

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle  
Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Univ.-Prof. Dr. Gerald Antoch

Detektion und Bewertung von Lungenrundherden  
im initialen Staging von Brustkrebspatientinnen  
mittels PET/MRT

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von  
Charlotte Johanna Bruckmann  
2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Julian Kirchner

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Georg Flügen



Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

K. Jannusch, N-M. Bruckmann, **C. Geuting**, J. Morawitz, F. Dietzel, C. Rischpler, K. Hermann, A-K. Bittner, O. Hoffmann, S. Mohrmann, H. Quick, L. Umutlu, G. Antoch, J. Kirchner, (2022), Lung Nodules Missed in Initial Staging of Breast Cancer Patients in PET/MRI – Clinically Relevant?, *Cancers (Basel)*, Jul 15, 14(14), 3454.

## Zusammenfassung deutsch

Die kombinierte Positronenemissions-Magnetresonanztomographie mit [18F] Fluorodesoxyglucose ([18F]FDG-PET/MRT) ist insbesondere bei Patientinnen mit Hochrisiko-Mammakarzinom eine vielversprechende Ganzkörper-Staging-Methode. Die Computertomographie (CT) stellt aktuell den Goldstandard in der Diagnostik der Lunge dar und ist der Magnetresonanztomographie (MRT) bei der Erkennung von Lungenrundherden überlegen. Vorherige Arbeiten legen den Verdacht nahe, dass diese Überlegenheit bei Tumorpatienten keinen relevanten klinischen Einfluss hat. Ziel dieser Studie war es daher, die klinische Relevanz von nicht detektierten Lungenrundherden beim Primärstaging von Brustkrebspatientinnen mittels [18F]FDG-PET/MRT im Vergleich zur CT zu untersuchen.

152 Frauen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom wurden in diese Studie eingeschlossen. Alle Patientinnen erhielten zum initialen Staging eine Ganzkörper-[18F]FDG-PET/MRT und eine thorakoabdominelle CT. Die Nachsorge erfolgte mittels Ganzkörper-MRT und/oder einer Thorax-CT im Zeitraum von bis zu einem Jahr. Die mittels der primären MRT-VIBE und MRT-HASTE Sequenz im Vergleich zur CT verpassten Lungenrundherde wurden in Anlehnung an die Fleischner-Kriterien definiert und charakterisiert (Referenzstandard I). Zur endgültigen klinischen Einschätzung wurden alle im initialen Staging verpassten Rundherde im *Follow-up* erneut charakterisiert (Referenzstandard II). Basierend auf dieser Einschätzung wurde zwischen „klinisch relevanten“ und „klinisch nicht relevanten“ verpassten Rundherden differenziert. Die Datenanalyse wurde sowohl patientenbezogen als auch läsionsbezogen durchgeführt. Die deskriptiven Statistiken wurden mit SPSS erstellt. Die Unterschiede bei der Abgrenzung von Lungenrundherden in der MRT-VIBE und der -HASTE Sequenz wurden mit dem McNemar-Test auf statistische Signifikanz untersucht.

Die läsionsbasierte Analyse ergab, dass mittels VIBE Sequenz 96 Rundherde im Vergleich zur CT verpasst wurden, von diesen waren 4 Metastasen (4 %). Mittels HASTE Sequenz wurden insgesamt 138 Rundherde verpasst, von denen 8 Metastasen waren (6 %).

Die patientenbasierte Analyse ergab, dass insgesamt eine Patientin mit Lungenmetastasen basierend auf der HASTE Sequenz verpasst wurde. Basierend auf den Ergebnissen der VIBE Sequenz wurden alle Patientinnen mit pulmonalen Metastasen detektiert. In der VIBE Sequenz wurden 67/163 (41 %) und in der HASTE Sequenz 25/163 (15 %) der Lungenrundherde detektiert. Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0.01$ ).

In der patientenbasierten Analyse konnten alle Patientinnen mit Lungenmetastasen mittels der [18F]FDG-PET/MRT unter Verwendung der VIBE Sequenz detektiert werden. Dies zeigt die hohe diagnostische Aussagekraft einer Ganzkörper [18F]FDG-PET/MRT Untersuchung für Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom. Darüber hinaus könnte aufgrund der guten Sensitivität der MRT-VIBE Sequenz im Rahmen des Screenings von Lungenrundherden auf die HASTE Sequenz des Thorax verzichtet und hierdurch eine Zeitersparnis in der klinischen Screening-Routine erreicht werden.

## Zusammenfassung englisch

Combined positron emission magnetic resonance imaging with [18F] fluorodeoxyglucose ([18F]FDG-PET/MRI) is a promising whole-body staging method, especially for patients with high-risk breast cancer. Computed tomography (CT) is the current goldstandard in lung imaging and is superior to magnetic resonance imaging (MRI) in the detection of pulmonary nodules. However, previous work has shown that this superiority does not seem to have a relevant clinical impact in patients with known malignancies. Therefore, the aim of this study was to evaluate the clinical relevance of undetected pulmonary nodules in primary staging of breast cancer patients using [18F]FDG-PET/MRI compared to CT.

152 women with newly diagnosed breast cancer were included in this study. All patients underwent whole-body [18F]FDG-PET/MRI and thoracoabdominal CT for initial staging. Follow-up was performed approximately one year later by whole-body MRI and/or thoracic CT. Pulmonary nodules missed by the primary MRI-VIBE and MRI-HASTE sequence when compared to CT were defined and characterised according to the Fleischner criteria (reference standard I). For final clinical assessment, all lesions missed in the initial staging were re-characterised in the follow-up (reference standard II). Based on this assessment, a differentiation was made between "clinically relevant" and "clinically non-relevant" missed nodules. The data analysis was performed both patient-based and lesion-based. Descriptive statistics were performed using SPSS. Differences in the discrimination of lung nodules in the MRI-VIBE and -HASTE sequences were tested for statistical significance using the McNemar test.

In a lesion-based analysis 4/96 (VIBE) and 8/138 (HASTE) missed lung nodules had signs of malignancy and were therefore clinically relevant. The patient-based analysis showed that all patients with pulmonary metastases were detected based on the VIBE sequence results. Subsequently, none of the in 84 patients missed lung nodules in the VIBE sequence referring to the initial CT were clinically relevant. With regard to the HASTE sequence one patient with lung metastases was missed. In VIBE 67/163 (41 %) and in HASTE 25/163 (15 %) pulmonary nodules were detected. The difference was statistically relevant ( $p < 0.01$ ).

