelkörper; BWK, Brustwirbel-Körper; LK, Lymphknoten; nd, nicht dokumentiert; o.B., ohne Befund.

**Tabelle 6:** Analyse der 22 Mammakarzinom-Patientinnen mit einer Änderung des MO- oder MX-Stadiums in ein M1-Stadium aufgrund des PET-Resultats. Nummer der Patientin gemäss Excel-Tabelle der 277 in chronologischer Weise nach dem PET-Datum geordneter Patientinnen. Lokalisationen mit erhöhter FDG-Aufnahme ausserhalb der Brust und der regionalen Lymphknoten.

Organ oder Lokalisation der Fernmetastase	Anzahl Patientinnen
Knochen	13
Leber	3
Lunge	1
Mediastinum	6
phrenisch	3
subphrenisch	2 (eine falsch positiv)
parasternal kontralateral	1
zervikal/suprajugulär	1

**Tabelle 7:** Anzahl Patientinnen mit Fernmetastasen nach Organ oder Lokalisation aufgrund der PET-Resultate.

### 3.1.3. Therapieänderungen

Therapieänderungen, basierend auf den Änderungen der regionalen Lymphknoten- und Fernmetastasen-Stadien durch die PET-Resultate, resultierten je nach Auswerter bei 36 bis 38 Patientinnen (31,9%  $\pm$  0,7%) von insgesamt 116 untersuchten Patientinnen. Die Therapieänderungen nach der Beurteilung durch die drei Auswerter sind in der Tabelle 8 dargestellt.

Therapieänderung						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	36	31	38	33	37	32
nein	80	69	78	67	79	68
<b>Durchschnitt:</b> Patientinnen mit <b>Therapieänderung</b> in %: <b>31,9 (<math>\pm</math> 0,7)</b>						

**Tabelle 8:** Therapieänderung durch die PET-Resultate gemäss den den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

Diese Therapieänderungen setzten sich aus Änderungen der Chemotherapie, der Radiotherapie, der chirurgischen Behandlung, der endokrinen Behandlung, der Bisphosphonat-Therapie und der weiterführenden Diagnostik aufgrund der PET-Resultate zusammen.

### 3.1.4. Therapiezieländerungen

Die Therapiezieländerungen basierten auf den Änderungen der Fernmetastasenstadien durch die PET-Resultate. Insgesamt ergab sich je nach Auswerter bei 23 bzw. 24 Patientinnen (20,1% ± 0,4%) eine Änderung der Therapieintention (kurativer versus palliativer Therapieansatz) (Tabelle 9).

Bei den Therapiezieländerungen kurativ nach palliativ kam es bei den Auswertern bei allen 22 Patientinnen zu einer vollständigen Übereinstimmung.

Therapiezieländerung						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
	kurativ zu palliativ		kurativ zu palliativ		kurativ zu palliativ	
ja	22	19	22	19	22	19
nein	94	81	94	81	94	81
	palliativ zu kurativ		palliativ zu kurativ		palliativ zu kurativ	
ja	1	1	2	2	1	1
nein	115	99	114	98	115	99
Gesamtzahl ja	23	20	24	21	23	20
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit Therapiezieländerung in %: 20,1 (± 0,4)</b>						

**Tabelle 9:** Therapiezieländerung aufgrund der PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

Bei Diagnose von Fernmetastasen (Tabelle 6) bedeutete stets eine Änderung von Therapieziel und Therapie. Aufgrund des palliativen Therapiekonzeptes wurde bei diesen Patientinnen grundsätzlich auf eine Radiotherapie in der Erstlinienbehandlung verzichtet, die Chemotherapie abgeschwächt oder sistiert und, falls es sich um eine Patientin von Gruppe 1 handelte, auf Brust- und Axillachirurgie verzichtet. Bei Knochenmetastasen folgte meist eine Bisphosphonattherapie.

### 3.1.5. Änderungen der einzelnen Therapiemodalitäten

#### 3.1.5.1. Änderungen der Chemotherapie

Änderungen der Chemotherapie durch die PET-Resultate fanden sich je nach Auswerter bei 10 bis 15 Patientinnen (11,2% ± 1,9%). Davon erhielten 0 bis 4 Patientinnen (2,3% ± 1,6%) eine zusätzliche oder eine intensivere Chemotherapie und 10 bis 11 Patientinnen (8,9% ± 0,4%) keine oder eine weniger intensive Chemotherapie (Tabelle 10).

<b>Änderung Chemotherapie</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	10	9	14	12	15	13
- mehr Chemoth.	0	0	4	3	4	3
- weniger Chemoth.	10	9	10	9	11	10
nein	106	91	102	88	101	87
<b>Durchschnittliche Änderung der Chemotherapie in %: 11,2 (± 1,9)</b> - davon <b>mehr</b> Chemotherapie: 2,3 (± 1,6) - davon <b>weniger</b> Chemotherapie: 8,9 (± 0,4)						

**Tabelle 10:** Änderung der Chemotherapie aufgrund der PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

Eine Patientin mit mehr Chemotherapie zeigte im PET-Befund zwei grosse parasternale Lymphknotenmetastasen, weshalb zwei Auswerter neben der zusätzlichen parasternalen Radiotherapie eine Chemotherapie verabreichten. Die anderen 3 Patientinnen mit mehr Chemotherapie erhielten auch eine zusätzliche Radiotherapie und sind im Kapitel 3.1.5.2. gemeinsam erläutert. Alle Patientinnen mit weniger Chemotherapie gehörten in die Gruppe mit durch die PET neu diagnostizierten Fernmetastasen (Tabelle 6).

#### 3.1.5.2. Änderungen der Radiotherapie

Änderungen der Radiotherapie durch die PET-Resultate zeigten sich bei 31,3 Patientinnen (27,0% ± 0,4%). Davon erhielten 10 bis 11 Patientinnen (9,2% ± 0,4%)

eine zusätzliche oder ausgedehntere Radiotherapie und 20 bzw. 21 Patientinnen (17,8% ± 0,4%) keine Radiotherapie oder eine weniger ausgedehntere Radiotherapie (Tabelle 11).

Änderungen der Radiotherapie ergaben sich durch Änderungen des parasternalen Radiotherapiefeldes bei Diagnose parasternaler Lymphknotenmetastasen, vorübergehend bei einer Patientin mit falsch-positivem FDG-PET-Resultat und dadurch angenommener palliativer Situation, bei Wechsel von palliativem zu kurativem Therapiekonzept nach unauffälligem PET, bei einer neu entdeckten zervikalen Lymphknotenmetastase und bei Diagnose einer residuellen lymphatischen Metastasierung axillär nach bereits stattgehabter Dissektion.

<b>Änderung Radiotherapie</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	31	27	32	28	31	27
- mehr Radioth.	10	9	11	10	11	10
- weniger Radioth.	21	18	21	18	20	17
nein	85	73	84	72	85	73
<b>Durchschnittliche Änderung der Radiotherapie in %: 27,0 (± 0,4)</b>						
- davon <b>mehr</b> Radiotherapie: 9,2 (± 0,4)						
- davon <b>weniger</b> Radiotherapie: 17,8 (±0,4)						

**Tabelle 11:** Änderung der Radiotherapie durch die PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

Alle Patientinnen mit weniger Radiotherapie gehörten in die Gruppe mit durch die PET neu diagnostizierten Fernmetastasen (Tabelle 6). Änderungen des parasternalen Radiotherapiefeldes ergaben sich je nach Auswerter bei 7 bis 8 Patientinnen (6,3% ± 0,4%) (Tabelle 12), basierend auf Änderungen der regionären Lymphknotenstadien N2b und N3b, welche von 0 auf 10 zunahmen. Die Stadien N2b und N3b bedeuten, dass Lymphknotenmetastasen im Verlauf der ipsilateralen A. mammaria interna entweder in Abwesenheit (N2b) oder in Anwesenheit von axillären Lymphknotenmetastasen (N3b) vorliegen und haben beim Fehlen von Fernmetastasen eine Bestrahlung der parasternalen Lymphknotenregion zur Folge.



Von den 10 Patientinnen mit einem parasternalen Lymphknoten Befall wiesen 4 Patientinnen ein Fernmetastasen-Stadium auf (deshalb keine parasternale Radiotherapie). 5 Patientinnen mit einem N3b-Stadium, eine Patientin mit einem N2b-Stadium und eine Patientin mit einem N3c-Stadium wurden von den drei Auswertern übereinstimmend beurteilt und erhielten eine parasternale Bestrahlung. Eine Patientin (Patientin Nr. 54 der Tabelle 6) mit einer FDG-Aufnahme der kontralateralen parasternalen Region (M1-Stadium) erhielt nur vom Auswerter 3 eine parasternale Radiotherapie zur Verbesserung der lokalen Kontrolle. Die anderen beiden Auswerter verfolgten ein palliatives Therapiekonzept ohne Radiotherapie.

<b>Änderung parasternales Radiotherapiefeld</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	7	6	7	6	8	7
nein	109	94	109	94	108	93
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit Therapieänderung in %: 6,3 (± 0,4)</b>						

**Tabelle 12:** Änderung des parasternalen Radiotherapiefeldes durch die PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

### 3.1.5.3. Änderungen der Chirurgie

Das chirurgische Vorgehen änderte sich durch die PET-Resultate bei 10 bzw. 14 Patientinnen (9,8% ± 1,6%). Dabei wurde bei 3 Patientinnen (2,6% ± 0,0%) eine zusätzliche chirurgische Massnahme indiziert und bei 7 bzw. 11 Patientinnen (7,2% ± 1,6%) eine geplante chirurgische Behandlung nicht durchgeführt (Tabelle 13). Von den drei Patientinnen mit mehr Chirurgie hatten zwei Patientinnen der postoperativen Gruppe positive PET-Befunde in der vorgängig operierten Axilla im Sinne verbliebener Lymphknotenmetastasen. Bei der dritten Patientin zeigte die PET eine FDG-Mehrspeicherung in der kontralateralen Mamma. Histologisch konnten diese drei Befunde als Karzinommanifestationen bestätigt werden.

<b>Änderung Chirurgie</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	14	12	10	9	10	9
- mehr Chirurgie	3	3	3	3	3	3
- weniger Chirurgie	11	10	7	6	7	6
nein	102	88	106	91	106	91
<b>Durchschnittliche Änderung der Chirurgie in %: 9,8 (± 1,6)</b>						
- davon <b>mehr</b> Chirurgie: 2,6 (± 0,0)						
- davon <b>weniger</b> Chirurgie: 7,2 (± 1,6)						

**Tabelle 13:** Änderung der Chirurgie durch die PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

Die Patientinnen mit weniger Chirurgie gehörten ebenfalls in die Gruppe mit durch die PET neu diagnostizierten Fernmetastasen (Tabelle 6). Der Unterschied zwischen dem Auswerter 1 und den anderen beiden Auswertern resultierte aus der Tatsache, dass zwei der drei Auswerter trotz Fernmetastasen weiterhin eine Brust- und Axillachirurgie mit dem Ziel einer verbesserten lokalen Kontrolle indizierten.

#### 3.1.5.4. Änderungen der endokrinen Behandlung / Bisphosphonate

Änderungen in der endokrinen Behandlung durch die PET-Resultate erfolgten je nach Auswerter bei 0 bis 2 Patientinnen (0,9% ± 0,7%) und bei der Medikation mit Bisphosphonaten (was immer eine zusätzliche Medikation bedeutete) bei 14 bzw. 15 Patientinnen (12,4% ± 0,4%). Die Einzelheiten finden sich in den Tabellen 14 und 15.

<b>Änderung endokrine Therapie</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	1	1	0	0	2	2
nein	115	99	116	100	114	98
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit Therapieänderung in %: 0,9 (± 0,7)</b>						

**Tabelle 14:** Änderung der endokrinen Therapie durch die PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

Bei einer Patientin (Patientin Nr. 265 der Tabelle 6) änderten zwei Auswerter die endokrine Behandlung auf eine andere endokrine Behandlung (Letrozol statt Tamoxifen) und bei einer weiteren Patientin wechselte Auswerter 3 die endokrine Behandlung von Anastrozol zu Letrozol.

<b>Änderung Behandlung mit Bisphosphonaten</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	14	12	15	13	14	12
nein	102	88	101	87	102	88
<b>Durchschnitt Patientinnen mit Therapieänderung in %: 12,4 (± 0,4)</b>						

**Tabelle 15:** Änderung der Behandlung mit Bisphosphonaten durch die PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

12 Patientinnen mit einer zusätzlichen Behandlung mit Bisphosphonaten gehörten zu den 22 Patientinnen (Tabelle 6) mit den durch die PET diagnostizierten Fernmetastasen. Zwei weitere Patientinnen hatten bereits in den konventionellen Staging-Untersuchungen Fernmetastasen in Organen ausserhalb des Knochens. Eine Skelettszintigraphie wurde bei diesen beiden Frauen nicht durchgeführt. Die PET ergab bei beiden Patientinnen multiple Knochenmetastasen, weshalb Bisphosphonate eingesetzt wurden. Eine Patientin, die einzig vom Auswerter 2 eine Bisphosphonat-Änderung zeigte, hatte in der Skelettszintigraphie pathologische Veränderungen in den Rippen und in der Crista iliaca. In der PET zeigte sich eine zusätzliche Knochenmetastase in BWK 11.

### **3.1.6. Weiterführende Diagnostik aufgrund von unklaren PET-Befunden**

Aufgrund unklarer PET-Befunde wurde bei 2 Patientinnen (1,7% ± 0%) eine weiterführende Diagnostik veranlasst (Tabelle 16). Bei beiden Patientinnen diente die weiterführende Diagnostik der Abklärung eines unklaren positiven PET-Befundes (Patientin 47 in Tabelle 6 und eine Patientin mit Adnexbefund (Kapitel 3.1.2.)).

Unklare PET-Befunde ohne Zusammenhang mit dem Mammakarzinom ergaben sich bei 2 Patientinnen mit einem tubulo-villösen Adenom im Colon, 2 Patientinnen mit

einer Hashimoto-Thyreoiditis, einer Patientin mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom und einer Patientin mit einer Antrumgastritis.

<b>Weiterführende Diagnostik aufgrund unklarer PET-Befunde</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	2	2	2	2	2	2
nein	114	98	114	98	114	98
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit weiterführender Diagnostik in %: 1,7 (± 0,0)</b>						

**Tabelle 16:** Weiterführende Diagnostik aufgrund von unklaren positiven PET-Befunden gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

### 3.1.7. Therapieänderung aufgrund der weiterführenden Diagnostik und der Diagnostik nach PET

Weitere diagnostische Abklärungen nach PET erfolgten im klinischen Alltag entweder unabhängig von den Resultaten der PET, zur Bestätigung eines positiven PET-Befundes oder bei einem negativen PET-Resultat zur Vervollständigung der Staging-Untersuchungen. Eine Therapieänderung aufgrund der weiterführenden Diagnostik und der Diagnostik nach der PET ergab sich bei 5 bzw. 6 Patientinnen (4,9% ± 0,4%) (Tabelle 17).

<b>Therapieänderung aufgrund weiterführender Diagnostik und Diagnostik nach PET</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	5	4	6	5	6	5
nein	111	96	110	95	110	95
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit Therapieänderung aufgrund der weiterführenden Diagnostik und der Diagnostik nach PET in %: 4,9 (± 0,4)</b>						

**Tabelle 17:** Therapieänderung aufgrund der Resultate der weiterführenden Diagnostik gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

Bei zwei Patientinnen, die im Kapitel 3.1.2 mit MX-Stadien vor und nach der PET beschrieben wurden, indizierten suspekta Stoffwechselsteigerungen in der FDG-PET weitere Abklärungen, deren Resultat dann zu einer Therapieänderung führte. Übereinstimmend behandelten die drei Auswerter eine Patientin mit Mammakarzinommetastasen in beiden Ovarien (Histologie nach Laparatomie) mit einer anderen Chemotherapie und eine Patientin mit bronchoskopisch und bioptisch gesichertem kleinzelligem Bronchuskarzinom mit einer gegen das Bronchuskarzinom gerichteten Chemotherapie.