In the patient-based analysis, all patients with pulmonary metastases were detected by [18F]FDG-PET/MRI using the VIBE sequence. This demonstrates the high diagnostic value of a whole-body [18F]FDG-PET/MRI examination for patients with advanced breast cancer. Furthermore, due to the good sensitivity of the MRI-VIBE sequence, the HASTE sequence could be omitted in the screening of pulmonary nodules, thus saving time in the clinical screening routine.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>BET</b>	Brusterhaltende Therapie
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>FDG</b>	Fluorodesoxyglukose
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
<b>VIBE</b>	<i>Volume Interpolated Breath-Hold Examination</i>
<b>HASTE</b>	<i>Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo Spin Echo</i>
<b>WHO</b>	<i>World Health Organisation</i>
<b>NST</b>	Nicht-spezifischer Typ
<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure
<b>BRCA1</b>	<i>Breastcancer 1/Brustkrebsgen 1</i>
<b>BRCA2</b>	<i>Breastcancer 2/Brustkrebsgen 2</i>
<b>PALB2</b>	<i>Partner and localizer BRCA2</i>
<b>DCIS</b>	Ductales Carcinoma In Situ
<b>TNM</b>	<i>Tumor (T), Nodes (N), Metastases (M)</i>
<b>BI-RADS</b>	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
<b>FNA</b>	Feinnadelaspiration
<b>AGO</b>	Arbeitsgemeinschaft für Onkologie
<b>UICC</b>	<i>Union for International Cancer Control</i>
<b>HER2</b>	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
<b>ER</b>	Östrogenrezeptor
<b>PgR</b>	Progesteronrezeptor
<b>FOV</b>	<i>Field Of View</i>
<b>GRE</b>	Gradientenecho
<b>HR-CT</b>	<i>High Resolution- CT</i>
<b>HU</b>	<i>Hounsfield-Units</i>
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>MSCT</b>	Multislice Computertomographie
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>SLNB</b>	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
<b>SUV</b>	<i>Standardized Uptake Value</i>
<b>TE</b>	Echozeit
<b>TR</b>	Repetitionszeit

**UTE***Ultra Short Echotime***WB-MRT***Whole Body-Magnetresonanztomographie*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	DAS MAMMAKARZINOM.....	1
1.1.1	<i>Epidemiologie</i> .....	1
1.1.2	<i>Definition</i> .....	1
1.1.3	<i>Ätiologie</i> .....	1
1.1.4	<i>Metastasierung des Mammakarzinoms</i> .....	2
1.1.5	<i>Diagnostik</i> .....	3
1.1.5.1	Basisdiagnostik .....	3
1.1.5.2	Diagnostische Sicherung.....	6
1.1.5.3	Staging .....	6
1.1.5.4	Erhebung pathomorphologischer Faktoren .....	7
1.1.6	<i>Therapie</i> .....	7
1.1.6.1	Chirurgische Therapie.....	8
1.1.6.2	Systemische Therapie.....	9
1.1.6.3	Strahlentherapie.....	10
1.2	CT .....	10
1.2.1	<i>Messprinzip</i> .....	11
1.2.2	<i>Bildrekonstruktion</i> .....	12
1.2.3	<i>Hounsfield-Skala</i> .....	12
1.2.4	<i>CT-Geräte und diagnostische Möglichkeiten</i> .....	13
1.3	MRT.....	14
1.4	PET .....	15
1.5	ENTWICKLUNG HYBRIDER BILDGEBENDER VERFAHREN.....	16
1.5.1	<i>PET/CT</i> .....	16
1.5.2	<i>PET/MRT</i> .....	17
1.6	UMGANG MIT RUNDHERDEN IN DER RADIOLOGIE .....	18
1.7	ZIELE DER VORLIEGENDEN ARBEIT .....	22
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>23</b>
2.1	PATIENTINNEN .....	23
2.2	PET/MRT .....	23
2.3	COMPUTERTOMOGRAPHIE.....	25
2.4	BILDANALYSE .....	25
2.5	REFERENZSTANDARD .....	26
2.6	STATISTISCHE ANALYSE .....	27
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>27</b>
3.1	BILDQUALITÄT.....	27
3.2	PATIENTENBASIERTE ANALYSE .....	28
3.3	LÄSIONSBASIERTE ANALYSE.....	29
3.3.1	<i>Größe der verpassten Lungenrundherde</i> .....	32
3.3.2	<i>Lokalisation der verpassten Lungenrundherde</i> .....	33
3.3.3	<i>Falsch positive Befunde</i> .....	35
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>36</b>
<b>5</b>	<b>LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>46</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>51</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Mammakarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist weltweit nach dem Lungenkarzinom die zweithäufigste geschlechterübergreifende Tumorerkrankung mit 11,6 % aller diagnostizierten Krebsfälle. Bei Frauen stellt das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung mit einem Anteil von 24,2 % aller neu diagnostizierten Malignome und einer absoluten Zahl von etwa 2,1 Millionen Neuerkrankungen dar. Zudem ist Brustkrebs die häufigste Todesursache bei Frauen mit einem Anteil von 15 % der krebsbedingten Sterbefälle (1).

Auch in Deutschland ist das Mammakarzinom bei Frauen mit zuletzt etwa 70000 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste Krebsdiagnose mit einem Anteil von etwa 30 %. Statistisch gesehen beträgt das Lebenszeitrisiko einer deutschen Frau an Brustkrebs zu erkranken 12,4 %, bei Männern liegt das Risiko bei 0,1 % (2,3).

### 1.1.2 Definition

Man unterscheidet histologisch nach der WHO-Klassifikation invasive Karzinome ohne speziellen Typ (NST), die etwa 75 % aller Mammakarzinome ausmachen, von invasiven Karzinomen mit speziellem Typ mit etwa 25 %. Zu den häufigsten invasiven Karzinomen vom speziellen Typ gehören etwa invasive lobuläre, tubuläre, kribriforme, metaplastische, apokrine, muzinöse, papilläre und neuroendokrine Karzinome. Diese spezifischen Karzinomarten werden durch ihre Morphologie definiert, gehen aber auch mit bestimmten klinischen, epidemiologischen und molekularen Merkmalen einher. Die Gruppe der NST umfasst alle übrigen Tumoren ohne spezifische Unterscheidungsmerkmale (4).

### 1.1.3 Ätiologie

Grundsätzlich sind – wie bei anderen Krebserkrankungen auch – Mutationen in der DNA, die bei der Zellteilung entstehen, für die Bildung eines Karzinoms verantwortlich.