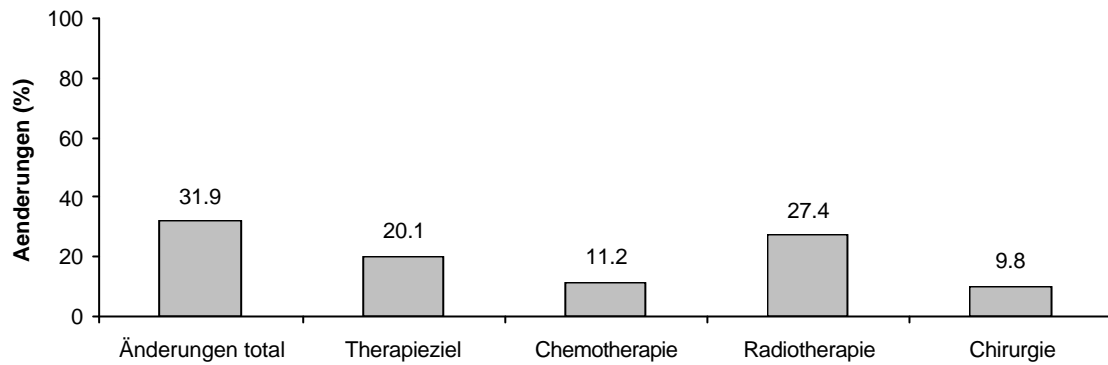
Eine Therapieänderung ergab sich bei der ebenfalls im Kapitel 3.1.2 erwähnten Patientin mit dem falsch positiven PET-Befund prävertebral subphrenisch (Patientin Nr. 47 der Tabelle 6). Die Abdomen-Computertomographie zeigte eine Berstungsfraktur des zweiten Lendenwirbelkörpers und somit änderte die palliative in eine kurative Behandlung des Mammakarzinoms.

Eine weitere Therapieänderung aufgrund der weiterführenden Diagnostik fand sich bei einer Patientin mit einer Sarkoidose (transtracheale Biopsie der subkarinären Lymphknoten). Der konventionelle Röntgenthorax und auch der PET-Befund wurden von den Klinikern in erster Linie als Mammakarzinom-Metastasen interpretiert. Eine zusätzliche adjuvante Radiotherapie und Chemotherapie resultierten aus der Therapieänderung.

Eine nach der PET durchgeführte Abdomen-Computertomographie (im Rahmen des konventionellen Stagings) zeigte bei einer Patientin eine Infiltration des Colon ascendens und eine Peritonealkarzinose. In der vorgängig veranlassten Skelettszintigraphie und der PET waren lediglich multiple Skelettmetastasen zu sehen. Die Auswerter ergänzten deshalb die bis anhin geplante alleinige endokrine Behandlung mit einer Chemotherapie bei neuentdecktem viszeralem Befall.

Die MRT bestätigte bei der Patientin Nr. 265 der Tabelle 6 die im PET diagnostizierte Knochenmetastase des Lendenwirbelkörper 3, worauf zwei Auswerter eine Bisphosphonat-Behandlung verschrieben.

Die Abbildung 9 gibt eine graphische Übersicht über eine Auswahl der wichtigsten Änderungen durch die PET-Resultate.



**Abbildung 9:** Änderungen total, Änderungen des Therapieziels, Änderungen der Chemotherapie, Änderungen der Radiotherapie und Änderungen der Chirurgie in Prozent (%) der 116 Patientinnen aufgrund der PET-Resultate (mehrere Patientinnen mit multiplen Therapieänderungen).

### 3.2. Auswertung der Patientinnen der präoperativen Gruppe (Gruppe 1)

#### 3.2.1. Änderungen der regionalen Lymphknoten-Stadien

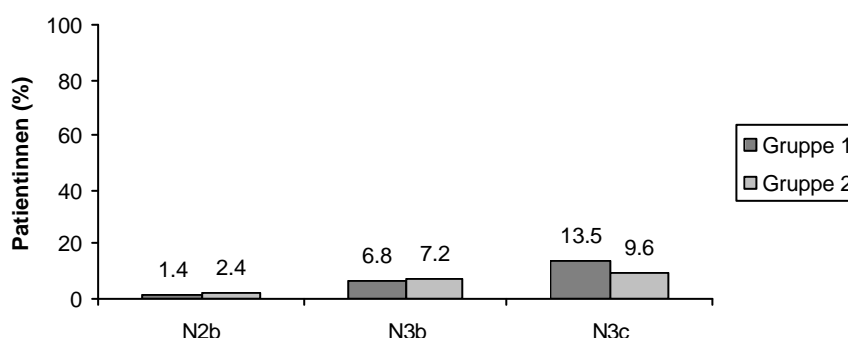
Insgesamt änderte sich das regionale Lymphknoten-Staging durch die FDG-PET bei 37 der 74 Patientinnen (50%) in der Gruppe 1.

Diese 37 Änderungen der regionalen Lymphknoten-Stadien (N-Stadien) der Gruppe 1 setzten sich zusammen aus dem Übergang von 18 Patientinnen (24,3%) vom N0-Stadium in ein höheres N-Stadium, 14 Patientinnen (19%) vom N1-Stadium in ein tieferes oder ein höheres N-Stadium, 4 Patientinnen (5,4%) vom N2-Stadium in ein N3-Stadium und von 1 Patientin (1,3%) mit einem N3a-Stadium in ein N3c-Stadium. Die Änderungen der Stadien N2b, N3b und N3c waren wie folgt auf die erste Gruppe verteilt.

Bei der Gruppe 1 änderte das PET Resultat bei 3 Patientinnen mit einem N0-Stadium jeweils in ein N2b-, ein N3b- und ein N3c-Stadium, bei 3 Patientinnen mit einem N1-Stadium in ein N3b-Stadium, bei 6 Patientinnen mit einem N1-Stadium in ein N3c-Stadium, bei 1 Patientin mit einem N2-Stadium in ein N3b-Stadium, bei 2 Patientinnen mit einem N2-Stadium in ein N3c-Stadium und bei 1 Patientin mit einem N3a- in ein N3c-Stadium.

Insgesamt ergaben sich bei der Gruppe 1 durch das PET-Resultat ein N2b-Stadium (1,4%), 5 N3b-Stadien (6,8%) und 10 zusätzliche N3c-Stadien (13,5%).

Die Abbildung 10 zeigt die Änderungen der Stadien N2b, N3b und N3c aufgrund des PET-Resultates der Gruppe 1 im Vergleich mit der Gruppe 2, deren Resultate im Kapitel 3.3 beschrieben werden.

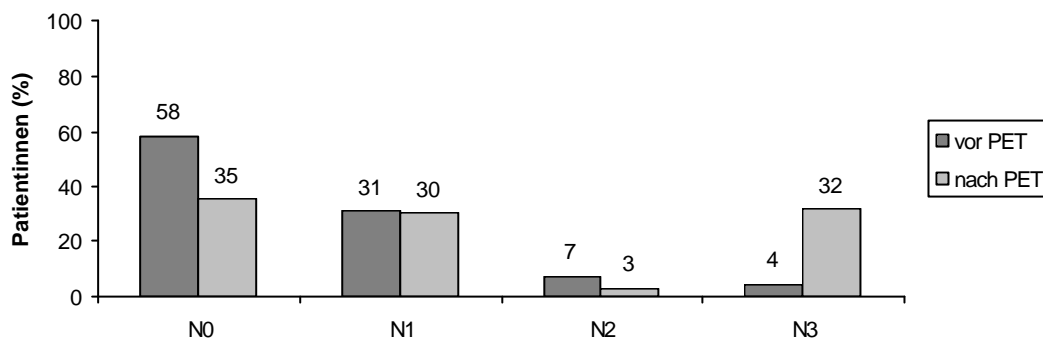


**Abbildung 10:** Die Änderungen der regionären Lymphknoten-Stadien N2b, N3b und N3c in Prozent (%) Patientinnen aufgrund des PET-Resultates der Gruppe 1 (präoperativ) und im Vergleich dazu die Gruppe 2 (postoperativ).

Vor der PET hatten 43 Patientinnen (58%) der Gruppe 1 das Stadium N0 und nach der PET waren dies noch 26 Patientinnen (35%). In das N1-Stadium waren vor der PET 23 (31%) und nach der PET 22 (30%) Patientinnen der eingeteilt.

Zum N2-Stadium zählten vor der PET 5 (7%) und nach der PET 2 Frauen (3%). Die Anzahl der Patientinnen mit einem N3-Stadium erhöhte sich durch die PET von 3 (4%) auf 24 Fälle (32%).

In Abbildung 11 sind die N-Stadien der Gruppe 1 vor und nach der PET dargestellt.



**Abbildung 11:** Die regionären Lymphknoten-Stadien der Gruppe 1 vor und nach der PET in Prozent (%) der Patientinnen.

Zusammenfassend erfuhren 36 der 74 Patientinnen der Gruppe 1 ein Upstaging (48,6%) und eine Patientin ein Downstaging (1,4%).

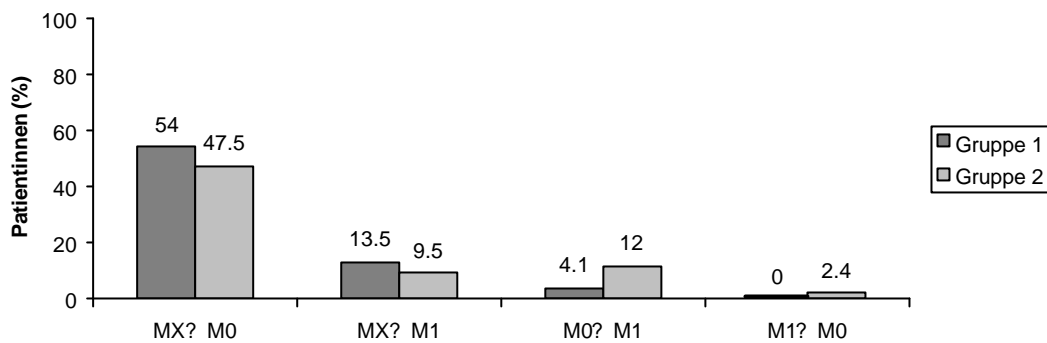
### 3.2.2. Änderungen der Fernmetastasen-Stadien

Insgesamt ergaben sich beim Fernmetastasen-Staging aufgrund der PET 53 Änderungen (71,6%) bei den 74 Patientinnen der Gruppe 1.

40 Frauen (54%) mit einem MX-Stadium vor der PET wurden in ein M0-Stadium nach der PET eingeteilt. 10 Patientinnen (13,5%) mit einem MX-Stadium gelangten durch das PET-Resultat in das Stadium M1. 3 Patientinnen (4,1%) mit einem M0-Stadium vor der PET zeigten nach der PET ein M1-Stadium.

Die Abbildung 12 gibt einen bildlichen Überblick über die Änderungen der Fernmetastasenstadien durch die PET (im Vergleich mit der Gruppe 2).

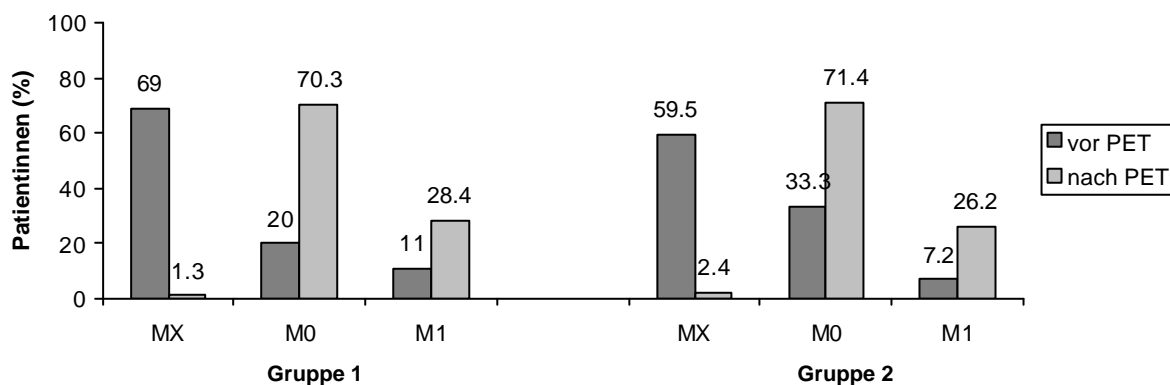




**Abbildung 12:** Die Änderungen der Fernmetastasenstadien in Prozent (%) der Patientinnen aufgrund des PET-Resultates der Gruppe 1 und im Vergleich mit der Gruppe 2.

Vor der PET waren 51 Patientinnen (69%) der Gruppe 1 im Fernmetastasen-Stadium MX klassifiziert und nach der PET lediglich noch 1 Patientin (1,3%) in diesem Stadium eingeteilt. In das M0-Stadium waren vor der PET 15 Frauen (20%) und nach der PET 52 Frauen (70,3%) eingeteilt.

Die Anzahl Patientinnen mit einem M1-Stadium erhöhte sich durch die PET von 8 (11%) auf 21 Patientinnen (28,4%).



**Abbildung 13:** Die Gruppe 1 und 2 mit den Fernmetastasen-Stadien in Prozent (%) der Patientinnen vor und nach der PET.

### 3.2.3. Therapieänderungen

Therapieänderungen, basierend auf den Änderungen der regionalen Lymphknoten- und Fernmetastasen-Stadien durch die PET-Resultate, resultierten bei der Gruppe 1 bei 29,3% ( $\pm 1,3\%$ ) der 74 Patientinnen. Die Therapieänderungen der Gruppe 1 sind gemäss den drei Auswertern in der Tabelle 18 dargestellt.

<b>Therapieänderung Gruppe 1</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	21	28	23	31	21	28
nein	53	72	51	69	53	72
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit Therapieänderung in %: 29,3 (<math>\pm 1,3</math>)</b>						

**Tabelle 18:** Therapieänderung der Gruppe 1 durch die PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

### 3.2.4. Therapiezieländerungen

Die Therapiezieländerungen basierten auf den Änderungen der Fernmetastasen-Stadien durch die PET-Resultate. Insgesamt ergaben sich bei der Gruppe 1 durchschnittlich bei 18,0%  $\pm 0,6\%$  Therapiezieländerungen.

Tabelle 19 zeigt die Therapiezieländerungen durch die PET gemäss den drei Auswertern.

<b>Therapiezieländerung Gruppe 1</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
	kurativ zu palliativ		kurativ zu palliativ		kurativ zu palliativ	
ja	13	18	13	18	13	18
nein	61	82	61	82	61	82
	palliativ zu kurativ		palliativ zu kurativ		palliativ zu kurativ	
ja	0	0	1	1	0	0
nein	74	100	73	99	74	100
Gesamt- zahl ja	13	18	14	19	13	18
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit Therapiezieländerung in %: 18,0 (± 0,6)</b>						

**Tabelle 19:** Therapiezieländerung der Gruppe 1 aufgrund der PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

### 3.2.5. Änderungen der einzelnen Therapiemodalitäten

#### 3.2.5.1. Änderungen der Chemotherapie

Änderungen der Chemotherapie durch die PET-Resultate fanden sich in der Gruppe 1 bei 6,8% (± 1,1%) der Patientinnen.

Davon erhielten durchschnittlich 1,4% (± 1,1%) der Patientinnen eine zusätzliche oder eine intensivere Chemotherapie und 5,4% (± 0,0%) keine geplante Chemotherapie mehr oder eine weniger intensive Chemotherapie (Tabelle 20).

<b>Änderung Chemotherapie Gruppe 1</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	4	5	6	8	5	7
- mehr Chemoth.	0	0	2	3	1	1
- weniger Chemoth.	4	5	4	5	4	5
nein	70	95	68	92	69	93
<b>Durchschnittliche Änderung der Chemotherapie in %: 6,8 (± 1,1)</b> - davon <b>mehr</b> Chemotherapie: 1,4 (± 1,1) - davon <b>weniger</b> Chemotherapie: 5,4 (± 0,0)						

**Tabelle 20:** Änderung der Chemotherapie der Gruppe 1 aufgrund der PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

### 3.2.5.2. Änderungen der Radiotherapie

Änderungen der Radiotherapie durch die PET-Resultate zeigten bei der Gruppe 1 23,0% (± 1,1%) der Patientinnen. Davon erhielten 7,7% (± 0,6%) der Patientinnen eine zusätzliche oder ausgedehntere Radiotherapie und 15,3% (± 1,3%) der Patientinnen keine Radiotherapie mehr oder eine weniger ausgedehntere Radiotherapie (Tabelle 21).

<b>Änderung Radiotherapie Gruppe 1</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	17	23	18	24	16	22
- mehr Radioth.	5	7	6	8	6	8
- weniger Radioth.	12	16	12	16	10	14
nein	57	77	56	76	58	78
<b>Durchschnittliche Änderung der Radiotherapie in %: 23,0 (± 1,1)</b> - davon <b>mehr</b> Radiotherapie: 7,7 (± 0,4) - davon <b>weniger</b> Radiotherapie: 15,3 (± 0,4)						

**Tabelle 21:** Änderung der Radiotherapie der Gruppe 1 durch die PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

Änderungen des parasternalen Radiotherapiefeldes ergaben sich bei der Gruppe 1 bei 5,9% ( $\pm 0,6\%$ ) der Patientinnen (Tabelle 22)

<b>Änderung parasternales Radiotherapiefeld Gruppe 1</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	4	5	4	5	5	7
nein	70	95	70	95	69	93
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit Therapieänderung in %: 5,9 (<math>\pm 0,6</math>)</b>						

**Tabelle 22:** Änderung des parasternalen Radiotherapiefeldes der Gruppe 1 durch die PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

### 3.2.5.3. Änderungen der Chirurgie

Das chirurgische Vorgehen änderte sich durch die PET-Resultate bei der Gruppe 1 bei durchschnittlich 12,2% ( $\pm 1,9\%$ ) der Patientinnen. Dabei kam es bei 1,4% ( $\pm 0,0\%$ ) der Patientinnen zu einer zusätzlichen chirurgischen Massnahme und bei 10,8% ( $\pm 1,9\%$ ) der Patientinnen zu einem Verzicht auf die geplante chirurgische Behandlung (Tabelle 23).

<b>Änderung Chirurgie Gruppe 1</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	11	15	8	11	8	11
- mehr Chirurgie	1	1	1	1	1	1
- weniger Chirurgie	10	14	7	10	7	10
nein	63	85	66	89	66	89
<b>Durchschnittliche Änderung der Chirurgie in %: 12,2 (<math>\pm 1,9</math>)</b>						
- davon <b>mehr</b> Chirurgie: 1,4 ( $\pm 0,0$ )						
- davon <b>weniger</b> Chirurgie: 10,8 ( $\pm 1,9$ )						

**Tabelle 23:** Änderung der Chirurgie der Gruppe 1 durch die PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

### 3.2.5.4. Änderungen der endokrinen Behandlung / Bisphosphonate

Änderungen in der endokrinen Behandlung durch die PET-Resultate erfolgte bei der Gruppe 1 bei durchschnittlich 0,9% ( $\pm$  0,6%) der Patientinnen (Tabelle 24). Änderungen bei der Medikation mit Bisphosphonaten (was immer eine zusätzliche Medikation bedeutete) erfolgte bei der Gruppe 1 bei durchschnittlich 12,6% ( $\pm$  0,6%) der Patientinnen. Die Einzelheiten finden sich in der Tabelle 25.

<b>Änderung endokrine Therapie Gruppe 1</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	1	1	0	0	1	1
nein	73	99	74	100	73	99
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit Therapieänderung in %: 0,9 (<math>\pm</math> 0,6)</b>						

**Tabelle 24:** Änderung der endokrinen Therapie der Gruppe 1 durch die PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

<b>Änderung Behandlung mit Bisphosphonaten Gruppe 1</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	9	12	10	13	9	12
nein	65	88	64	87	65	88
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit Therapieänderung in %: 12,6 (<math>\pm</math> 0,6)</b>						

**Tabelle 25:** Änderung der Behandlung mit Bisphosphonaten der Gruppe 1 durch die PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

### 3.2.6. Weiterführende Diagnostik aufgrund von unklaren PET-Befunden

Aufgrund von unklaren positiven PET-Befunden wurden bei der Gruppe 1 bei durchschnittlich 1,4% ( $\pm$  0%) der Patientinnen eine weiterführende Diagnostik veranlasst (Tabelle 26).

<b>Weiterführende Diagnostik aufgrund unklarer PET-Befunde Gruppe 1</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	1	1	1	1	1	1
nein	73	99	73	99	73	99
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit weiterführender Diagnostik in %: 1,4 (± 0,0)</b>						

**Tabelle 26:** Weiterführende Diagnostik der Gruppe 1 aufgrund von unklaren positiven PET-Befunden gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

### 3.2.7. Therapieänderung aufgrund der weiterführenden Diagnostik und der Diagnostik nach PET

Eine Diagnostik nach der PET erfolgte im klinischen Alltag aber auch zur Bestätigung eines positiven PET-Befundes und bei einem negativen PET-Resultat zur Vervollständigung der Staging-Untersuchungen.

Eine Therapieänderung aufgrund der weiterführenden Diagnostik und der Diagnostik nach der PET geschah bei der Gruppe 1 bei durchschnittlich 4,5 % (± 0,6%) der Patientinnen (Tabelle 27).

<b>Therapieänderung aufgrund weiterführender Diagnostik und Diagnostik nach PET Gruppe 2</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	3	4	4	5	3	4
nein	71	96	70	95	71	96
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit Therapieänderung aufgrund der weiterführenden Diagnostik und der Diagnostik nach PET in %: 4,5 (± 0,6)</b>						

**Tabelle 27:** Therapieänderung aufgrund der Resultate der weiterführenden Diagnostik und der Diagnostik nach der PET der Gruppe 1 gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

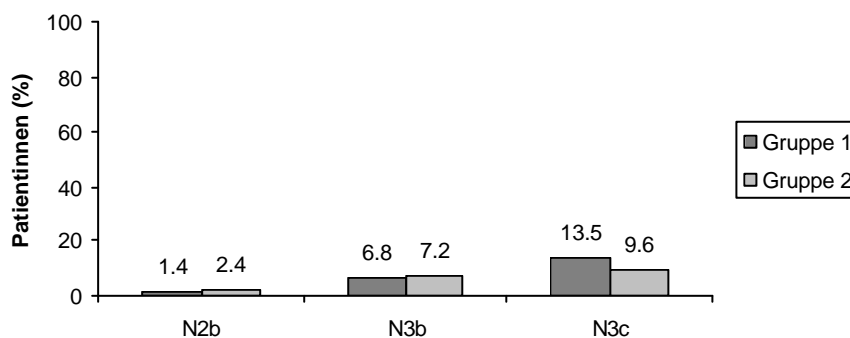
### 3.3. Auswertung der Patientinnen der postoperativen Gruppe (Gruppe 2)

#### 3.3.1. Änderungen der regionalen Lymphknoten-Stadien

Insgesamt ergaben sich beim regionalen Lymphknoten-Staging durch die FDG-PET 9 Änderungen (21,4%) bei den 42 Patientinnen der Gruppe 2.

Die Änderungen der N-Stadien der Gruppe 2 setzten sich zusammen aus dem Übergang von 2 Patientinnen (4,7%) vom N0- Stadium in ein höheres N-Stadium, 2 Patientinnen (4,7%) vom N1-Stadium in ein höheres N-Stadium, 1 Patientin (2,4%) vom N2-Stadium in ein N3b-Stadium und von 4 Patientinnen mit einem N3a-Stadium in ein N3b (1 Patientin, 2,4%) oder ein N3c-Stadium (3 Patientinnen, 7,2%).

Die Änderungen der Stadien N2b, N3b und N3c waren wie folgt auf die zweite Gruppe verteilt. Das PET Resultat änderte bei 2 Patientinnen mit einem N0-Stadium jeweils in ein N2b-, bei 1 Patientin mit einem N1-Stadium in ein N3b-Stadium, bei 1 Patientin mit einem N2-Stadium in ein N3b-Stadium, bei 1 Patientin mit einem N3a-Stadium in ein N3b-Stadium und bei 3 Patientinnen mit einem N3a-Stadium in ein N3c-Stadium. Insgesamt ergaben sich bei der Gruppe durch das PET-Resultat ein N2b-Stadium (2,4%), 3 N3b-Stadien (7,2%) und 4 zusätzliche N3c-Stadien (9,6%). Die Abbildung 14 zeigt die Änderungen dieser N-Stadien in Prozent der 42 Patientinnen.



**Abbildung 14:** Die Änderungen der regionären Lymphknoten-Stadien N2b, N3b und N3c in Prozent (%) Patientinnen der Gruppe 2 aufgrund des PET-Resultats und im Vergleich dazu die Gruppe 1.

Die Patientinnen mit den regionären Lymphknoten-Stadien N2b, N3b und N3c waren in beiden Gruppen etwa gleichmässig verteilt.



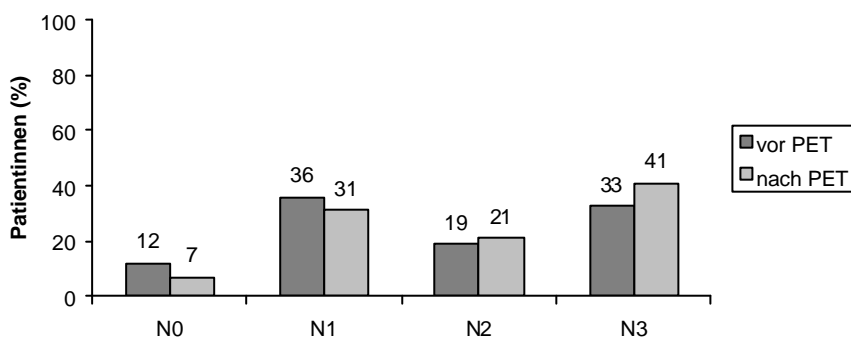
Bei der Gruppe 2 waren 5 Patientinnen (12%) vor der PET im Stadium N0 und nach der PET 3 Patientinnen (7%) im Stadium N0 klassifiziert. Im N1-Stadium waren 15 Patientinnen (36%) vor und 13 Patientinnen (31%) nach der PET eingeteilt.

Zum N2-Stadium zählten vor der PET 8 (19%) und nach der PET 9 Patientinnen (21%).

Die Anzahl der Patientinnen mit einem N3-Stadium erhöhte sich durch die PET von 14 (33 %) auf 17 Fälle (41 %).

Zusammenfassend erfuhren 9 der 42 Patientinnen ein Upstaging (21,4%) und keine Patientin ein Downstaging (0%).

In Abbildung 15 sind die N-Stadien der Gruppe 2 vor und nach der PET dargestellt. Auffallend ist die geringe Prozentzahl Patientinnen mit N0-Stadien der Gruppe 2 gegenüber der Gruppe 1. Dies hatte damit zu tun, dass bei den Patientinnen der Gruppe 2 die PET auf Grund des axillären Lymphknotenmetastasenbefalls gemacht wurde.



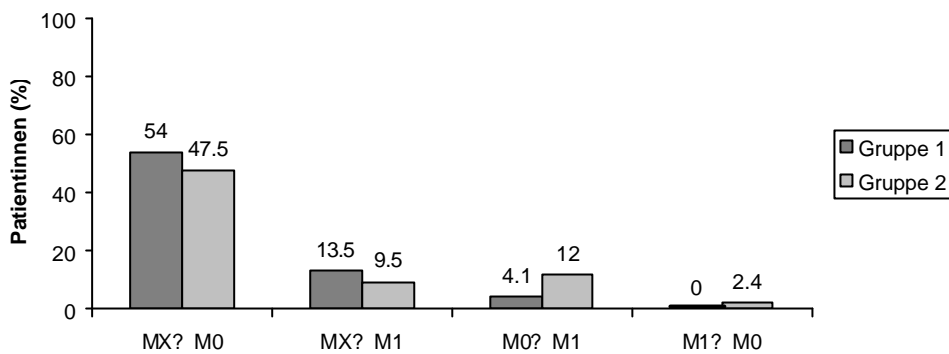
**Abbildung 15:** Die regionären Lymphknoten-Stadien der Gruppe 2 vor und nach der PET in Prozent (%) der Patientinnen.

### 3.3.2. Änderungen der Fernmetastasen-Stadien

Insgesamt ergaben sich beim Fernmetastasen-Staging aufgrund der PET 30 Änderungen (71,4%) bei den 42 Patientinnen der Gruppe 2.

20 Frauen (47,5%) mit einem MX-Stadium vor der PET wurden in ein M0-Stadium nach der PET eingeteilt. 4 Patientinnen (9,5%) gelangten von einem MX-Stadium in ein M1-Stadium. 5 Patientinnen (12%) mit einem M0-Stadium vor der PET zeigten nach der PET ein M1-Stadium.

Eine Patientin (2,4%) wurde aufgrund der PET vom M1-Stadium ins M0-Stadium zurückgestuft (genauere Angaben zur Patientin siehe Kapitel 3.1.2., Abbildung 16).

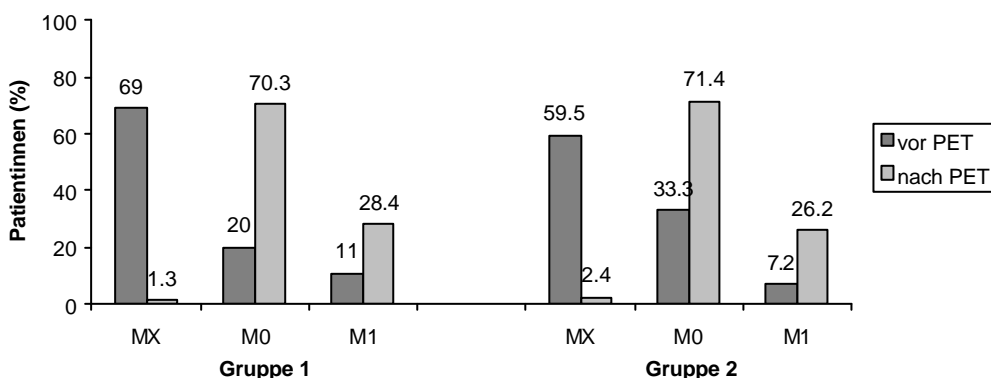


**Abbildung 16:** Änderungen der Fernmetastasen-Stadien in Prozent (%) der Patientinnen aufgrund des PET-Resultates der Gruppe 2 im Vergleich mit der Gruppe 1.

Auffallend ist ein fast dreifach erhöhter Prozentanteil Patientinnen mit der Änderung des Stadiums M0 zu M1 der Gruppe 2 gegenüber der Gruppe 1.

In der Gruppe 2 waren vor der PET 25 Patientinnen (59,5%) und nach der PET noch 1 Patientin (2,4%) ins Stadium MX eingeteilt. 14 Patientinnen (33,3%) waren vor der PET und 30 Frauen (71,4%) nach der PET ins M0-Stadium klassifiziert

Die Anzahl Patientinnen mit einem M1-Stadium erhöhte sich durch die PET in der Gruppe 2 von 3 (7,2%) auf 11 Patientinnen (26,2%), siehe Abbildung 17.



**Abbildung 17:** : Gruppe 1 und 2 mit den Fernmetastasen-Stadien in Prozent (%) der Patientinnen vor und nach der PET.

### 3.3.3. Therapieänderungen

Therapieänderungen, basierend auf den Änderungen der regionalen Lymphknoten- und Fernmetastasen-Stadien durch die PET-Resultate, resultierten bei der Gruppe 2 bei 36,5% ( $\pm 1,1$ ) der 42 Patientinnen.

Die Therapieänderung der Gruppe 2 ist gemäss den drei Auswertern in der Tabelle 28 dargestellt.

<b>Therapieänderung Gruppe 2</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	15	36	15	36	16	38
nein	27	64	27	64	26	62
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit Therapieänderung in %: 36,5 (<math>\pm 1,1</math>)</b>						

**Tabelle 28:** Therapieänderung der Gruppe 2 durch die PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

### 3.3.4. Therapiezieländerungen

Die Therapiezieländerungen basierten auf den Änderungen der Fernmetastasen-Stadien durch die PET-Resultate. Insgesamt ergaben sich bei der Gruppe 2 durchschnittlich bei 23,8% ( $\pm 0,0\%$ ) Therapiezieländerungen.

Tabelle 29 zeigt die Therapiezieländerungen durch die PET gemäss den drei Auswertern.

<b>Therapiezieländerung Gruppe 2</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
	kurativ zu palliativ		kurativ zu palliativ		kurativ zu palliativ	
ja	9	21	9	21	9	21
nein	33	79	33	79	33	79
	palliativ zu kurativ		palliativ zu kurativ		palliativ zu kurativ	
ja	1	2	1	2	1	2
nein	41	98	41	98	41	98
Gesamt- zahl ja	10	24	10	24	10	24
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit Therapiezieländerung in %: 23,8 (± 0,0)</b>						

**Tabelle 29:** Therapiezieländerung der Gruppe 2 aufgrund der PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

### 3.3.5. Änderungen der einzelnen Therapiemodalitäten

#### 3.3.5.1. Änderungen der Chemotherapie

Änderungen bei der Chemotherapie durch die PET-Resultate fanden sich bei der Gruppe 2 bei 19% (± 3,9%) der Patientinnen.

Davon erhielten bei der Gruppe 2 durchschnittlich 4,0% (± 3,0%) der Patientinnen eine zusätzliche oder eine intensivere Chemotherapie und durchschnittlich 15% (± 1,1%) keine Chemotherapie mehr oder eine weniger intensive Chemotherapie (siehe Tabelle 30).