Üblicherweise ist eine Folge von 6-8 Mutationen notwendig, damit eine Zelle die grundlegende Eigenschaft verliert, in einer Zellgemeinschaft zu leben. Ist dies gegeben, spricht man von einer Krebszelle. Diesen Zellen fehlt die Kontaktinhibition, sodass in der Folge andere umgebende Zellen verdrängt und anatomische Strukturen überschritten werden, ein invasiver Tumor entsteht (5).

Bei der Ätiologie eines Mammakarzinoms kann man hormonelle von hereditären und sonstigen Risikofaktoren unterscheiden. Ein langer hormonell aktiver Zeitraum, also eine frühe Menarche und eine späte Postmenopause, erhöhen das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, ebenso wie keine oder wenige Schwangerschaften, eine späte erste Geburt, keine oder kurze Stillzeiten und postmenopausale Adipositas. Außerdem stellen Hormontherapien in der Postmenopause und auch der Gebrauch oraler Kontrazeptiva ein Risiko dar (2,3,6). Ein genetisch bedingtes Brustkrebsrisiko besteht vorwiegend aufgrund von Keimbahnmutationen in Tumorsuppressorgenen, insbesondere der BRCA1-, BRCA2- und PALB2-Gene (7). Als sonstige Risikofaktoren sind ein höheres Alter, ein Typ-II-Diabetes mellitus, Hyperthyreose, eine hohe Dichte des Brustdrüsengewebes und die persönliche Brustanamnese mit nicht- proliferativen oder proliferativen Läsionen beziehungsweise Atypien und Hochrisikoläsionen (DCIS) zu nennen. Außerdem erhöhen toxische Faktoren wie Nikotin- und Alkoholabusus sowie eine Strahlenexposition und chemische Noxen in der fetalen und frühkindlichen Entwicklung das Brustkrebsrisiko. Weitere relevante Lifestyle-Faktoren sind Schlafmangel, verminderte körperliche Aktivität und die Nahrungszusammensetzung (6).

#### 1.1.4 Metastasierung des Mammakarzinoms

Tumorzellen können über das lymphatische oder das Blutgefäßsystem im Körper streuen. Zur Beurteilung des Erkrankungsverlaufs, der Prognose und zur Bestimmung der geeigneten Therapie wird das Ausmaß der Erkrankung anhand des TNM-Systems klassifiziert. Dabei werden unterschiedliche Schweregrade hinsichtlich der Ausdehnung (Größe und Infiltrationstiefe) des Primärtumors (T), des Befalls lokoregionärer Lymphknoten (N) und des Vorhandenseins von Fernmetastasen (M) eingeteilt. In den meisten Fällen metastasiert das Mammakarzinom erst in die lokoregionären Lymphknotenstationen. Für die Einteilung der lokoregionären Metastasierung anhand der TNM-Klassifikation spielt neben der Anzahl der Lymphknotenmetastasen auch der Ort

eine entscheidende Rolle. Hier lassen sich im Wesentlichen neben intramammären Lymphknotenmetastasen 3 unterschiedliche Metastasierungswege unterscheiden: (i) axilläre Lymphknoten interpectoral oder entlang der Vena axillaris und Vena subclavia, die sich abhängig von ihrer Lage zum Musculus pectoralis minor in 3 weitere Stationen (lateral des Muskels, auf Höhe des Muskels und infraklavikulär medial des Muskels) unterteilen lassen. (ii) Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna und (iii) supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen (ausschließlich Lymphknoten in der Fossa supraclavicularis). Metastasen in anderen Lymphknoten außerhalb dieser Kriterien, beispielsweise zervikal oder entlang der kontralateralen Arteria mammaria interna werden als Fernmetastasen klassifiziert (8). Als Wächterlymphknoten (Sentinel-Lymphknoten) wird derjenige Lymphknoten bezeichnet, in den ein primär lymphogen metastasierender Tumor wegen seiner anatomischen Nähe und Drainage als erstes metastasieren wird. Es wird angenommen, dass der Wächterlymphknoten einen Befall der axillären Lymphknoten zuverlässig vorhersagen kann, weshalb er einen großen diagnostischen und therapeutischen Wert hat (9).

Jede Metastasierung des Körpers im Rahmen des Mammakarzinoms außerhalb der Kriterien für den lokoregionären Tumorbefall wird als Fernmetastasierung gewertet. Trotz der Fortschritte in der Behandlung des Mammakarzinoms entwickeln bis zu 30 % der Patientinnen mit Mammakarzinom Fernmetastasen (10). Die vier am häufigsten betroffenen Gewebe sind Knochen, Lunge, das Gehirn und die Leber (8). Das Skelett spielt bei der Metastasierung des Mammakarzinoms eine besondere Rolle, da 50-70 % der Fernmetastasen auf diese Körperregion entfallen (10–15).

Die frühzeitige Detektion insbesondere von Fernmetastasen ist essentiell, um die Krankheit optimal zu kontrollieren, Komplikationen zu minimieren und letztlich eine bessere Lebensqualität für die Patientinnen zu erreichen. Eine umfangreiche und möglichst exakte Primärdiagnostik spielt daher eine zentrale Rolle für das *Outcome* der Erkrankung (15,16).

## 1.1.5 Diagnostik

### 1.1.5.1 Basisdiagnostik

Sowohl zur Evaluation von klinischen Auffälligkeiten als auch im Rahmen der prätherapeutischen Diagnostik bei bereits gesichertem Mammakarzinom wird eine

Basisdiagnostik empfohlen. Diese umfasst zunächst die Anamnese und klinische Untersuchung der Brust und ihrer Lymphabflusswege mit Inspektion und Palpation, anschließend bei Auffälligkeiten die apparativen Diagnostika Mammographie, Sonographie und gegebenenfalls MR-Mammographie (17).

Zur Objektivierung und Vereinheitlichung der Befunde dieser Untersuchungen wurde 1997 das in Tabelle 1 dargestellte *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) eingeführt, welches Einstufungen von Auffälligkeiten vornimmt, um eine möglichst gute Trennschärfe zwischen gut- und bösartigen Befunden zu gewährleisten (5).

<b>BI-RADS Kategorie</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Karzinomwahrscheinlichkeit in %</b>
<b>0</b>	Benötigt weitere Bildgebung/ Abklärung	Unklar
<b>1</b>	unauffällig	0
<b>2</b>	benigne	0
<b>3</b>	wahrscheinlich benigne	< 2
<b>4</b>	Suspekter Befund	2 - 95
<b>5</b>	Hochgradig malignomsuspekt	> 95
<b>6</b>	Histologisch gesichert	100

**Tabelle 1: BI-RADS Klassifikation zur standardisierten radiologischen Befundung der Mamma**  
(18)

In Deutschland wird Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr die Teilnahme am Mammographie-Screening-Programm empfohlen, um die Anzahl der entdeckten Karzinome im fortgeschrittenen Stadium (ab UICC Stadium 2) zu reduzieren und somit

die Mortalität der Erkrankung effektiv zu senken. Da die Screening-Untersuchungen jedoch nicht nur mit einem Nutzen, sondern auch mit Risiken (Strahlenbelastung, falsch positive Befunde, Überdiagnosen) verbunden sind, sollten bei Frauen unter 50 und über 70 Jahren angepasste Früherkennungsuntersuchungen je nach individuellem Risiko in Betracht gezogen werden. Bei symptomatischen und prätherapeutischen Patientinnen ist das Ziel der Mammographie die möglichst exakte Bewertung des ursprünglichen Befundes in Hinblick auf Dignität und Ausdehnung und damit die Möglichkeit der optimalen Therapieplanung. Die Mammographie sollte insbesondere bei Patientinnen ab 40 Jahren mit auffälligen Befunden durchgeführt werden, da durch die hohe Sensitivität bei Frauen ab dieser Altersgruppe das Risiko ein Karzinom zu übersehen jenes Risiko einer Karzinomauslösung durch die Strahlenexposition im Rahmen der Untersuchung überschreitet. Neben Standardaufnahmen können im Rahmen der Abklärung suspekter Befunde Zusatzaufnahmen mit anderer Projektion, Vergrößerung oder auch die Tomosynthese zum Einsatz kommen (17). Bei Frauen unter 40 Jahren sollte die Mammographie nur eingesetzt werden, wenn der Malignomverdacht durch die klinische Untersuchung, Sonographie und perkutane Biopsie nicht mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann (17,19).

Die Sonographie als bildgebendes Diagnostikum sollte bei Patientinnen mit klinisch unklaren Befunden und bei Befunden der Beurteilungskriterien 0, 3, 4, und 5 (nach BI-RADS) in der Mammographie oder der MRT Anwendung finden. Das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Untersuchung der Brust und Axilla mit reproduzierbarer Dokumentation. In den meisten Fällen kann die Bestätigung beziehungsweise der Ausschluss eines Mammakarzinoms durch diese Basisdiagnostik und die histologische Abklärung durch bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Biopsie mit ausreichender Sicherheit erfolgen. In einigen wenigen folgenden Situationen kann die zusätzliche Durchführung einer kontrastmittelgestützten MRT hilfreich sein. Eine Indikation zur MRT besteht dann, wenn der bioptische und radiologische Befund nicht miteinander korrelieren oder wenn ein suspekter Tastbefund besteht, aber die Mammographie und Sonographie keinen Befund ergeben. Außerdem kann eine MRT durchgeführt werden bei suspekten Befunden in Mammographie oder Sonografie, bei denen eine perkutane Biopsie praktisch nicht durchzuführen ist (17).

Bei einem diagnostizierten Mammakarzinom ist der Einsatz der kontrastmittelgestützten MRT im Rahmen des präoperativen Stagings aktuell nicht standardmäßig indiziert. In bestimmten Fällen jedoch, beispielsweise bei unklarer lokaler Ausbreitung nach konventioneller Diagnostik, hohem genetischen Risiko oder jungen Patientinnen kann eine kontrastmittelgestützte MRT ergänzend bei der lokalen Ausbreitungsdiagnostik helfen und die Therapieentscheidung unterstützen (17).

#### 1.1.5.2 Diagnostische Sicherung

Zur Diagnosesicherung müssen auffällige Befunde histologisch untersucht werden. Diese werden meist minimalinvasiv durch Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie mit bildgebender Steuerung oder selten durch Exzisionsbiopsie entnommen. Auch bildgebend suspekt Lymphknoten werden zur histologischen Abklärung mittels Stanzbiopsie oder Feinnadelaspiration (FNA) untersucht (17).

#### 1.1.5.3 Staging

Wie bereits erwähnt erfolgt eine Einteilung des Mammakarzinoms laut Empfehlungen der S3-Leitlinie zum Mammakarzinom und der Arbeitsgemeinschaft für Onkologie (AGO) nach der TNM-Klassifikation, also nach der Größe des Primärtumors (T), des Befalls lokoregionärer Lymphknoten (N) und des Vorhandenseins von Fernmetastasen (M). Diese Kriterien werden in der UICC-Klassifikation zusammengefasst, nach der sich die Therapieempfehlungen richten. Empfohlen wird ein bildgebendes Ganzkörperstaging (Lunge, Leber, Skelett) bei einem diagnostizierten Mammakarzinom ab dem UICC Stadium II mit erhöhtem Risiko sowie III und IV ohne Symptomatik für eine Metastasierung. Zudem sind eine aggressive Tumorbiologie (z.B. HER2+, triple-negativ), klinische Zeichen oder Symptome, die auf Metastasen hindeuten und eine geplante systemische Chemo- oder Antikörpertherapie Indikation für ein Ganzkörperstaging. Als Basis-Staging-Untersuchungen haben sich die CT Thorax/Abdomen und Skelettszintigrafie durchgesetzt. Die PET oder PET/CT kann zur Abklärung diskrepanter Befunde hilfreich sein (17).

#### 1.1.5.4 Erhebung pathomorphologischer Faktoren

Um ein geeignetes Therapiekonzept auszuarbeiten, werden weitere Daten erhoben: Prätherapeutisch relevant sind beispielsweise das Alter der Patientin, aus der Biopsie gewonnene Daten wie der histologische Typ des Tumors, ein histologisches Grading, Östrogenrezeptor (ER-) und Progesteron-Rezeptor (PgR) -Status, HER2- und Ki-67-Status. Nach der Operation sind für das weitere Procedere der pTNM-Status, Resektionsrand (R0/R1), Multifokalität/Multizentrität oder eine peritumorale Gefäßinvasion von Bedeutung (17).

#### 1.1.6 Therapie

Für die Therapie des Mammakarzinoms stehen grundsätzlich die chirurgische Behandlung, die systemische Therapie (Chemo-, Antikörper-, und Antihormontherapie) und strahlentherapeutische Maßnahmen zur Verfügung. Die Auswahl der unterschiedlichen Therapieoptionen ist zunehmend individualisiert und hängt von der Tumorbiologie, seiner Ausdehnung und dem individuellen Patientenrisiko ab. Abbildung 1 zeigt einen schematischen vereinfachten Therapieleitfaden.