<b>Änderung Chemotherapie Gruppe 2</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	6	14	8	19	10	24
- mehr Chemoth.	0	0	2	5	3	7
- weniger Chemoth.	6	14	6	14	7	17
nein	36	86	34	81	32	76
<b>Durchschnittliche Änderung der Chemotherapie in %: 19,0 (± 3,9)</b> - davon <b>mehr</b> Chemotherapie: 4,0 (± 3,0) - davon <b>weniger</b> Chemotherapie: 15,0 (± 1,1)						

**Tabelle 30:** Änderung der Chemotherapie der Gruppe 2 aufgrund der PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

### 3.3.5.2. Änderungen der Radiotherapie

Bei der Gruppe 2 zeigten 34,1% (± 1,1%) der Patientinnen Änderungen der Radiotherapie. Davon erhielten 11,9% (± 0,0%) der Patientinnen eine zusätzliche oder ausgedehntere Radiotherapie und 22,2% (± 1,1%) der Patientinnen keine oder eine weniger ausgedehntere Radiotherapie (Tabelle 31).

<b>Änderung Radiotherapie Gruppe 2</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	14	33	14	33	15	36
- mehr Radioth.	5	12	5	12	5	12
- weniger Radioth.	9	21	9	21	10	24
nein	28	67	28	67	27	64
<b>Durchschnittliche Änderung der Radiotherapie in %: 34,1 (± 1,1)</b> - davon <b>mehr</b> Radiotherapie: 11,9 (± 0,0) - davon <b>weniger</b> Radiotherapie: 22,2 (± 1,1)						

**Tabelle 31:** Änderung der Radiotherapie der Gruppe 2 durch die PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

Änderungen des parasternalen Radiotherapiefeldes ergaben sich bei der Gruppe 2 bei 7,1% ( $\pm 0,0\%$ ) der Patientinnen (Tabelle 32).

<b>Änderung parasternales Radiotherapiefeld Gruppe 2</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	3	7	3	7	3	7
nein	39	93	39	93	39	93
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit Therapieänderung in %: 7,1 (<math>\pm 0,0</math>)</b>						

**Tabelle 32:** Änderung des parasternalen Radiotherapiefeldes der Gruppe 2 durch die PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

### 3.3.5.3. Änderungen der Chirurgie

Bei der Gruppe 2 änderte sich das chirurgische Vorgehen durch die PET-Resultate bei durchschnittlich 5,6% ( $\pm 1,1\%$ ) der Patientinnen. Dabei kam es bei 4,8% ( $\pm 0,0\%$ ) der Patientinnen zu einer zusätzlichen chirurgischen Massnahme und bei 0,8% ( $\pm 1,1\%$ ) der Patientinnen zu einem Weglassen der chirurgischen Behandlung (Tabelle 33).

<b>Änderung Chirurgie Gruppe 2</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	3	7	2	5	2	5
- mehr Chirurgie	2	5	2	5	2	5
- weniger Chirurgie	1	2	0	0	0	0
nein	39	93	40	95	40	95
<b>Durchschnittliche Änderung der Chirurgie in %: 5,6 (<math>\pm 1,1</math>)</b>						
- davon <b>mehr</b> Chirurgie: 4,8 ( $\pm 0,0$ )						
- davon <b>weniger</b> Chirurgie: 0,8 ( $\pm 1,1$ )						

**Tabelle 33:** Änderung der Chirurgie der Gruppe 2 durch die PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

### 3.3.5.4. Änderungen der endokrinen Behandlung / Bisphosphonate

Änderungen in der endokrinen Behandlung durch die PET-Resultate erfolgte bei der Gruppe 2 bei durchschnittlich 0,8% ( $\pm 1,1\%$ ) der Patientinnen (Tabelle 34).

Änderungen bei der Medikation mit Bisphosphonaten (was immer eine zusätzliche Medikation bedeutete) erfolgte bei durchschnittlich 11,9% ( $\pm 0,0\%$ ) der Patientinnen. Die Einzelheiten finden sich in der Tabelle 35.

<b>Änderung endokrine Therapie Gruppe 2</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	0	0	0	0	1	2
nein	42	100	42	100	41	98
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit Therapieänderung in %: 0,8 (<math>\pm 1,1</math>)</b>						

**Tabelle 34:** Änderung der endokrinen Therapie der Gruppe 2 durch die PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

<b>Änderung Behandlung mit Bisphosphonaten Gruppe 2</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	5	12	5	12	5	12
nein	37	88	37	88	37	88
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit Therapieänderung in %: 11,9 (<math>\pm 0,0</math>)</b>						

**Tabelle 35:** Änderung der Behandlung mit Bisphosphonaten der Gruppe 2 durch die PET-Resultate gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

### 3.3.6. Weiterführende Diagnostik aufgrund von unklaren PET-Befunden

Aufgrund von unklaren positiven PET-Befunden wurde bei der Gruppe 2 von den drei Onkologen bei durchschnittlich 2,4% ( $\pm 0,0\%$ ) der Patientinnen eine weiterführende Diagnostik verlangt (Tabelle 36).

<b>Weiterführende Diagnostik aufgrund unklarer PET-Befunde Gruppe 2</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	1	2	1	2	1	2
nein	41	98	41	98	41	98
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit weiterführender Diagnostik in %: 2,4 (± 0,0)</b>						

**Tabelle 36:** Weiterführende Diagnostik der Gruppe 2 aufgrund von unklaren positiven PET-Befunden gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).

### 3.3.7. Therapieänderung aufgrund der weiterführenden Diagnostik und der Diagnostik nach PET

Eine Diagnostik nach der PET erfolgte im klinischen Alltag aber auch zur Bestätigung eines positiven PET-Befundes und bei einem negativen PET-Resultat zur Vervollständigung der Staging-Untersuchungen.

Eine Therapieänderung aufgrund der weiterführenden Diagnostik und der Diagnostik nach der PET geschah bei der Gruppe 2 bei durchschnittlich 5,6% (± 1,1%) der Patientinnen (Tabelle 37).

<b>Therapieänderung aufgrund weiterführender Diagnostik und Diagnostik nach PET Gruppe 2</b>						
	Auswerter 1	%	Auswerter 2	%	Auswerter 3	%
ja	2	5	2	5	3	7
nein	40	95	40	95	39	93
<b>Durchschnitt: Patientinnen mit Therapieänderung aufgrund der weiterführenden Diagnostik und der Diagnostik nach PET in %: 5,6 (± 1,1)</b>						

**Tabelle 37:** Therapieänderung aufgrund der Resultate der weiterführenden Diagnostik und der Diagnostik nach der PET der Gruppe 2 gemäss den drei unabhängigen Auswertungen (Prozentzahlen der einzelnen Auswertungen gerundet auf ganze Zahlen).



#### 4. Diskussion

Mit jährlich etwa 4500 bis 5000 (Jahr 1996 bis 1998) Neuerkrankungen und ca. 1350 (Jahr 2000 bis 2002) Todesfällen ist das Mammakarzinom in der Schweiz die häufigste Krebskrankheit der Frau. Die Sterbeziffer pro 100'000 Einwohner betrug im Jahr 2000 für Frauen 26,4 und für Männer 0,2 [1,2]. Dabei variiert die Inzidenz und die Mortalität zwischen den verschiedenen Kantonen der Schweiz. In den westlichen Kantonen ist die Inzidenzzahl höher als in den östlichen Kantonen (85 pro 100'000 in St. Gallen-Appenzell und 127 pro 100'000 in Genf in der Periode 1993-1997). Dies wird am ehesten mit dem vermehrten Gebrauch der Mammographie in der Westschweiz in Zusammenhang gebracht. Umgekehrt verhält es sich mit der Mortalität. Die Mortalität betrug 27 pro 100'000 in St. Gallen-Appenzell und 24 pro 100'000 in Genf.

Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen mit Erstdiagnose zwischen 1993 und 1997 betrug in der Schweiz 73% [75]. Es zeigt sich die Tendenz eines geringeren Anteils von Frühstadien und eines grösseren Anteils von fortgeschritteneren Stadien in den Regionen mit einer weniger günstigen Überlebensrate. Dazu zählt auch die Region St. Gallen-Appenzell aus welcher die Patientinnen dieser Studie stammten.

Neben der Tumorgrosse, dem Tumorigrad und dem Rezeptorstatus ist die Therapie und Prognose des Mammakarzinoms von der Lymphknotenmitbeteiligung und dem Vorliegen von Fernmetastasen abhängig.

Der derzeitige diagnostische Stagingstandard beim gesicherten Mammakarzinom umfasst ausser bei sehr kleinen Tumoren ein Thoraxröntgen, eine Abdomensonographie und eine Skelettszintigraphie. Gegebenenfalls werden diese Untersuchungen durch Schnittbildverfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie), eine konventionelle Skelettradiologie und falls nötig durch eine offene oder radiologisch-gesteuerte Biopsie mit histologischer Beurteilung ergänzt.

Seit Mitte der 90-iger Jahre tritt zunehmend die Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluorodeoxyglukose (FDG-PET) in den Mittelpunkt des Interesses. Mit Verbreitung der Technologie stand am Kantonsspital St. Gallen seit Mitte 2001 ein PET-Scanner für die klinische Routine zur Verfügung.

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, inwieweit die PET-Diagnostik eine sinnvolle Ergänzung zu den etablierten, für das Primär-Staging des Mammakarzinoms

eingesetzten Verfahren darstellt und wie gross der Einfluss auf die klinischen Therapieentscheidungen ist.

#### **4.1. Mammakarzinom-Staging**

##### **4.1.1. Konventionelle Diagnostik**

Der Röntgenthorax als konventionelles Verfahren der planaren radiologischen Bildgebung ist allgemein verfügbar und billig, hat aber eine niedrige Sensitivität und Spezifität. Die Abdomensonographie ist ebenfalls breit verfügbar, aber untersucherabhängig und nur für bestimmte Organe anwendbar. Im Nachweis von Lebermetastasen beträgt die Sensitivität 82% und die Spezifität 85% [76]. Die Skelettszintigraphie dient beim Mammakarzinom zur Bestätigung oder zum Ausschluss von Knochenmetastasen und wird seit den 70er Jahren für das initiale Staging empfohlen [77]. Insgesamt ist die Nachweisrate von klinisch unauffälligen Fernmetastasen vom T- und N- Stadium (TNM- Klassifikation) abhängig und ist mit der konventionellen Diagnostik sehr niedrig (Röntgenthorax 0,3%, Abdomensonographie 0,24% und Skelettszintigraphie 0,9%). Gemäss Ciatto et al. ist deshalb das präoperative Stagingkonzept mit den konventionellen Untersuchungen aufgrund der schlechten Sensitivität und der extrem niedrigen Nachweisrate von Fernmetastasen von fraglichem Nutzen [78].

##### **4.1.2. Positronen-Emissions-Tomographie**

Die FDG-PET ist ein bildgebendes Verfahren, welches erlaubt, Manifestationen bösartiger Tumoren mit einem erhöhten Glukosemetabolismus in befallenen Lymphknoten [79-83] und in Fernmetastasen [84-86] mit einer einzigen Untersuchung im ganzen Körper aufzudecken [74,87-92].

Beim Mammakarzinom wird die FDG-PET weniger für die Primärtumordetektion als für das Lymphknoten- und Fernmetastasen-Staging angewendet [93]. Aufgrund der diagnostischen Genauigkeit mit einer sehr hohen Sensitivität (86%) und Spezifität (90%) beim Nachweis von Fernmetastasen [94] wurde die FDG-PET eine

Pflichtleistung der obligatorischen Krankenpflegeversicherung bei Hochrisikopatientinnen mit einem Mammakarzinom.

Aufgrund des physikalisch bedingten limitierten Auflösungsvermögens ist es nicht möglich, das Lymphknotenstaging mittels Sentinel-Lymphonodektomie durch FDG-PET zu ersetzen. Trotzdem verfolgten einige Studien diesen Ansatz und verglichen beide Verfahren miteinander [95-98].

Ein möglichst genaues Staging ist für die Festlegung einer optimalen Behandlungsstrategie wichtig. Mit Hilfe der FDG-PET kann das Staging verbessert werden und somit können auch die therapiebedingten Nebenwirkungen minimiert und unnötige, aggressive Therapie-Verfahren, welche zum Beispiel beim lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom angewendet werden, vermieden werden.

#### **4.2. Indikation und klinischer Stellenwert der FDG-PET-Diagnostik**

Neben dem primären Lymphknoten- und Fernmetastasen-Staging findet die FDG-PET Anwendung bei der Frage nach einem Tumorrezidiv, zum Sekundär-Staging bei einem Rezidiv und für die Beurteilung des Tumoransprechens in der Frühphase der Chemotherapie [99-101]. Grosse Bedeutung hat die FDG-PET auch bei der Beurteilung von anatomischen Regionen, die vorgängig operiert oder bestrahlt wurden, da die FDG-PET mit hoher Spezifität zwischen Narbengewebe und einem Tumorrezidiv unterscheiden kann [102]. Zudem weist die Literatur darauf hin, dass die FDG-PET zum parasternalen Lymphknoten-Staging bei Frauen mit einem Mammakarzinom im Bereich der inneren Quadranten hilfreich sein kann [103].

Die bisher publizierte Literatur bezüglich FDG-PET und Mammakarzinom beschränkt sich neben dem Nachweis des Primärtumors vorwiegend auf drei Fragestellungen: das Axilla-Staging, das Rezidiv-Staging und die Beurteilung des Tumoransprechens auf Chemotherapie. Die Studien über das Axilla-Staging mit der FDG-PET berichteten über eine Sensitivität von 25-100% und eine Spezifität von 66-100% [38, 40, 41, 75, 79, 82, 92, 104-107], wobei die Bedeutung von Prävalenz lymphatischer Metastasen und Stadienverteilung im untersuchten Krankengut für die Varianz der beschriebenen Sensitivitäten offensichtlich ist. Bei einer falsch-negativen Rate bis zu 75% beim Nachweis von axillären Lymphknotenmetastasen kann auch die FDG-PET die histologische Evaluation des Axillastatus (Sentinel-Lymph-knotenbiopsie mit oder

ohne komplette axilläre Lymphknotendissektion) nicht ersetzen. Aktuell gibt es kein adäquates nicht-invasives Verfahren, mit welchem das Axillastaging gemacht werden könnte.

Beim Rezidiv-Staging fand sich je nach Studie eine Sensitivität von 89-100% und eine Spezifität von 72-97% [84, 108-112]. Die FDG-PET-Studien bezüglich der Unterscheidung zwischen Respondern und Nonrespondern unter Chemotherapie zeigten eine Sensitivität von 57-100% und eine Spezifität von 74-100% [93, 99, 100, 101, 113-116].

Isasi et al. [117] berichteten über eine Meta-Analyse, die die Resultate von 18 Studien (insgesamt 808 Patientinnen mit einer Gesamtanzahl von 1013 pathologischen Befunden) zur FDG-PET bei der Evaluation des Mammakarzinomrezidivs und von Mammakarzinometastasen untersuchte. Die mittlere Sensitivität der FDG-PET betrug 92,7% und die mittlere Spezifität 81,6%. Die Schlussfolgerung des Autors lautete, dass die FDG-PET ein wertvolles diagnostisches Instrument für den Nachweis von Mammakarzinomrezidiv und Mammakarzinometastasen ist.

Bisher sind uns nur drei Arbeiten [94, 106, 118] bekannt, die konventionelle Diagnostik gegen FDG-PET beim Primär-Staging des Mammakarzinoms vergleichen. Drei Studien, Yap et al. [119], Eubank et al. [120] und Grahek et al. [121], untersuchten den Einfluss der FDG-PET auf Staging und Patientinnenmanagement. Die Resultate, Limitationen und offenen Fragen dieser Studien werden im Kapitel 4.5. erläutert. Eine Studie, die sich ausschliesslich mit dem Einfluss der FDG-PET auf das Primärstaging und die daraus resultierende Therapieänderung (Änderung des Patientinnenmanagement) befasst, wurde bisher nicht veröffentlicht.

### **4.3. Studiendesign und Methodologie**

Als einzige der bisherigen Studien bezüglich FDG-PET und Mammakarzinom untersuchte unsere Arbeit bei einer relativ grossen Anzahl von Patientinnen (n=116) den Einfluss der FDG-PET auf die Therapieentscheidung im Rahmen des Primärstagings. Dabei schloss eine vollständige Erfassung aller Patientinnendaten und die prospektive Anlage der Datenbank entsprechend der Vorgaben des Bundesamtes für Gesundheit (Minimaldataset) einen allfälligen Selektionsbias aus. Die Fragestellung wurde prospektiv formuliert und anschliessend von drei unabhängigen verblindeten

Experten (Onkologen) gemäss dem aktualisierten, standardisierten internationalen Konsens [53] ausgewertet. Die Experten mussten vor und nach dem FDG-PET-Resultat das therapeutische Prozedere für jede Patientin festlegen.