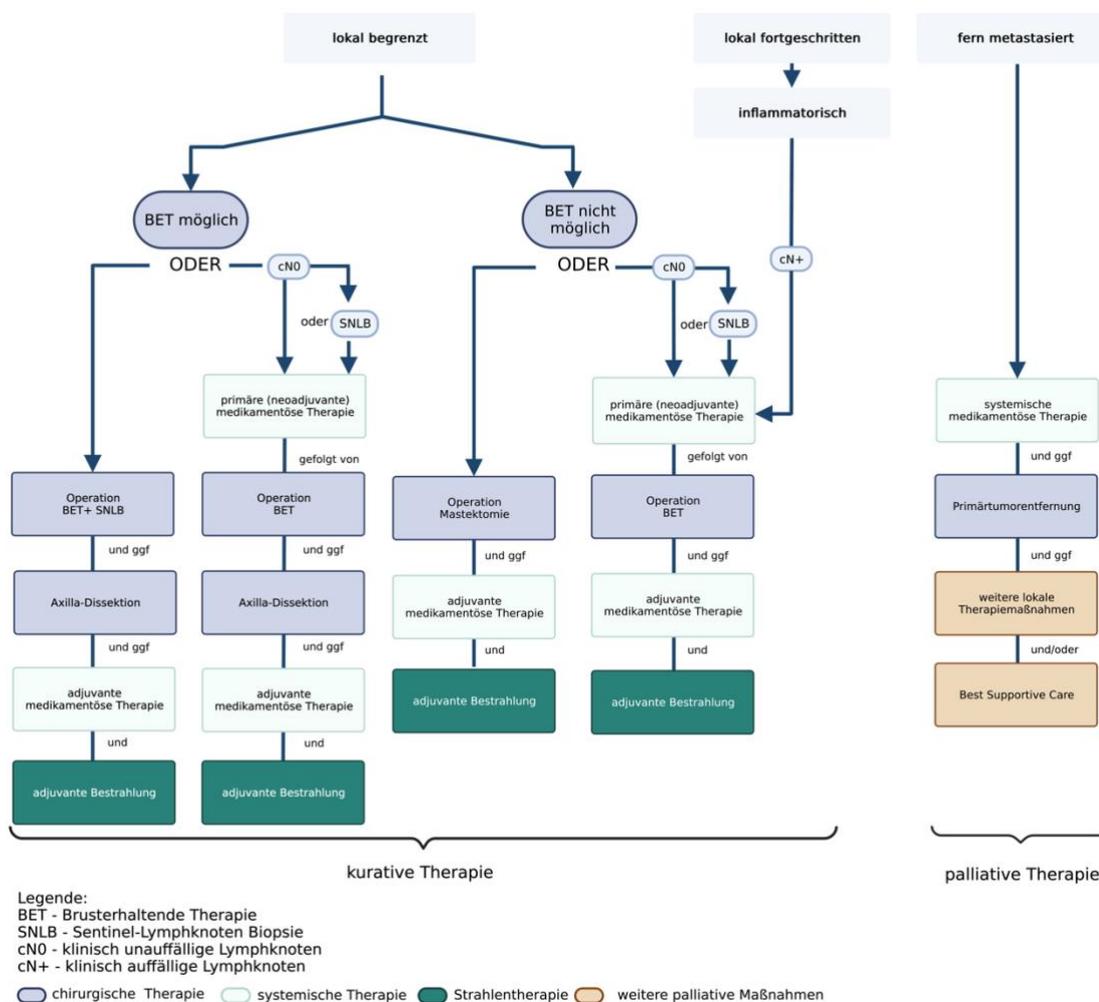


Abb. 1: Schematischer Therapieleitfaden beim Mammakarzinom

### 1.1.6.1 Chirurgische Therapie

Die operative Entfernung des Tumors hat für die Prognose die größte Relevanz. Wenn die Tumorausdehnung es zulässt, sollte eine brusterhaltende Therapie (BET) angestrebt werden, bei der das Karzinom innerhalb der Brust in sano entfernt wird. Tumorfremie Resektionsränder (R0) sind hierbei entscheidend für eine gute Prognose. Liegen Kontraindikationen für die BET vor wie beispielsweise ein ungünstiges Tumor-Brust-Verhältnis, eine inkomplette Tumorentfernung auch nach Nachresektion, bestimmte Tumorbiologien wie multizentrische Karzinome oder bei Kontraindikation zur Nachbestrahlung nach BET bei Indikation zur Bestrahlung, sollte eine Mastektomie durchgeführt werden, bei der der gesamte Brustdrüsenkörper entfernt wird (5,17).

Neben der Entfernung des Primarius werden, wie in Abbildung 1 dargestellt ist, in der Regel auch die lokoregionären Lymphknoten entfernt und histologisch untersucht. Standardmäßig wird hier die Sentinel-Lymphonodektomie (SLNB) durchgeführt, bei der mittels Entfernung des Wächterlymphknotens der axilläre Lymphknotenstatus (axilläres Staging) erhoben wird. Sind die Lymphknoten klinisch und/oder sonographisch auffällig, kann auch eine Abklärung mittels Feinnadelaspirationszytologie oder Stanzbiopsie erfolgen. Bei positivem Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung wird in der Regel anschließend eine Axilladissektion mit Entfernung der Lymphknoten der Level I und II durchgeführt (5).

#### 1.1.6.2 Systemische Therapie

Das Mammakarzinom ist eine heterogene Erkrankung, die sehr individuelle Ausprägungen aufweisen kann. Deshalb haben sich in den vergangenen Jahren viele neue Therapieansätze in der systemischen Therapie ergeben, die auf ein zunehmend individualisiertes Behandlungskonzept abzielen. Die Bestimmung immunhistologischer Eigenschaften der Tumorzellen und die Typisierung der Mammakarzinome auf molekularbiologischer Ebene haben massiv an Bedeutung gewonnen, da sie neue, individualisierte Angriffspunkte für die Therapie liefern. Insgesamt stehen neben der „klassischen“ Chemotherapie unter Anwendung von Zytostatika endokrine (antihormonelle) Therapien und Antikörpertherapien zur Verfügung (5). Unter endokriner Therapie versteht man gezielte Therapieoptionen, die bei Östrogen- und/oder Gestagenrezeptor-positiven Karzinomen angewendet werden können. Die Antikörpertherapie beschreibt den Einsatz monoklonaler Antikörper gegen den humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (HER2) in HER2-überexprimierenden Tumoren. Sowohl Hormon- als auch Antikörpertherapie haben in Studien eine deutliche Reduktion des Rezidivrisikos und der Mortalität erreichen können. Aus diesem Grund haben triple-negative Karzinome, d.h. Östrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptor negative Tumoren eine schlechte Prognose, da sie weniger Angriffspunkte für eine Therapie bieten (5,17).