Das Ziel dieser Arbeit war nicht, die Sensitivität und Spezifität der PET mit einem vollständigen, konventionellen bildgebenden Staging zu vergleichen, sondern die Anzahl und Art der Therapieänderungen durch die PET in einem unselektionierten, vollständig prospektiv erfassten Patientengut zu untersuchen. Im Mittelpunkt des Interesses stand die Frage, wie häufig die FDG-PET das therapeutische Vorgehen änderte und welche Therapieformen davon wie häufig betroffen waren.

Diese Studie befasste sich zum einen mit Mammakarzinompatientinnen, bei denen die FDG-PET zum Primärstaging bei vorwiegend lokal fortgeschrittenen Karzinomen vor der geplanten definitiven Operation erfolgte, zum anderen mit Patientinnen mit positivem Nodalstatus nach der definitiven Operation.

#### **4.3.1. Limitationen dieser Studie**

Als methodische Schwächen dieser Studie sind zu nennen: es ist keine prospektive Studie und alle untersuchten Patientinnen stammten aus lediglich einer Klinik (Singlecenter Studie). Ein Nachteil dieser Studie könnte sein, dass der Einfluss der PET auf das Tumorstaging und die nachfolgenden therapeutischen Änderungen nur mit den im klinischen Alltag gemachten Staging-Untersuchungen, die mehrheitlich nicht vollumfänglich durchgeführt wurden, verglichen werden konnte. Immer häufiger veranlassten die Kliniker eine FDG-PET anstelle einer oder mehrerer konventioneller Staging-Untersuchungen. Demzufolge war es nicht möglich die Änderungen des Tumorstagings und der Therapieänderungen, die sich durch die FDG-PET ergaben, mit den kompletten Staging-Untersuchungen zu vergleichen. Zum Beispiel wurden bei 81 Patientinnen keine Ganzkörper-Skelettszintigraphien gemacht. Sicher hätten die Kliniker in Regionen ohne PET-Scanner bei diesen Patientinnen eine Ganzkörper-Skelettszintigraphie veranlasst, um ein vollständiges Tumorstaging zu erhalten. Bei insgesamt 89 Patientinnen war das Tumorstaging mit den konventionellen Untersuchungen unvollständig.

Als weiterer Kritikpunkt könnte angebracht werden, dass nur bei 8 von 22 Patientinnen mit neu entdeckten Fernmetastasen eine Bestätigung mittels weiterer

Diagnostik erfolgte. Offenbar war der PET-Befund (z. B. multiple Fernmetastasen) für die behandelnden Ärzte ausreichend, um auch ohne weitere Diagnostik die weitere Therapie zu bestimmen.

#### **4.4. Resultate**

In dieser Studie resultierten aufgrund der FDG-PET bei 46 (39,7%) der 116 Patientinnen Änderungen beim regionalen Lymphknoten-Staging. Davon betrafen 10 (8,6%) neuentdeckte parasternale Lymphknotenmetastasen (N2b- oder N3b-Stadien) und 14 (12,1%) neuentdeckte supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen (N3c-Stadien). Bei 6 Patientinnen (5,2% aller Patientinnen) indizierten die drei Auswerter deshalb eine parasternale Radiotherapie. Vier Patientinnen hatten bereits Fernmetastasen, weshalb wohl auf eine parasternale Radiotherapie verzichtet wurde. Bei 83 (71,5%) der 116 Patientinnen kam es zu Änderungen beim Fernmetastasen-staging. Davon hatten 18,9% der Patientinnen neuentdeckte Fernmetastasen, wobei lediglich bei einer Patientin (0,8%) ein falsch positives PET-Resultat vorlag. Damit verringerte sich der Prozentsatz auf 18,1% der Patientinnen mit neuentdeckten Fernmetastasen. 51,7% der Patientinnen konnten vom Fernmetastasen-Stadium MX sicher in das Stadium M0 klassifiziert werden.

Eine Patientin mit einer falsch positiven Skelettszintigraphie (putativ M1-Stadium) gelangte durch den PET-Befund in ein Stadium M0 (0,8%). Die nachfolgende weiterführende Abklärung mittels Magnetresonanztomographie zeigte eine transitorische Osteoporose.

Mithilfe der FDG-PET konnten 6 Patientinnen (5,2%) mit mediastinalen Lymphknotenmetastasen identifiziert werden. Von diesen 6 Patientinnen hatte aber lediglich eine Frau einen mediastinalen Lymphknotenbefall (0,9%) als einzige Fernmetastasenlokalisation, die anderen 5 Patientinnen hatten zusätzliche Fernmetastasen in anderen Organen. Zwei Patientinnen hatten keine vorangehenden konventionellen Staginguntersuchungen. Bei den anderen vier Patientinnen wurden die mediastinalen Lymphknotenmetastasen weder im Röntgenthorax (3 Patientinnen) noch in der thorakalen Computertomographie (1 Patientin) diagnostiziert.

Diese Änderungen des regionalen Lymphknoten-Stagings und des Fernmetastasen-Stagings durch die PET-Resultate hatten zur Folge, dass sich auf Grund der

Therapievorschläge der drei Brustkrebsexperten bei durchschnittlich 31,9% ( $\pm$  0,7%) der 116 Patientinnen eine Therapieänderung ergab. Die drei Brustkrebsexperten hatten ihre Vorschläge für die adjuvante Therapie unabhängig voneinander und basierend auf dem St. Galler Konsensus 2005 gemacht [53].

Diese Therapieänderungen setzten sich zusammen aus 11,2 % ( $\pm$  1,9%) Änderungen der Chemotherapie, 27,0% ( $\pm$  0,4%) Änderungen der Radiotherapie, 9,8% ( $\pm$  1,6%) Änderungen der Chirurgie, 0,9% ( $\pm$  0,7%) Änderungen der endokrinen Medikation, 12,4% ( $\pm$  0,4%) Änderungen der Behandlung mit Bisphosphonaten und in 1,7% ( $\pm$  0,0%) aus der weiterführenden Diagnostik aufgrund der PET.

Die Änderungen des Fernmetastasenstaging bedingten eine durchschnittliche Änderung des Therapieziels in 20,1% ( $\pm$  0,4%).

Ein bis zur PET-Untersuchung unauffälliges Zweitkarzinom fand sich bei einer Patientin (papilläres Schilddrüsenkarzinom T2 N0 M0) und ein Bronchuskarzinom wurde mit der PET-Untersuchung ebenfalls dargestellt.

Weitere positive PET-Befunde, die nicht im Zusammenhang mit dem Mammakarzinom standen und weiter abgeklärt wurden, betrafen zwei Patientinnen mit einem tubulo-villösen Adenom im Colon, zwei Patientinnen mit einer Hashimoto-Thyreoiditis und eine Patientin mit einer Antrumgastritis.

## **4.5. Literatur-Vergleich**

### **4.5.1. Vergleich FDG-PET mit konventionellen Staginguntersuchungen**

Die Durchsicht der publizierten Literatur zeigt, dass die FDG-PET verglichen mit den aktuellen bildgebenden Verfahren für das initiale Staging des Mammakarzinoms, sensitiver für den Nachweis von Lymphknoten- und Fernmetastasen ist. Dazu werden die drei bereits oben kurz erwähnten Arbeiten beschrieben.

Schirrmeister et al. [106] verglich in einer prospektiven Studie die diagnostische Genauigkeit der FDG-PET mit den konventionellen Staginguntersuchungen bei 117 präoperativen Patientinnen mit Brusttumoren. Davon hatten 89 Patientinnen ein Mammakarzinom und 28 Patientinnen benigne Mammatumoren. Im FDG-PET fanden sich bei 7 von den 89 Patientinnen Fernmetastasen bei keinem falsch-positivem Fall. Die konventionellen diagnostischen Untersuchungen (Röntgen-Thorax, Abdomensonographie und Ganzkörper-Skelettszintigraphie) zeigten nur bei

4 von den 89 Patientinnen Fernmetastasen. Somit wurden durch FDG-PET bei 3 Patientinnen Fernmetastasen diagnostiziert, die mit den Standard-Staging Untersuchungen verpasst worden wären.

Auch die retrospektive Studie von Dose et al. [94] verglich bei 50 Mammakarzinom-Patientinnen die diagnostische Genauigkeit der FDG-PET beim Nachweis von Fernmetastasen mit den Standard-Staginguntersuchungen. Von den 50 Patientinnen handelte es sich bei 26 Patientinnen um die Erstdiagnose von Brustkrebs. Bei 6 von diesen Patientinnen waren bereits Fernmetastasen nachgewiesen worden. Bei 24 Patientinnen lag ein bekanntes Mammakarzinom vor und von diesen Patientinnen hatten wiederum 12 bereits Fernmetastasen. Mit der FDG-PET stieg der Nachweis von Fernmetastasen von 18 auf 28. Für die FDG-PET betrug die Sensitivität 86% und die Spezifität 90%. Die Standard-Staginguntersuchungen erreichten im Vergleich eine Sensitivität von lediglich 57% und eine Spezifität von 81%.

Die prospektive Studie von van der Hoeven et al. [118] untersuchte 48 Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom (Stadium IIb bis IIIa) und unauffälligen konventionellen Staging-Untersuchungen (Röntgenthorax, Ganzkörper-Skelettszintigraphie und Sonographie oder Computertomographie der Leber). Alle diese Patientinnen wären für eine neoadjuvante Chemotherapie vorgesehen gewesen. Die FDG-PET fand bei 4 Patientinnen (8%) Fernmetastasen. Diese Fernmetastasen (je 2 Lebermetastasen und 2 Knochenmetastasen) bestätigten sich in einer Magnetresonanztomographie oder mit einer Biopsie.

#### **4.5.2. Vergleich unserer Studie mit ähnlichen Studien**

Die prospektive Studie von Yap et al. [119], die mit Fragebögen die zuweisenden Ärzte bezüglich dem Einfluss der PET bei 160 Patientinnen mit Brustkrebs befragte, ergab bei 50 vollständig ausgefüllten und zurückgesendeten Fragebögen (Antwortrate von lediglich 31%) eine Veränderung im klinischen Stadium in 36% und im klinischen Management in 60% der Patientinnen. Aufgrund eines möglichen, beträchtlichen Antworter-Bias bei Fragebögen-Studien [122] überschätzt diese Studie wahrscheinlich die Veränderungen im Staging und klinischen Management. Nimmt man aber an, alle non-responder hätten ein unauffälliges PET, ergäbe sich immer noch eine Änderung im klinischen Stadium von 11% und im klinischen



Management in 21% der Fälle. Die Änderung des klinischen Managements liegt in dieser Studie also zwischen 21% und 60% der Patientinnen. Als Kritikpunkt dieser Arbeit kann angebracht werden, dass das untersuchte Patientinnenkollektiv nicht beschrieben wurde und somit keine Aussage bezüglich des Einflusses der FDG-PET auf eine bestimmte Patientinnengruppe gemacht werden könnte.

Eubank et al. [120] untersuchten in einer retrospektiven Studie 125 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom (Patientinnen mit einem Tumorrezidiv oder einem metastasierten Mammakarzinom) bei welchen eine FDG-PET durchgeführt wurde. Die Diagnostik erfolgte bei allen Patientinnen mit konventionellen bildgebenden Verfahren und der FDG-PET. Das Patientinnenkollektiv verteilte sich auf folgende Gruppen: Beurteilung des Ansprechens auf Therapie (n= 43), lokales Mammakarzinom-Rezidiv (n= 39), unklare Befunde bei den konventionellen Untersuchungen (n= 25), Beurteilung der Krankheitsausdehnung bei bekannten Fernmetastasen (n= 13) und erhöhte Tumormarker bei unbekannter Lokalisation der Krankheit (n= 5). Basierend auf den PET-Resultaten änderte sich die Ausdehnung der Erkrankung in 67% (Up-Staging bei 43% und Down-Staging bei 24%) und das therapeutische Vorgehen in 32% der Patientinnen. Unter den verschiedenen Kategorien änderte die FDG-PET die Therapie am häufigsten beim Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv und bei Patientinnen mit bekannten Metastasen, bei denen das Therapieansprechen beurteilt wurde. Diese Studie ist aufgrund des Patientinnenkollektivs nicht mit unserer Studie vergleichbar (kein Primärstaging).

In einer retrospektiven Studie von Grahek et al. [121] wurden 134 Patientinnen mit Verdacht auf ein Brustkrebs-Rezidiv untersucht. Bei den Patientinnen bestand klinisch, in den konventionellen bildgebenden Untersuchungen oder aufgrund von erhöhten Tumormarkern (CA 15-3, ACE) der Verdacht auf ein Rezidiv und erhielten ein Koinzidenz-Gammakamera-PET (FDG-GPET, in der Schweiz wegen der geringen Auflösung nicht für PET-Untersuchungen zugelassen). Um den Einfluss der FDG-GPET auf das Management der Patientinnen zu evaluieren, erhielten die zuweisenden Ärzte einen Fragebogen. Die Antwortrate betrug lediglich 56% (75 von 134). Vollständige Fragebogen-Resultate und ein Referenz-Standard waren nur bei 46 Patientinnen vorhanden (46/134=34%). Bei der Auswertung dieser 46 Patientinnen fand sich eine Änderung des klinischen Managements in 44% der Patientinnen, wobei hier ebenso wie in der Studie von Yap et al. von einem Bias mit

Überschätzung der Therapieänderungen durch den geringen Rücklauf der Fragebogen auszugehen ist.

Eine prospektive Kohortenstudie von Hillner et al. [105] untersuchte bei 248 Patientinnen mit verschiedenen neu diagnostizierten oder vermuteten bösartigen Tumoren die Änderung des Patientenmanagements durch die FDG-PET. Im Patientenkollektiv waren jedoch lediglich 10 Patientinnen mit einem Mammakarzinom und der Frage nach einem Tumorrezidiv oder zum Restaging. Bei diesem nicht-selektionierten Querschnitt von Krebserkrankungen betrug die Änderung des therapeutischen Vorgehens 61% der Fälle, Daten über die Therapieänderung im Kollektiv der Mammakarzinom-Patientinnen wurden nicht genannt.

Werden die FDG-PET- Anwendungen bei verschiedenen onkologischen Krankheiten betrachtet, basierend auf Studien von insgesamt 5062 Patienten, beträgt die durchschnittliche Therapieänderung 30% [34].

#### **4.5.3. Vergleich FDG-PET mit Skelettszintigraphie**

Im Vergleich mit der Skelettszintigraphie ergab die FDG-PET in zwei Studien gleiche Sensitivität bei höherer Spezifität für den Nachweis von Knochenmetastasen [123, 124].

In einer Studie von 23 Brustkrebspatientinnen mit bekannten Skelettmetastasen, bei welcher alle Patientinnen eine Skelettszintigraphie und eine FDG-PET hatten, zeigte Cook et al. [86], dass die FDG-PET mehr Läsionen aufdeckte als die Skelettszintigraphie. Einzig in einer Subgruppe von Patientinnen mit rein osteoblastischen Metastasen war die Skelettszintigraphie der PET überlegen.

Osteolytische Läsionen oder Metastasen im Knochenmark sind mit der Skelettszintigraphie schwierig darzustellen. Auch die frühe Skelettmetastasierung kann verpasst werden, weil sich diese Technik auf die Identifikation der osteoblastischen Reaktion des beteiligten Knochens stützt und nicht auf den Nachweis des Tumors selbst [61].

Bei unserer Studie zeigte die PET bei 22 Patientinnen einen erhöhten FDG-Stoffwechsel im Knochen im Sinne von Skelettmetastasen. Fünf dieser Patientinnen hatten in der Magnetresonanztomographie oder in der Computertomographie (CT) osteolytische Läsionen und eine Patientin hatte eine gemischt osteolytisch-osteoblastische Veränderung des Knochens. Bei 5 Patientinnen erfolgte aufgrund

der Befundkonstellation keine weitere Bildgebung. Drei Patientinnen zeigten einen unauffälligen CT-Befund und bei 8 Patientinnen wurden die Skelettmetastasen von den beurteilenden Radiologen nicht näher bezüglich osteolytischer oder osteoblastischer Reaktion beschrieben (z. B. Signalstörung verdächtig auf ossäre Metastasierung oder metastasenverdächtige Strukturalteration).

#### **4.5.4. Vergleich FDG-PET mit Computertomographie/ Magnetresonanztomographie**

Lymphknotenmetastasen können mit den bis anhin existierenden bildgebenden Verfahren nur ungenügend dargestellt werden. Die konventionelle Methode für das Staging der supraclaviculären, parasternalen und mediastinalen Lymphknoten ist die Computertomographie. Hier bestimmt die Grösse, ob ein Lymphknoten als metastatisch befallen gewertet wird oder nicht. Mit der FDG-PET ist es möglich, eine supraclaviculäre, parasternale oder mediastinale Lymphknotenbeteiligung nachzuweisen. Im Gegensatz zu den anatomischen bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie deckt die FDG-PET metabolische Veränderungen auf, die den morphologischen Veränderungen vorausgehen und so zu einer früheren Diagnose führen können.