Abhängig von den erhobenen prädiktiven Faktoren kommen eine neoadjuvante (präoperative), eine adjuvante und eine palliative systemische Therapie in Frage (siehe Abbildung 1). Die neoadjuvante systemische Therapie ist indiziert bei inflammatorischen und lokal sehr ausgedehnten bis inoperablen Karzinomen und besteht in der Regel aus

einer neoadjuvanten Chemotherapie und gegebenenfalls einer Antikörpertherapie und/oder Antihormontherapie. Vorteil dieser Behandlung ist eine mögliche Tumorreduktion, um eine höhere Rate an brusterhaltenden Operationen zu erreichen. Zudem kann durch regelmäßige Kontrolle des Ansprechens die Therapie besser individualisiert werden. Ein gutes Ansprechen in der primär systemischen Therapie gibt einen direkten Hinweis auf die Prognose der Erkrankung. Bei der adjuvanten Therapie erfolgen sowohl die systemische Therapie als auch die Bestrahlung nach der Operation. Ziel dieser Therapieform ist die Heilung der Patientin bzw. eine Reduktion des Rezidivrisikos. Bei Patientinnen mit fortgeschrittener Krankheitssituation und Vorliegen von Fernmetastasen kann diese Therapieform palliativ eingesetzt werden, um die Lebenserwartung zu verlängern (5).

### 1.1.6.3 Strahlentherapie

Nach brusterhaltender Operation zur Entfernung eines invasiven Mammakarzinoms ist eine Bestrahlung der betroffenen Brust obligat, um das Risiko für ein lokales Rezidiv zu senken. Im Gegensatz zur systemischen Therapie spielen prädiktive Marker bei der Entscheidungsfindung zur Radiotherapie keine Rolle, da nach aktuellem Stand bei allen Patientengruppen signifikante Effekte in der lokalen Tumorkontrolle erreicht werden (siehe Abbildung 1, dunkelgrüne Kästen). Nach einer Mastektomie kann die Bestrahlung der Brustwand das Lokalrezidivrisiko senken und das Gesamtüberleben verbessern. Indiziert ist diese bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, begleitendem Lymphknotenbefall, unvollständiger Tumorresektion (R1, R2) und jungen Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko. Zusätzlich kann eine Bestrahlung der Lymphabflusswege nach Lymphonodektomie erfolgen (5,17).

## 1.2 CT

Computertomographische Aufnahmen bringen überlagerungsfreie Schichtbilder der Anatomie mit einer guten Dichteauflösung hervor (20).

### 1.2.1 Messprinzip

In der Computertomographie werden die Röntgen-Absorptionskoeffizienten in einer Matrix von Voxeln in einer meist 0,5-10 mm dicken durchstrahlten Schicht des Patienten bestimmt. Innerhalb eines Voxels wird der mittlere Absorptionskoeffizient  $\mu$  in einen Grauwert übertragen, der im entsprechenden Pixel des zweidimensionalen CT-Bildes wiedergegeben wird. Ein solches besteht typischerweise aus 512 x 512 Pixeln, die je etwa 0,2 x 0,2 mm<sup>2</sup> bis 1,0 x 1,0 mm<sup>2</sup> groß sind. Die lokalen Röntgen-Absorptionskoeffizienten  $\mu$  werden bestimmt, indem man die Röntgenschwächung entlang dünner Nadelstrahlen aus verschiedenen Richtungen innerhalb der gewünschten Schichtebene misst. Jedes Objekt im Weg des Röntgenstrahls reduziert dessen Intensität. Nachdem ein Nadelstrahl mit der normierten Intensität  $I_0$  den Körper des Patienten durchquert hat, zeichnet ein Detektor die geschwächte Intensität  $I$  des Strahls auf. Bei Annahme einer homogenen Substanz mit dem Absorptionskoeffizienten  $\mu$  nimmt die Intensität exponentiell mit der Dicke  $d$  des durchstrahlten Materials ab:

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu d}$$

Wenn man den negativen Logarithmus der normierten Intensitätswerte  $I/I_0$  bildet, ergibt sich für ein homogenes Objekt

$$f = \mu \cdot d .$$

Für ein inhomogenes Objekt erhält man stattdessen

$$f = \int \mu(r) dr .$$

Jeder Messwert  $f$  in der CT ist also das Integral der Röntgenabsorptionskoeffizienten  $\mu(r)$  entlang des Weges  $r$  des Röntgenstrahls.

Das Messprinzip der Computertomographie kann man am einfachsten anhand des Translations-Rotations-Scanners beschreiben. Ein Röntgenstrahler sendet einen Nadelstrahl durch ein Messobjekt zu einem gegenüber liegenden Detektorelement aus. Nach jeder Messung machen Strahler und Detektor eine Translationsbewegung, dabei entsteht eine Projektion, die aus ca. 700-900 Messwerten besteht. Anschließend wird die gesamte Anordnung um einen kleinen Winkel rotiert und die Messung einer neuen

Projektion beginnt. Insgesamt werden etwa 1000 Projektionen pro Umlauf aufgenommen.

Aus diesem Satz von Messdaten muss durch mathematische Berechnung das 2-dimensionale Schichtbild rekonstruiert werden (20).

### 1.2.2 Bildrekonstruktion

Computertomographische Aufnahmen werden durch eine Hochpassfilterung (Faltung) der gemessenen Schwächungsprofile und eine anschließende iterative Bildrekonstruktion berechnet. Dabei beeinflusst die Wahl des Faltungskerns die Bildschärfe und das Bildrauschen. Bei vorgegebener Strahlendosis geht höhere Bildschärfe immer mit vermehrtem Bildrauschen einher. Deshalb ist aus Strahlenschutzgründen die Wahl des richtigen Faltungskerns mit dem bestmöglichen Verhältnis zwischen Bildschärfe und Bildrauschen für eine bestimmte diagnostische Fragestellung wichtig (20).