Bei der Erstdiagnose sind bei medialem Tumorbefall bis zu 25% der Patientinnen Lymphknotenmetastasen entlang der A. mammaria interna vorhanden [125] und mit einer schlechteren Prognose verbunden [126-130]. Eine grosse retrospektive Studie von der British Columbia Cancer Agency fand ein schlechteres Gesamtüberleben und Fernmetastasenfreies Überleben bei Hochrisiko-Patientinnen mit einem medialen Mammakarzinom im Zusammenhang mit unbehandelten Lymphknoten entlang der A. mammaria interna [131]. Zwei grosse randomisierte Studien, publiziert im New England Journal of Medicine [132, 133], zeigten einen Überlebensvorteil für eine Thoraxwand- und regionale Lymphknotenbestrahlung inklusive der Mammaria interna Lymphknoten bei Frauen nach Mastektomie wegen einer Brustkrebs-erkrankung mit hohem Rückfallrisiko.

Die Identifikation parasternaler Lymphknotenmetastasen ist also wichtig, weil dadurch die lokoregionäre Therapie beeinflusst werden kann, indem das adjuvante Radiotherapiefeld ausgedehnt wird. Die Resektion der Mammaria interna Lymph-

knoten ist eine technische Herausforderung und mit einem chirurgischen Trauma verbunden. Deswegen und wegen des ungesicherten therapeutischen Nutzens wird sie üblicherweise nicht durchgeführt [134]. Mediastinale Lymphknotenmetastasierung ist üblicherweise bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittener Erkrankung oder wie bei unserem Patientengut bei Vorliegen von Fernmetastasen anzutreffen und kommt vorwiegend bei Karzinomen in den inneren Quadranten der Brust vor.

Einige Studien haben gezeigt, dass die FDG-PET beim Nachweis von parasternalen und/oder mediastinalen Lymphknotenmetastasen sensitiver ist als die CT [135-137].

Eubank et al. [138] verglich in einer retrospektiven Studie die konventionellen bildgebenden Verfahren (Computertomographie) mit der FDG-PET für den Nachweis von mediastinalen und Mammaria interna Lymphknotenmetastasen. Insgesamt hatten 92 Patientinnen mit einem metastasierenden Mammakarzinom oder einem Mammakarzinom-Rezidiv zwischen März 1995 und Mai 1998 eine FDG-PET im Departement Nuklearmedizin der University of Washington School of Medicine. 19 Patientinnen hatten keine Thoraxcomputertomographie, weshalb diese von der Studie ausgeschlossen wurden. Die FDG-Aufnahme in den mediastinalen und parasternalen Lymphknoten war zweimal häufiger als die Diagnose vergrößerte Lymphknoten in der Computertomographie. Dies liess vermuten, dass die FDG-PET das sensitivere Verfahren ist. In einer Untergruppe von 33 Patientinnen mit Bestätigung des Resultats (entweder follow-up mit Computertomographie oder Biopsie der Lymphknoten) war die Sensitivität der FDG-PET signifikant höher (85%) als die der Computertomographie (50%) bei einer ungefähr vergleichbaren Spezifität (90% für die PET und 83% für die Computertomographie). Mit der FDG-PET war es möglich bei 10 von 33 Patientinnen (30%) mediastinale und Mammaria interna-Lymphknotenmetastasen zu diagnostizieren, die mit den konventionellen Verfahren unentdeckt geblieben wären. Dies führte zu einer präziseren Therapiewahl, indem die betroffenen Lymphabflussgebiete bestrahlt wurden.

Die retrospektive Studie von Bellon et al. [103] beurteilte bei 28 Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom die Mammaria interna-Lymphknoten. Nachdem 13 Frauen einen Röntgenthorax und 15 Frauen eine Thorax-Computertomographie mit jeweils einem unauffälligen Mammaria interna Lymphknotenbefund hatten, ergab die FDG-PET bei 7 Frauen (25 %) eine eindeutig positive FDG-Aufnahme in die Mammaria interna Lymphknoten. Eine histologische Bestätigung fand jedoch nicht statt.

#### **4.6. Unterschiede zwischen den Auswertern**

Zwischen den Auswertern in unserer Studie gab es weitgehende Übereinstimmung. Die Unterschiede betrafen vor allem Änderungen der Chemotherapie und der Chirurgie. Diese beruhten bei der Chemotherapie vorwiegend darauf, dass bei Patientinnen mit neuentdeckten Fernmetastasen zwei Auswerter eine weniger intensive oder gar keine Chemotherapie mehr verordneten, wohingegen der dritte Auswerter die Chemotherapie nicht änderte. Bei der Chirurgie bestanden die Unterschiede vorwiegend darin, dass die einen beiden Auswerter trotz dem Vorliegen von Fernmetastasen eine Brustchirurgie und Axilladisektion zur lokalen Tumorkontrolle vornahm, der dritte Auswerter aber primär darauf verzichtete.

#### **4.7. Unterschiede präoperative vs. postoperative Gruppe**

Auffallend war die geringe Prozentzahl der Patientinnen mit N0-Stadien vor der PET in Gruppe 2 mit 12% gegenüber Gruppe 1 mit 58%. Dies ist dadurch bedingt, dass bei den Patientinnen der Gruppe 2 die PET vorwiegend beim Vorliegen von axillären Lymphknotenmetastasen veranlasst wurde und die Patientinnen deshalb durchschnittlich in einem fortgeschritteneren Tumorstadium waren als die Patientinnen der Gruppe 1. Bei der Gruppe 2 hingegen waren die Patientinnen mit den Stadien N1 (36%), N2 (19%) und N3 (33%) prozentual übervertreten gegenüber denjenigen der Gruppe 1 (N1: 31%, N2: 7%, N3: 4%).

Bei Patientinnen mit einem fortgeschritteneren Mammakarzinom ist die Wahrscheinlichkeit grösser, dass die Erkrankung bereits systemisch geworden ist und Fernmetastasen nachgewiesen werden.

Damit übereinstimmend zeigten die Resultate der beiden Gruppen einen höheren prozentualen Anteil der durch die PET-Untersuchung neu diagnostizierten Fernmetastasenstadien M1 der Gruppe 2 mit 9 von insgesamt 42 Patientinnen (21,4%) gegenüber der Gruppe 1 mit nur 13 von 74 Patientinnen (17,5%). Die Patientin Nr. 47 der Tabelle 6 mit dem falsch-positiven PET-Resultat, anstelle einer neuentdeckten Fernmetastase im PET zeigte sich in der Abdomencomputertomographie eine Fraktur des zweiten Lendenwirbelkörpers, gehörte zur Gruppe 2.

Damit verringerte sich die Anzahl Patientinnen mit einer neudiagnostizierten Fernmetastase durch die PET von 9 auf 8 Patientinnen (19,0%).

Andererseits gehörte die Patientin mit der falsch positiven Skelettszintigraphie, Änderung des Fernmetastasenstadiums von M1 nach M0 durch die PET, der Gruppe 2 an. Damit ergaben sich bei Gruppe 2 insgesamt 9 Patientinnen (21,4%) mit Änderungen im Fernmetastasenstaging durch die PET, die schliesslich Einfluss auf das weitere therapeutische Vorgehen hatten.

Aufgrund der unterschiedlichen Änderungen der regionalen Lymphknoten- und Fernmetastasenstadien zwischen den beiden Gruppen resultierten auch bei den Therapieänderungen und Therapiezieländerungen Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Bei Gruppe 1 ergaben sich insgesamt 29,3% Therapieänderungen, bei Gruppe 2 36,5%. Therapiezieländerungen fanden sich bei 18,0% der Patientinnen der Gruppe 1 und bei 23,8% der Patientinnen der Gruppe 2. Wird das falsch positive PET-Resultat der Patientin Nr. 47, welches ebenfalls eine Therapie- und Therapiezieländerung bewirkte, berücksichtigt, so zeigten sich immer noch deutlich höhere Prozentzahlen der Therapieänderungen (34,0%) und der Therapiezieländerungen (21,4%) bei Gruppe 2.

Bei den Änderungen der einzelnen Therapiemodalitäten ergaben sich die im Folgenden beschriebenen Unterschiede. Da Änderungen der einzelnen Therapiemodalitäten die gesamte Therapiezielsetzung beeinflusste, waren die Änderungen der einzelnen Therapieformen insgesamt bei Gruppe 2 ebenfalls deutlich häufiger als in Gruppe 1. Bei Gruppe 1 fanden sich 23% Änderungen der Radiotherapie, 6,8 % Änderungen der Chemotherapie und 12,2% Änderungen der Chirurgie. Bei Gruppe 2 ergaben sich 34,1% Änderungen der Radiotherapie, 19,0% Änderungen der Chemotherapie und 5,6 % Änderungen der Chirurgie. Einzig bei den Änderungen der Chirurgie waren bei der Gruppe 2 deutlich weniger Patientinnen betroffen. Dies ist durchaus erwartet, weil die Patientinnen dieser Gruppe bereits operiert waren und sich die Änderungen der Chirurgie vorwiegend aus zwei Patientinnen mit nach der Operation in der PET diagnostizierten verbliebenen axillären Lymphknotenmetastasen zusammensetzte.

Bei den anderen Änderungen der einzelnen Therapiemodalitäten zeigten sich in beiden Gruppen ähnliche Resultate.

## 5. Schlussfolgerungen

Die FDG-PET ist ein wertvolles Instrument für Staging und Management von Frauen mit einem lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom und bei Patienten mit kleineren Tumoren, aber ausgedehnterem Lymphknotenbefall. Beim Staging hilft die FDG-PET insbesondere beim Nachweis von supraclaviculären und parasternalen Lymphknotenmetastasen und beim Nachweis von Fernmetastasen.

Unsere Studie zeigt, dass die FDG-PET einen bedeutenden Einfluss auf das Staging und das Management von Patientinnen mit einem Mammakarzinom hatte. Beim Lymphknotenstaging erfuhren 45 der 116 Patientinnen ein Upstaging (38,8%) und eine Patientin ein Downstaging (0,9%) aufgrund des PET-Resultats. Die Fernmetastasenstadien änderten sich infolge des PET-Befundes bei 83 der 116 Patientinnen (71,5%). Diese Änderungen verteilten sich wie folgt: 60 Patientinnen gelangten vom MX- ins M0-Stadium (51,7%), 14 Patientinnen vom MX- ins M1-Stadium (12%), 8 Patientinnen vom M0- ins M1-Stadium (6,9%) und eine Patientin gelangte vom M1- ins M0-Stadium (0,9%). Die Änderungen des regionalen Lymphknoten- und Fernmetastasen-Stagings durch die PET-Resultate hatten zur Folge, dass sich auf Grund der Therapieentscheide (unter standardisierten Bedingungen, das heisst auf der Basis des St. Galler Konsensus-Meetings 2005) von drei Brustkrebsexperten bei 32% ( $\pm 0,7\%$ ) der 116 Patientinnen eine Therapieänderung ergab.

Verglichen mit den konventionellen bildgebenden Verfahren (Röntgenthorax, Thorax-Computertomographie, Abdomensonographie, Abdomen-Computertomographie und Skelettszintigraphie) ist die diagnostische Information der FDG-PET von erheblicher klinischer Bedeutung. Für 18,9% der Patientinnen implizierte dies zum Beispiel die Vermeidung einer unnötigen Therapie und unnötige therapieassoziierte Morbidität bei exklusiv durch die FDG-PET nachgewiesener Fernmetastasierung. Aufgrund der hohen Sensitivität der FDG-PET beim Nachweis von Fernmetastasen können die bis anhin gebrauchten Staging-Verfahren wie Röntgen-Thorax, Abdomensonographie und Skelettszintigraphie praktisch sicher unterbleiben, wenn eine FDG-PET gemacht wird. Dieser diagnostische Algorithmus wurde seitens der Kliniker im zeitlichen Verlauf der von uns untersuchten Patientinnen zunehmend häufiger beobachtet.

Die limitierte Verfügbarkeit und die hohen Kosten der FDG-PET eignen sich weder als Screening-Untersuchung noch als primäre Staging-Methode für alle Brustkrebs-

patientinnen. Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom (Tumorstadien = T3 und/oder Nodalstatus = N2) haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass bereits eine metastasierte Erkrankung vorliegt [139]. Bei diesen Patientinnen ist anzunehmen, dass die FDG-PET zu einer Kostenersparnis führen kann. Wird nämlich dank der FDG-PET ein metastasiertes Mammakarzinom entdeckt, so führt dies anstelle der kurativen zu einer palliativen Behandlung, was neben der Ersparnis therapieassoziierter Morbidität für die Patientin mit deutlich geringeren Therapiekosten verbunden ist.

Da die PET eine limitierte anatomische Auflösung hat, werden die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie oft gebraucht, um die hypermetabolischen Befunde zusätzlich zu evaluieren. Deshalb sind die Scanner der neuen Generation kombinierte PET-CT-Scanner, welche derzeit bereits rund 99% der weltweit verkauften Geräte ausmachen (Stand 2005).

Die bisherigen Studien basieren auf kleinen Patientenpopulationen mit grossen Primärtumoren oder lokal fortgeschrittenen Karzinomen. Ziel zukünftiger Studien muss es sein, die Bedeutung der FDG-PET als diagnostisches Instrument in grossen klinischen Studien zu prüfen und schliesslich Abklärungsalgorithmen zu definieren, welche dann auch zur Einsparnis durch Vermeidung überflüssiger konventioneller Abklärungen und intensiver kurativ intendierter Behandlungen führen.



## **6. Danksagung**

Herzlich danke ich Herrn Professor Dr. med. Beat Thürlimann für die Überlassung des Arbeitsthemas und für die sehr engagierte und kompetente Betreuung dieser Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Bernd Klaeser, Klinik für Nuklearmedizin am Kantonsspital St. Gallen, für zahlreiche unverzichtbare und wertvolle Anregungen sowie konstruktive Kritik.

Herrn Dr. med. Andreas Müller, Senologie-Zentrum am Kantonsspital St. Gallen, und Herrn Dr. med. Dieter Köberle, Departement Innere Medizin/ Onkologie am Kantonsspital St. Gallen, danke ich für die Auswertung der Patientinnenformulare.

## 7. Literaturverzeichnis

- 1 Vereinigung Schweizerischer Krebsregister, [www.vskr.ch](http://www.vskr.ch)
- 2 Bundesamt für Statistik, [www.statistik.admin.ch](http://www.statistik.admin.ch)
- 3 Maxwell D. Parkin. Global Cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001;2:533- 543
- 4 [seer.cancer.gov/csr/1975\\_2000/results\\_merged/topic\\_lifetime\\_risk.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000/results_merged/topic_lifetime_risk.pdf).
- 5 Willett WC, Rockhill B, Hankinson SE. Epidemiology and nongenetic causes of breast cancer. In: *Diseases of the Breast*, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Philadelphia 2000:p.175.
- 6 Henderson BE, Bernstein L. The international variation in breast cancer rates: an epidemiological assessment. *Breast Cancer Res Treat.* 1991;18 Suppl 1:S.11.
- 7 Irwig L, Macashill P. Evidence relevant to guidelines for the investigation of breast symptoms. NHMRC National Breast Cancer Center 1997. ISBN 1876319046.  
<http://www.nbcc.org.au/pages/info/resource/nbccpubs/brcasymp/sec4.htm#>
- 8 Canadian cancer statistics, 1996. Toronto: National Cancer Institute of Canada;1996.
- 9 Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses Health Study. *JAMA.* 1993; 270:338-43.
- 10 Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC, et al. Local recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy; frequency, time course, and prognosis. *Cancer.* 1989; 63:1912-7.
- 11 Frykberg E, Bland KI. Overview of the biology and management of ductal carcinoma in situ. *Cancer.* 1994;74:350-62.
- 12 Berchuck A, Carney M, Lancaster JM, Marks J, Futreal AP. Familial breast-ovarian cancer syndromes: BRCA1 and BRCA2. *Clin Obstet Gynecol.* 1998 Mar;41(1):157-66.
- 13 Friedrichs K. Genetische Aspekte des Mammakarzinoms. *Gynäkologie* 1994; 27:7-11.
- 14 Makoto A, Koeffler HP. Li-Fraumeni syndrome and the role of the p53 tumor suppressor gene in cancer susceptibility. *Clin Obst Gyn.* 1998;41:172-99

- 15 Frauser BCJM. Molecular genetics of common gynecological cancers. Molecular Biology in reproductive medicine. Parthenon Publishing;1999.
- 16 Sandles LG. Familial endometrial adenocarcinoma. Clin Obstet Gyn. 1998; 41: 167-71.
- 17 Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin, Fossati-Bellani F, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. N Engl J Med. 1996;334:745-51.
- 18 Dixon JM, McDonald C, Elton RA, Miller WR. Risk of breast cancer in women with palpable breast cysts: a prospective study. Edinburgh Breast Group. Lancet. 1999;353:1742-5.
- 19 Seifert Weinbacher, B, Quinto, C, Ackermann- Liebrich, U. Datenlage zum Brustkrebs in der Schweiz. Sekundäre Analyse der verfügbaren Indikatoren von Brustkrebs. Evaluation des nationalen Krebsbekämpfungsprogrammes Phase II, 2000-2002: Studie 4.
- 20 Kreienberg, R, Volm, T, Möbus, V, Alt, D (Hrsg.). Management des Mammakarzinoms, Springer-Verlag 2. Auflage 2002:4.
- 21 Böcker W, Denk H, Heitz PhU. Pathologie. Urban und Schwarzenberg-Verlag 1. Auflage 1997:864-65.
- 22 Donegan, WL: Evaluation of palpable breast mass. N Engl J Med. 1992; 327:937-42.
- 23 Fletcher, SW, Black, W, Harris, R: Report of the international workshop on screening for breast cancer. J Natl Cancer Inst. 1993;85:1644-56.
- 24 Tabar, L, Duffy, SW, Krusemo, UB: Detection method, tumor size and node metastasis in breast cancer diagnosed during a trial of breast cancer screening. Eur J Cancer Clin Oncol. 1987;23:959-62.
- 25 Kopans, DB: Mammography screening and the controversy concerning women aged 40 to 49. Radiol Clin North Am. 1995;33:1273-90.
- 26 Sickles, EA: Breast masses: Mammographic evaluation. Radiology. 1989;173:297-303.
- 27 Kopans, DB, Feig, SA: False positive rate of screening mammography. N Engl J Med. 1998;339: 562-64.
- 28 Kopans, DB: The positive predictive value of mammography. Am J Roentgenol. 1992;158:521-26.

- 29 Osuch JR. Abnormalities on physical examination. In: Harris JP, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott-Raven;1996:p.110-13.
- 30 Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. A Canadian consensus document. Can Med Assoc J. 1998;153(3 Suppl.):S.3-8.
- 31 Benz J, Brun del Re R, Eicher E, Garzoli-Meier E, Haller U, Hodler J, Moll C, Schibli R, Trutmann M, Zenklusen HR, Zogg-Harnischberg F. Guideline zur Abklärung des palpablen Mammabefundes. Schweizerische Ärztezeitung. 2003;84(38)1947-55.
- 32 Mödder U, Mosny DS. Rationelle radiologische Diagnostik des Mammakarzinoms. Praxis. 1998;87:499-503.
- 33 Donegan WL. Evaluation of a palpable breast mass. N Engl J Med. 1992; 327:937-42.
- 34 Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucl Med. 2001;42(5 Suppl):1S-93S.
- 35 Smith RA, Guisti R. The epidemiology of breast cancer. In: Basset LW, Jackson VP, eds. Diagnosis of diseases of the breast. Philadelphia: Saunders,1996:293-316.
- 36 Clark GM. Prognostic and predictive factors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S (Eds). Diseases of the breast. Lippincott; Williams and Wilkins: 2000.p.489.
- 37 Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, Gebhardt M The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic and nodal status in carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet. 1981;152(6):765-72.
- 38 Avril N, Dose J, Janicke F, Ziegler S, Romer W, Weber W, Herz M, Nathrath W, Graeff H, Schwaiger M. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. J Natl Cancer Inst. 1996;88:1204-9.
- 39 Taillefer R, Robidoux A, Turpin S, Lambert R, Cantin J, Leveille J. Metastatic axillary lymph node technetium-99m-MIBI imaging in primary breast cancer. J Nucl Med. 1998;39(3):459-64.

- 40 Smith IC, Ogston KN, Whitford P, Smith FW, Sharp P, Norton M, Miller ID, Ah-See AK, Heys SD, Jibril JA, Eremin O. Staging of the axilla in breast cancer: accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Ann Surg.* 1998; 228(2):220-7.
- 41 Crippa F, Agresti R, Seregni E, Greco M, Pascali C, Bogni A, Chiesa C, De Sanctis V, Delledonne V, Salvadori B, Leutner M, Bombardieri E. Prospective evaluation of F-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. *J Nucl Med.* 1998(1);39:4-8.
- 42 Guller U, Nitzsche EU, Schirp U, Viehl CT, Torhorst J, Moch H, Langer I, Marti WR, Oertli D, Harder F, Zuber M Guller U et al. Selective axillary surgery in breast cancer patients based on positron emission tomography with F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose: not yet! *Breast Cancer Res Treat.* 2002;71(2):171-3.
- 43 Yutani K, Shiba E, Kusuoka H, Tatsumi M, Uehara T, Taguchi T, Takai SI, Nishimura T. Comparison of FDG-PET with MIBI-SPECT in the detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis. *J Comput Assist Tomogr.* 2000;24:274-80.
- 44 Benz J, Berclaz G, Dupont Lambert V, Eicher E, Harder F, Köchli O, Laffer UT, Poell JG, Trutmann M, Zuber M. Guideline: Tumorektomie oder Mastektomie? *Schweizerische Ärztezeitung.* 2003;84(38)1956-66.
- 45 Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, Deutsch M, Montague E, Margolese R, Foster R. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med.* 1985;312(11):674-81.
- 46 Graversen HP, Blichert-Toft M, Andersen JA, Zedeler K. Breast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol.* 1988;14(5):407-12.
- 47 Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer.* 1995;76(9):1491-512.
- 48 Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival--a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 1999;6(1):109-16.
- 49 Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, Colburn WJ, Gamagami P. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer.* 1994;73(3):664-7.

- 50 Brito RA, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, Strom E, Ross M, Theriault RL, Frye D, Kau SW, Asmar L, McNeese M, Singletary SE, Hortobagyi GN. Longterm results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):628-33.
- 51 Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2672-85.
- 52 Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(18):3817-27.
- 53 Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus of the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol.* 2005;16(10):1569-83.
- 54 Tuma RS. Trastuzumab trials steal show at ASCO meeting. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(12):870-1.
- 55 Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's manual of medicine. McGraw-Hill Medical Publishing Division 15th Edition: 289.
- 56 Maisey M, Wahl RL, Barrington S. Atlas of Clinical Positron Emission Tomography. London, UK, Arnold. 1999:3-32.
- 57 Wahl RL. The emerging role of PET in Cancer imaging, Part 1. PPO Updates: Principles and Practice of Oncology Clinical Oncology Update 11.1997:1-18.
- 58 Brown RS, Wahl RL, Overexpression of Glut-1 glucose transporter in human breast cancer. An immunohistochemical study. *Cancer.* 1993;72:2979-85.
- 59 Som P, Atkins HL, Bandyopadhyay D, Fowler JS, MacGregor RR, Matsui K, Oster ZH, Sacker DF, Shiue CY, Turner H, Wan CN, Wolf AP, Zabinski SV. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med.* 1980;21(7):670-5.

- 60 Pauwels EK, Sturm EJ, Bombardieri E, Cleton FJ, Stokkel MP. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. Part I. Biochemical uptake mechanism and its implication for clinical studies. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2000;126(10):549-59.
- 61 Peterson JJ, Kransdorf MJ, O'Connor MI. Diagnosis of occult bone metastases: positron emission tomography. *Clin Orthop Relat Res.* 2003: S120-8.
- 62 Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(9):683-93.
- 63 Brown RS, Leung JY, Fisher SJ, Frey KA, Ethier SP, Wahl RL. Intratumoral distribution of tritiated-FDG in breast carcinoma: Correlation between glut-1 expression and FDG uptake. *J Nucl Med.* 1996;37:1042-47.
- 64 Higashi K, Clavo AC, Wahl RL. Does FDG uptake measure proliferative activity of human cancer cells? In vitro comparison with DNA flow cytometry and tritiated thymidine uptake. *J Nucl Med.* 1993;34:414-19.
- 65 Brown RS, Leung JY, Fisher SJ, Frey KA, Ethier SP, Wahl RL. Intratumoral distribution of tritiated-FDG in breast carcinoma: I. Are inflammatory cells important? *J Nucl Med.* 1995;36:1854-61.
- 66 Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, Benoit T, Foidart-Willems J. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med.* 1996;23(12):1641-74.
- 67 Weber WA, Avril N, Schwaiger M. Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology. *Strahlenther Onkol.* 1999;175:356-73.
- 68 Warburg O, Wind F, Neglers E. *The metabolism of tumors.* London, United Kingdom, Arnold Constable, 1930, pp 254-270.
- 69 Beaney RP, Lammertsma AA, Jones T, McKenzie CG, Halnan KE. Positron emission tomography for in-vivo measurement of regional blood flow, oxygen utilisation, and blood volume in patients with breast carcinoma. *Lancet.* 1984;1(8369):131-4.
- 70 Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD, Mudgett EE. Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology.* 1991;179(3):765-70.

- 71 Griffeth LK, Rich KM, Dehdashti F, Simpson JR, Fusselman MJ, McGuire AH, Siegel BA. Brain metastases from non-central nervous system tumors: evaluation with PET. *Radiology*. 1993;186(1):37-44.
- 72 Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, Weber W, Ziegler S, Graeff H, Schwaiger M. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: Use and limitations. *J Clin Oncol*. 2000;18(20):3495-3502.
- 73 Crippa F, Seregini E, Agresti R, Chiesa C, Pascali C, Bogni A, Decise D, De Sanctis V, Greco M, Daidone MG, Bombardieri E. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormone receptor status, thymidine labelling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation. *Eur J Nucl Med*. 1998;25(10):1429-34.89
- 74 Adler LP, Crowe JP, al-Kaisi NK, Sunshine JL. Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. *Radiology*. 1993;187(3):743-50.
- 75 Fisch T, Pury P, Probst N, Bordoni A, Bouchardy C, Frick H, Jundt G, De Weck D, Perret E, Lutz JM. Variation in survival after diagnosis of breast cancer in Switzerland. *Ann Oncol*. 2005;16(12):1882-8.
- 76 Alderson PO, Adams DF, McNeil BJ, Sanders R, Siegelman SS, Finberg HJ, Hessel SJ, Abrams HL. Computed tomography, ultrasound, and scintigraphy of the liver in patients with colon or breast carcinoma: a prospective comparison. *Radiology*. 1983;149(1):225-30.
- 77 Bares R. Skeletal scintigraphy in breast cancer management. *Q J Nucl Med*. 1998;42(1):43-8.
- 78 Ciatto S, Pacini P, Azzini V, Neri A, Jannini A, Gosso P, Molino A, Capelli MC, di Costanzo F, Pucciatti MA. Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study. *Cancer*. 1988;61(5):1038-40.
- 79 Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, Al-Kasi NL, Shenk RR. Axillary lymph node metastases: screening with [F-18]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. *Radiology*. 1997;203(2):323-7.



- 80 Avril N, Dose J, Janicke F, Ziegler S, Romer W, Weber W, Herz M, Nathrath W, Graeff H, Schwaiger M. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Natl Cancer Inst.* 1996 4;88(17):1204-9.
- 81 Crippa F, Agresti R, Seregni E, Greco M, Pascali C, Bogni A, Chiesa C, De Sanctis V, Delledonne V, Salvadori B, Leutner M, Bombardieri E. Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. *J Nucl Med.* 1998;39(1):4-8.
- 82 Utech CI, Young CS, Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med.* 1996;23(12):1588-93.
- 83 Wahl RL, Kaminski MS, Ethier SP, Hutchins GD. The potential of 2-deoxy-2[18F]fluoro-D-glucose (FDG) for the detection of tumor involvement in lymph nodes. *J Nucl Med.* 1990;31(11):1831-5.
- 84 Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, Glaspy JA, Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med.* 1998;39:431-35.
- 85 Nieweg OE, Kim EE, Wong WH, Broussard WF, Singletary SE, Hortobagyi GN, Tilbury RS. Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer.* 1993.15;71(12):3920-5.
- 86 Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol.* 1998;16(10):3375-9.
- 87 Amano S, Inoue T, Tomiyoshi K, Ando T, Endo K. In vivo comparison of PET and SPECT radiopharmaceuticals in detecting breast cancer. *J Nucl Med.* 1998;39(8):1424-7.
- 88 Avril N, Dose J, Janicke F, Bense S, Ziegler S, Laubenbacher C, Romer W, Pache H, Herz M, Allgayer B, Nathrath W, Graeff H, Schwaiger M. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol.* 1996;14(6):1848-57.

- 89 Avril N, Bense S, Ziegler SI, Dose J, Weber W, Laubenbacher C, Romer W, Janicke F, Schwaiger M. Breast imaging with fluorine-18-FDG PET: quantitative image analysis. *J Nucl Med.* 1997;38(8):1186-91.
- 90 Crowe JP Jr, Adler LP, Shenk RR, Sunshine J. Positron emission tomography and breast masses: comparison with clinical, mammographic, and pathological findings. *Ann Surg Oncol.* 1994;1(2):132-40.
- 91 Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, Shishikura T, Imazeki K, Nakajima N. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[18F]-D-glucose. *Cancer.* 1998;82(11):2227-34.
- 92 Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzyk U, Wagner R, Gohring UJ, Schomacker K, Schicha H. Qualitative [18F]FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med.* 1996;23(6):618-23.
- 93 Schelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, Romer W, Sattler D, Werner M, Dose J, Janicke F, Graeff H, Schwaiger M. Positron emission tomography using 18F-Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1689-1695.
- 94 Dose J, Bleckmann C, Bachmann S, Bohuslavizki KH, Berger J, Jenicke L, Habermann CR, Janicke F. Comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and "conventional diagnostic procedures" for the detection of distant metastases in breast cancer patients. *Nucl Med Commun.* 2002;23(9):857-64.
- 95 Yang JH, Nam SJ, Lee TS, Lee HK, Jung SH, Kim BT. Comparison of intraoperative frozen section analysis of sentinel node with preoperative positron emission tomography in the diagnosis of axillary lymph node status in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2001;31(1):1-6.
- 96 Barranger E, Grahek D, Antoine M, Montravers F, Talbot JN, Uzan S. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(6):622-7.

- 97 Fehr MK, Hornung R, Varga Z, Burger D, Hess T, Haller U, Fink D, von Schulthess GK, Steinert HC. Axillary staging using positron emission tomography in breast cancer patients qualifying for sentinel lymph node biopsy. *Breast J*. 2004;10(2):89-93.
- 98 Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Sola J, Regueira FM, Pina L, Beorlegui C. 18F-FDG PET complemented with sentinel lymph node biopsy in the detection of axillary involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(1):15-9.
- 99 Jansson T, Westlin JE, Ahlstrom H, Lilja A, Langstrom B, Bergh J. Positron emission tomography studies in patients with locally advanced and/or metastatic breast cancer: A method for early therapy evaluation? *J Clin Oncol*. 1995;13(6):1470-1477.
- 100 Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Chilcott F, Waikar S, Whitaker T, Ah-See AK, Eremin O, Heys SD, Gilbert FJ, Sharp PF. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1676-1688.
- 101 Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol*. 1993;11(11):2101-2111.
- 102 Eubank WB, Mankoff DA. Current and future uses of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med*. 2004;34(3):224-40.
- 103 Bellon JR, Livingston RB, Eubank WB, Gralow JR, Ellis GK, Dunnwald LK, Mankoff DA. Evaluation of the internal mammary lymph nodes by FDG-PET in locally advanced breast cancer (LABC). *Am J Clin Oncol*. 2004;27(4):407-10.
- 104 van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, Comans EF, Pijpers R, Boom RP, van Geldere D, Meijer S, Lammertsma AA, Teule GJ. Determinants of diagnostic performance of [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Ann Surg*. 2002;236(5):619-24.
- 105 Hillner BE, Tunuguntla R, Fratkin M. Clinical decisions associated with positron emission tomography in a prospective cohort of patients with suspected or known cancer at one United States center. *J Clin Oncol*. 2004; 22(20):4147-56.