### 1.2.3 Hounsfield-Skala

Die Hounsfield-Skala beschreibt in der CT die Abschwächung der Röntgenstrahlen in unterschiedlichen Gewebearten im Verhältnis zu Wasser und Luft:

$$\text{CT-Wert } (\mu_{\text{Gewebe}}) = 1000 * (\mu_{\text{Gewebe}} - \mu_{\text{Wasser}}) / (\mu_{\text{Wasser}} - \mu_{\text{Luft}})$$

Die lokalen Röntgenabsorptionskoeffizienten  $\mu$  in den Pixeln der zweidimensionalen CT-Aufnahme werden in Grauwerte (CT-Werte) umgesetzt, die in Hounsfield-Einheiten (HU) gemessen werden. Dabei hat Wasser unabhängig vom Röntgenspektrum immer den CT-Wert von 0 HU und Luft von -1000 HU. Die CT-Werte menschlicher Gewebe hängen hingegen vom verwendeten Röntgenspektrum ab. Lungengewebe hat wegen des hohen Luftanteils CT-Werte zwischen -700 und -950 HU, Fett liegt bei etwa -100 HU, Muskelgewebe um 50 HU und Knochen kann Werte bis 2000 HU annehmen.

In der Praxis hat sich ein Bereich von -1024 HU bis 3071 HU durchgesetzt. Da 4096 Graustufen für das menschliche Auge nicht wahrnehmbar sind, wird durch eine Fensterung – abhängig von der Fragestellung und dem zu befundenen Gewebe – nur ein kleinerer Bereich der Hounsfield-Skala eingeblendet (20).

#### 1.2.4 CT-Geräte und diagnostische Möglichkeiten

Bei den heutzutage verwendeten CT-Geräten handelt es sich meist um Mehrschicht-Spiral-CT-Scanner der 3. Generation. Bei diesen rotieren die Röntgenstrahler und Fächerdetektoren gemeinsam um den Patienten, während der Patiententisch kontinuierlich vorgeschoben wird und Messdaten erfasst werden. Dadurch entstehen Volumendaten ohne Fehl- oder Doppelregistrierung anatomischer Strukturen. Der Pitch stellt einen bedeutenden Parameter der Spiral-CT-Technik dar und ist definiert als  $p = \frac{\text{Tischvorschub pro Gantryumdrehung}}{\text{Breite des Strahlenfächers in Patiententischrichtung}}$ . Er gibt an, ob die Datenaufnahme überlappend ( $p < 1$ ) oder mit Lücken ( $p > 1$ ) erfolgt und bestimmt über die räumliche Auflösung und über das Vorhandensein von Artefakten an Kontrastsprüngen. Mehrschicht-CT-Geräte sind in der Lage, mehrere benachbarte Schichten gleichzeitig aufzunehmen, wodurch eine verbesserte Auflösung und eine kürzere Untersuchungszeit erreicht werden kann. Ein weiteres Zeitersparnis wird heute mit dem Einsatz von Dual-Source-CT erreicht. Hierbei sind im Gerät zwei Messsysteme bestehend aus Röntgenstrahler und zugehörigem Detektor in einem  $90^\circ$  Winkel angeordnet, wodurch eine Viertelrotation der Gantry ausreicht. Durch die kurze Aufnahmezeit ist es möglich, bewegte Organe wie Herz und Lunge gut darzustellen (20). Daher hat die CT eine große Bedeutung in der Beurteilung des Lungenparenchyms, beim Tumorstaging und in der Diagnostik und der Verlaufskontrolle von pulmonalen Läsionen. Die Auswahl des geeigneten Untersuchungsprotokolls bei der Thorax-CT orientiert sich an der Indikation der Aufnahme und der erwarteten Pathologie. Die Gabe von intravenösem Kontrastmittel kann zur Beurteilung von Gefäßen oder mediastinaler und pleuraler Pathologien sinnvoll sein. Eine spezielle CT-Technik zur Beurteilung der Lunge ist die High-Resolution (HR)-CT. Diese wurde ursprünglich für langsame CT-Geräte entwickelt, mit denen es unmöglich war, den ganzen Thorax in dünnen Schichten zu scannen. Bei dieser Technik wurde also beispielsweise nur alle 10 mm eine 1 mm dünne Schicht akquiriert, um feine Pathologien besser beurteilen zu können. Heute können mit modernen CT-Systemen solche Bilder direkt aus dem Spiraldatensatz berechnet werden (20).

## 1.3 MRT

Die physikalische Grundlage der MRT bildet die Kernspinresonanz von Wasserstoffatomkernen. Diese besitzen nur ein Proton, um das ein Elektron der Hülle kreist. Das Proton besitzt neben seiner positiven elektrischen Ladung die Eigenschaft des Spins, es dreht sich um eine Rotationsachse, und besitzt somit einen Drehimpuls und ein magnetisches Moment. Ein äußeres Magnetfeld bewirkt eine Präzessionsbewegung der Spins in einer charakteristischen Frequenz, die Larmorfrequenz genannt wird, bis sich allmählich alle Spins parallel zum Feld ausgerichtet haben. Die Larmorfrequenz  $\omega_0$  [MHz] ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes  $B$  [T]:

$$\omega_0 = \gamma_0 \cdot B$$

Das so genannte gyromagnetische Verhältnis  $\gamma_0$  ist eine Konstante, die für jedes Element einen typischen Wert besitzt, für Protonen ist  $\gamma = 42,58$  MHz/T. Das Spin-System gelangt in einen stabilen Zustand und baut eine Längsmagnetisierung in der Z-Richtung auf. Durch eine elektromagnetische Welle mit einer bestimmten Frequenz kann Energie in das System eingebracht werden und zum Beispiel eine Auslenkung um genau  $90^\circ$  bewirkt werden, womit die Magnetisierung in die XY-Ebene umklappt. Die Bewegung der Längsmagnetisierung in eine transversale Magnetisierung induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung, deren Frequenz der Larmorfrequenz entspricht: das MR-Signal. Dieses wird für die Bildgebung weiterverarbeitet.

Zwei voneinander unabhängige, aber gleichzeitig ablaufende Vorgänge bewirken, dass die transversale Magnetisierung und somit das MR-Signal wieder abnimmt und der stabile Ausgangszustand wieder erlangt wird:

Die T1- oder auch longitudinale Relaxation beschreibt das Zurückkippen der Transversalmagnetisierung in die Z-Richtung durch Abgabe von Energie an die Umgebung. T1 ist hierbei die Zeitkonstante, die von der Stärke des Magnetfeldes  $B$  und der inneren Bewegung der Moleküle abhängig ist.