- 106 Schirrmeister H, Kuhn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Horster T, Nussle K, Koretz K, Glatting G, Rieber A, Kreienberg R, Buck AC, Reske SN. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med.* 2001;28(3):351-8.
- 107 Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregini E, Gerali A, Giovanazzi R, Micheli A, Asero S, Ferraris C, Gennaro M, Bombardieri E, Cascinelli N. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(8):630-5.
- 108 Lonneux M, Borbath I I, Berliere M, Kirkove C, Pauwels S. The Place of Whole-Body PET FDG for the Diagnosis of Distant Recurrence of Breast Cancer. *Clin Positron Imaging.* 2000;3(2):45-49.
- 109 Liu CS, Shen YY, Lin CC, Yen RF, Kao CH. Clinical impact of [(18)F]FDG-PET in patients with suspected recurrent breast cancer based on asymptotically elevated tumor marker serum levels: a preliminary report. *Jpn J Clin Oncol.* 2002;32(7):244-7.
- 110 Suarez M, Perez-Castejon MJ, Jimenez A, Domper M, Ruiz G, Montz R, Carreras JL. Early diagnosis of recurrent breast cancer with FDG-PET in patients with progressive elevation of serum tumor markers. *Q J Nucl Med.* 2002;46(2):113-21.
- 111 Kamel EM, Wyss MT, Fehr MK, von Schulthess GK, Goerres GW. [18F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003;129(3):147-53.
- 112 Goerres GW, Michel SC, Fehr MK, Kaim AH, Steinert HC, Seifert B, von Schulthess GK, Kubik-Huch RA. Follow-up of women with breast cancer: comparison between MRI and FDG PET. *Eur Radiol.* 2003;13(7):1635-44.
- 113 Bassa P, Kim EE, Inoue T, Wong FC, Korkmaz M, Yang DJ, Wong WH, Hicks KW, Buzdar AU, Podoloff DA. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl Med.* 1996;37(6):931-8.
- 114 Hoh CK, Chap L, Glaspy JA, Bui S, Czernin J, Phelps ME. Prognostic value of whole body FDG PET in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *J Nucl Med* 1998;39:254.

- 115 Gupta-Burt S, Marcus E, Coon J. The role of positron emission tomography (PET) in the assessment of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and docetaxel in patients with locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1999;35:316.
- 116 Avril N, Schelling M, Naehrig J, Kuhn W, Werner M, Dose J. Monitoring primary chemotherapy in advanced breast cancer using FDG-PET. *J Nucl Med* 2000;41:112.
- 117 Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;90(2):105-12.
- 118 van der Hoeven JJ, Krak NC, Hoekstra OS, Comans EF, Boom RP, van Geldere D, Meijer S, van der Wall E, Buter J, Pinedo HM, Teule GJ, Lammertsma AA. <sup>18</sup>F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1253-9.
- 119 Yap CS, Seltzer MA, Schiepers C, Gambhir SS, Rao J, Phelps ME, Valk PE, Czernin J. Impact of whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med.* 2001;42(9):1334-37.
- 120 Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, Gralow J, Linden H, Ellis G, Lindsley S, Austin-Seymour M, Livingston R. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(2):479-86.
- 121 Grahek D, Montravers F, Kerrou K, Aide N, Lotz JP, Talbot JN. [<sup>18</sup>F]FDG in recurrent breast cancer: diagnostic performances, clinical impact and relevance of induced changes in management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(2):179-88.
- 122 Sjöström O, Holst D, Lind SO. Validity of a questionnaire survey: the role of non-response and incorrect answers. *Acta Odontol Scand.* 1999;57:242-246.
- 123 Ohta M, Tokuda Y, Suzuki Y, Kubota M, Makuuchi H, Tajima T, Nasu S, Suzuki Y, Yasuda S, Shohtsu A. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with <sup>99</sup>Tcm-MDP bone scintigraphy. *Nucl Med Commun.* 2001;22(8):875-9.

- 124 Yang SN, Liang JA, Lin FJ, Kao C, Lin C, Lee C. Comparing whole body (18)F-2- deoxy-glucose positron emission tomography and 99Tcm-MDP bone scintigraphy to detect bone metastases in patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:325-328
- 125 Donegan WL. The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer. *Cancer*. 1977;39(2):533-8.
- 126 Sugg SL, Ferguson DJ, Posner MC, Heimann R. Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era? *Ann Surg Oncol*. 2000;7(3):188-92.
- 127 Buzdar AU, McNeese MD, Hortobagyi GN, Smith TL, Kau S, Fraschini G, Hug V, Ellerbroek N, Holmes FA, Ames F. Is chemotherapy effective in reducing the local failure rate in patients with operable breast cancer? *Cancer*. 1990;65(3):394-9.
- 128 Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galluzzo D, Conti R, De Lellis R, Delle Donne V, Piotti P. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg*. 1985;202(6):702-7.
- 129 Patz EF Jr, Lowe VJ, Goodman PC, Herndon J. Thoracic nodal staging with PET imaging with 18FDG in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1995;108(6):1617-21. 132 Bernstein V, Jones A, Mankoff DA, Davis N. Assessment of internal mammary lymph nodes by FDG-PET in medial hemisphere breast cancer (abstract). *J Nucl Med*. 2000;41:289.
- 130 Colleoni M, Zahrieh D, Gelber RD, Holmberg SB, Mattsson JE, Rudenstam CM, Lindtner J, Erzen D, Snyder R, Collins J, Fey MF, Thurlimann B, Crivellari D, Murray E, Mendiola C, Pagani O, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Price K, Goldhirsch A. Site of primary tumor has a prognostic role in operable breast cancer: the international breast cancer study group experience. *J Clin Oncol*. 2005 1;23(7):1390-400.
- 131 Lohrisch C, Jackson J, Jones A, Mates D, Olivetto IA. Relationship between tumor location and relapse in 6,781 women with early invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(15):2828-35.

- 132 Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HT, Jensen MB, Zedeler K. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.* 1997;337(14):949-55.
- 133 Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Paradis M, Coldman AJ, Olivetto IA. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.* 1997;337(14):956-62.
- 134 Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer.* 1981;47(1):170-5.
- 135 Bernstein V, Jones A, Mankoff DA, Davis N. Assessment of internal mammary lymph nodes by FDG-PET in medial hemisphere breast cancer (abstract). *J Nucl Med.* 2000;41:289.
- 136 Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, Vesselle H, Eary JF, Shanley TJ, Galow JR, Charlop A, Ellis GK, Lindsley KL, Austin-Seymour MM, Funkhouser CP, Livingston RB. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(15):3516-23.
- 137 Eubank WB, Mankoff DA, Shanley TJ, Galow JR, Charlop A, Ellis GK, Lindsley KL, Austin-Seymour MM, Livingston RB. Assessment of mediastinal lymph node metastasis in advanced breast cancer: comparison of FDG-PET with CT (abstract). *J Nucl Med* 1999;40:17-18.
- 138 Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, Vesselle H, Eary JF, Shanley TJ, Galow JR, Charlop A, Ellis GK, Lindsley KL, Austin-Seymour MM, Funkhouser CP, Livingston RB. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(15):3516-23.
- 139 Atkinson EN, Brown BW, Montague ED. Tumor volume, nodal status, and metastasis in breast cancer in women. *J Natl Cancer Inst.* 1986;76(2):171-8.

## 8. Anhang

### 8.1. Manual Auswerteformular

#### Manual Auswerteformular

##### 1. Das Auswerteformular besteht für jede Patientin aus 3 Seiten:

- S.1: Diagnostik vor FDG-PET, TNM-Klassifikation, Festlegung des Therapieplans
- S.2: FDG-PET, TNM-Klassifikation, Festlegung/Änderung des Therapieplans
- S.3: Diagnostik nach FDG-PET, TNM-Klassifikation, Festlegung/Änderung des Therapieplans

##### 2. Farbmarkierung der Befunde

Pathologische Befunde im Sinne der Fragestellung sind **rot**, unauffällige Befunde **grün** hervorgehoben. Pathologische Befunde sind zusätzlich unter "Befunde" zusammengefasst.

##### 3. TNM-Klassifikation:

Die Klassifikationen beruhen auf den bis zum jeweiligen Zeitpunkt bekannten Untersuchungsergebnissen und erfolgten bei **allen** Patientinnen nach **AJCC 6th Edition** (bei denjenigen Patientinnen, bei denen in der Krankengeschichte nach AJCC 5th Edition klassifiziert worden war, wurde die Klassifikation an AJCC 6th Edition angepasst).

Änderungen der TNM-Klassifikation aufgrund der Resultate von FDG-PET oder nachfolgender konventioneller Untersuchungen sind **rot** (= **Up-Staging**) oder **grün** (= **Down-Staging**) hervorgehoben.

##### 4. Definition M0 und MX:

Bei einem Tumorstadium **T1 N0** wurde für das Fernmetastasen-Staging "**M0**" angenommen, auch wenn **nicht alle konventionellen Staginguntersuchungen** (Thorax-Röntgen, Abdomensonographie, Skelettszintigraphie) durchgeführt worden waren.

Bei Stadium **T2 Nx** oder **Tx N1** wurden für die **Klassifikation** als "**M0**" **unauffällige Befunde** in allen konventionellen Staginguntersuchungen (Thorax-Röntgen, Abdomensonographie, Skelettszintigraphie) gefordert.

Wurde eine dieser drei Staginguntersuchungen (Thorax-Röntgen, Abdomensonographie, Skelettszintigraphie) nicht durchgeführt oder erbrachte einen faglichen Befund, wurde für das Fernmetastasen-Staging "**MX**" angenommen.

##### 5. Hormonrezeptorstatus:

Alle Angaben für **ER** und **PR** erfolgten entsprechend der semiquantitativen Methode nach **Remmele** und **Stegner** als Scores von **0-12**. Als **Rezeptor-positiv** gelten Scores = **2** (>10% positive Zellen). Angaben für **HER2** erfolgten als **positiv/ negativ**.

##### 6. Therapieziel/ Therapieplan:

Da die Patientinnendaten auf dem Auswerteformular ohne Angabe individueller Faktoren (z.B. Brustgrösse, Bevorzugung bestimmter Therapieformen, usw.) erfolgten, wurden folgende vereinfachende **Festlegungen/Definitionen** getroffen:

- Falls es das **Tumorstadium** erlaubt, wird **brusterhaltende Chirurgie** angestrebt.
- Bei **T2-Tumoren** (large operable) erfolgt eine **neo-adjuvante Behandlung** in der Absicht, **brusterhaltende Chirurgie** zu ermöglichen.
- Bei **lokal fortgeschrittenen Tumoren ohne Fernmetastasen** folgt die **Ablatio nach primärer Systemtherapie** (lokal fortgeschrittene Tumore = **Tumorstadien = T3** und/oder **Nodalstatus = N2**).
- Bei **Nodalstatus = N2b** wird das **Radiotherapiefeld** in **kurativer Intention** angepasst.

Bei **Chemotherapie** und/oder **Hormontherapie** müssen **Typ** und **Dauer** der Therapie zusätzlich derart **handschriftlich festgehalten** werden, dass die theoretischen Behandlungskosten ermittelt werden können.



## 7. Therapieänderung durch PET:

Änderungen von Therapie und/oder Therapieziel auf der Basis der Resultate von FDG-PET und/oder nachfolgender konventioneller Diagnostik.

Im Sinne einer Plausibilitätskontrolle sollen **Therapieänderungen** kurz **handschriftlich fixiert** werden.

Bei Patientinnen mit einem präoperativ durchgeführten und positiven axillären FDG-PET (N1), welches ohnehin durch die nachfolgende operative Diagnostik (Sentinel-Lymphonodektomie oder axilläre Lymphknotendisektion) erbracht worden wäre, wurden die FDG-PET-Befunde nicht als Therapieänderung gewert.

## 8.2. Auswerteformular

Patientennummer

265

Prae-OP

1

Alter:

78

Diagnostik vor FDG-PET: 1=o.B., 2=pathologisch, 3=nicht durchgeführt

Mammographie	2
Histo/Zyto	2
MRI Mamma	3
US Abdomen	1
Rx Thorax	1
CT Adomen/Pelvis	3
CT Thorax	3
MRI sonstige	3
Skelettszintigrafie	1

Befunde:

TNM-Klassifikation (nach AJCC , 6th Edition):

c T 1 c c N 0 M 0 G 2

Hormonrezeptorstatus:

ER 12  
PR 12  
Her2 negativ

Bisherige Therapie: 1=ja, 2=nein, a=Ablatio, b=brusterhaltend

neo-adjuvante Hormontherapie	2
neo-adjuvante Chemotherapie	2
Mamma-Chirurgie	2
Axilla-Dissektion	2

Therapieziel/ Intention:

	kurativ	palliativ
Chirurgie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	brusterhaltend	
	Ablatio	
Endokrine Therapie (Typ, Dauer)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chemotherapie/ Endokrine Therapie (Typ, Dauer)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chemotherapie (Typ, Dauer)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Radiotherapie:	Brust	<input type="checkbox"/>
	Thoraxwand nach Ablatio	<input type="checkbox"/>
	regionäre LK	<input type="checkbox"/>
andere (z.B. Herceptin) (Typ, Dauer)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Resultat FDG-PET:** 1=o.B., 2=pathologisch, 3=nicht zuordbar

Mamma	2
LK Axilla/infraclavicular	1
LK supraclavicular	1
LK parasternal	1
LK cervical/phrenisch	1
Lunge	1
Leber	1
Knochen	2
andere	

**Befunde:**

li. Mamma, Knochen (LWK 3)

**TNM-Klassifikation (nach AJCC , 6th Edition):**

c T 1 c c N 0 M 1

**Therapieziel/ Intention:**

	kurativ		palliativ
Chirurgie	<input type="checkbox"/>	brusterhaltend Ablatio	<input type="checkbox"/>
Endokrine Therapie (Typ, Dauer)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Chemotherapie/ Endokrine Therapie (Typ, Dauer)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Chemotherapie (Typ, Dauer)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Radiotherapie:	<input type="checkbox"/>	Brust Thoraxwand nach Ablatio regionäre LK	<input type="checkbox"/>
andere (z.B. Herceptin) (Typ, Dauer)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

**Therapieänderung durch FDG-PET:**

ja

nein

falls "ja", folgende Änderungen:

Therapieziel: palliativ/kurativ

ja

nein

Chirurgie:

Medikamente: (Typ, Dauer)

Radiotherapievolumen:

**Diagnostik nach FDG-PET:**

1=o.B., 2=pathologisch, 3=nicht durchgeführt

CT Adomen/Pelvis	3
CT Thorax	3
MRI sonstige	2
Skelettszintigrafie	3

**Befunde:**

MRI-LWS: metastatische Infiltration linker Wirbelbogen L3 mit Durchsetzung des Wirbelkörpers L3 lateral, rundliche Osteolyse im Wirbelkörper L4 links.

**TNM-Klassifikation (nach AJCC , 6th Edition):**

c T 1 c c N 0 M 1

**Therapieziel/ Intention:**

	kurativ	palliativ
Chirurgie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	brusterhaltend	
	Ablatio	
Endokrine Therapie (Typ, Dauer)		<input type="checkbox"/>
Chemotherapie/ Endokrine Therapie (Typ, Dauer)		<input type="checkbox"/>
Chemotherapie (Typ, Dauer)		<input type="checkbox"/>
Radiotherapie:		<input type="checkbox"/>
	Brust	
	Thoraxwand nach Ablatio	
	regionäre LK	
andere (z.B. Herceptin) (Typ, Dauer)		<input type="checkbox"/>

**Therapieänderung nach Zusatzdiagnostik:**ja  nein 

falls "ja", folgende Änderungen:

Therapieziel: palliativ/kurativ

ja  nein 

Chirurgie:

Medikamente: (Typ, Dauer)

Radiotherapievolumen:

### 8.3. Curriculum vitae

Oliver Wiederkehr

\* 03. 12. 1971 in Winterthur

verheiratet

Heimatort: Spreitenbach (Aargau)

#### **Beruflicher Hintergrund**

07/2005 – 06/2006

**Kantonsspital St. Gallen**

Assistent an der HNO-Klinik

11/2004 – 12/2005

**Senologie-Zentrum Ostschweiz** (Kantonsspital St. Gallen)

Dissertation bei Professor Dr. B. Thürlimann

04/2004 - 10/2004

**Praxis Dr. H.-U. Hofer, FMH Innere Medizin,**

Praxisassistent

01/2002 - 01/2004

**Kantonales Spital Flawil (SG)**

Assistent an der Medizinischen Abteilung

01/2001 - 12/2001

**Kreisspital Brig (VS)**

Assistent an der Chirurgischen Abteilung

#### **Schul- und Ausbildung**

1979 - 1985

Primarschule (1.-6. Klasse) Hombrechtikon

1985 - 1987

Sekundarschule (1.-2. Klasse) Uznach

1987 - 01/1992

Kantonsschule Wattwil, Matura Typ E

10/1993

Beginn Medizinstudium in Zürich

1998/1999

Wahlstudienjahr mit den Fächern: Chirurgie, Medizin, Pädiatrie, Gynäkologie, Anästhesiologie, Psychiatrie, Pathologie

10/2000

Staatsexamen in Zürich