Die T2- oder auch transversale Relaxation bezeichnet den Verlust der transversalen Magnetisierung durch Dephasierung der Spins. Direkt nach der Anregung haben alle Spins eine Phase von  $0^\circ$ , sie präzedieren synchron. Mit der Zeit geht diese Phasenkohärenz verloren, was bedeutet, dass die Spins sich in unterschiedlichen Phasen

(Winkeln) der Drehbewegung befinden. Einerseits findet ein Energieaustausch der Spins untereinander statt durch kleine schnell wechselnde lokale Magnetfeldänderungen aufgrund ihrer eigenen Magnetik. T2 ist hierbei die Zeitkonstante, die unabhängig von der Stärke des Magnetfeldes ist. Andererseits führen zeitlich konstante Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes zu einer zusätzlichen Dephasierung. Somit nimmt das Signal nicht mit T2, sondern einer schnelleren Zeitkonstante T2\* ab.

Die Helligkeit eines Gewebes im MR-Bild wird durch drei Parameter bedingt: (i) Die Protonendichte, also die Anzahl anregbarer Spins pro Volumeneinheit, (ii) die T1-Zeit, das heißt die Zeit, bis die Spins nach einer Anregung wieder anregbar sind, und (iii) die T2-Zeit, die bestimmt, wie schnell das MR-Signal nach einer Anregung abklingt. Verschiedene Gewebe unterscheiden sich teils sehr stark anhand dieser Kriterien und können damit durch Betonung des jeweiligen Parameters (protonengewichtetes Bild, T1-gewichtetes oder T2-gewichtetes Bild) in der MRT gut voneinander abgegrenzt werden. Mithilfe der funktionellen MRT-Bildgebung, beispielsweise diffusionsgewichteten Sequenzen, lassen sich darüber hinaus auch Aussagen über die Bewegung von Wassermolekülen oder die Zelldichte treffen. Das diagnostische Potenzial des MRT besteht also darin, Gewebe sowohl morphologisch als auch funktionell voneinander zu differenzieren, die sich in der CT nicht unterscheiden lassen (21).

## 1.4 PET

In der Positronen-Emissions-Tomographie macht man sich den  $\beta^+$ -Zerfall zunutze. Trifft ein durch Zerfall eines Radionuklids entstandenes Positron im angrenzenden Gewebe auf ein Elektron, vereinigen sich die beiden und werden unter Aussendung zweier 511-keV-Photonen (Gammaquanten) vernichtet (Annihilation). Die beiden Gammaquanten entfernen sich in einem Winkel von  $180^\circ$  voneinander und werden von zwei gegenüberliegenden Detektoren erfasst. Ein Computer errechnet den ungefähren Ort der Annihilation (22). Ein herkömmlicher klinischer PET-Scanner besteht aus einer zylindrischen Anordnung von Detektoren, die in mehreren Ringen übereinander installiert sind. Die räumliche Auflösung wird durch die Größe der Detektorkristalle bestimmt. Die Anzahl der nebeneinander liegenden Detektorringe bestimmt das axiale Gesichtsfeld (field-of-view), das meist 70 cm im Durchmesser und 16 bis 25 cm in der axialen Länge (Bettposition) beträgt. PET-Messungen, die in einer Bettposition etwa zwei

bis drei Minuten dauern, müssen überlappend erfasst werden, so dass bei Ganzkörperuntersuchungen bis zu 15 Bettpositionen notwendig sind. Meist werden jedoch nur Teilkörperaufnahmen durchgeführt. Für die Auswertung der PET ist eine zusätzliche Schwächungskorrektur nötig, weil die Emissionsstrahlung bei adipösen Patienten stärker abgeschwächt wird als bei normalgewichtigen. Bei früheren reinen PET-Scannern wurde dies mit einem Transmissionsscan realisiert, bei dem eine externe Positronenquelle um den Patienten gedreht und die Abschwächung der übertragenen Photonen bestimmt wurde.

Das in der onkologischen Bildgebung am meisten verwendete Radiopharmakon ist die (<sup>18</sup>F)-2-Fluoro-2-desoxy-D-glucose (FDG). Es ist aufgrund des erhöhten Glukosemetabolismus in den meisten Tumorzellen gut zur Tumordetektion geeignet (22). Die Aktivitätsanreicherungen lassen sich jedoch anatomisch oft nicht gut lokalisieren, da die PET-Bildgebung nur eine geringe räumliche Auflösung besitzt (23).

## 1.5 Entwicklung hybrider bildgebender Verfahren

### 1.5.1 PET/CT

Um die hochsensitiven Stoffwechsellinformationen aus der PET mit hoher Ortsauflösung und detailreicher anatomischer Darstellung des CT zu kombinieren, entwickelten *Townsend* und *Nutt* die Idee, beide Bildgebungsmodalitäten in einer Untersuchung und schließlich auch einem Gerät zu kombinieren. Auch aktuelle Geräte haben einen ringförmigen PET-Detektor und das CT-System hintereinander angeordnet. Technisch hat dies den Vorteil, dass der CT-Datensatz zur Berechnung der Schwächungskorrektur verwendet werden kann, womit ein zusätzlicher Transmissionsscan überflüssig wird (24).

Schon bei der Einführung gab es eine klare klinische Indikation für eine PET/CT-Untersuchung insbesondere in der onkologischen Bildgebung. Viele Studien zeigten, dass das TNM-Staging mithilfe der PET/CT deutlich genauer möglich ist als durch alleinige CT, MRT, PET oder auch die Betrachtung aller separat akquirierten Aufnahmen (25–28).

Wenngleich die PET/CT einen großen Fortschritt für die Diagnostik mit sich brachte, so zeigten sich doch auch hier bei einigen Fragestellungen Schwächen. Einerseits entsteht durch die Verbindung aus PET- und CT-Untersuchung eine hohe Strahlenexposition,

sodass die Anwendung bei pädiatrischen Patienten und wiederholten Untersuchungen kritisch hinterfragt werden muss (29,30). Andererseits ist der Weichteilkontrast für die Darstellung von Kopf-Hals-Tumoren, Läsionen der Brust und gynäkologischer Beckentumore sowie kleiner Lebermetastasen mittels kontrastmittelgestützter CT oft nicht befriedigend (31–34).

### 1.5.2 PET/MRT

Die Konstruktion eines kombinierten PET/MRT Scanners war nach dem klinischen Erfolg des PET/CT Scanners die konsequente Weiterentwicklung. Man erwartete insbesondere in den Anwendungen, in denen die morphologische MRT der CT überlegen ist und in der funktionellen Bildgebung einen zusätzlichen Nutzen (35–37). Die Entwicklung eines solchen Scanners stellte die Wissenschaft vor Herausforderungen. Während die klinische Bewertung bereits stattfand, erforderte die integrierte PET/MR-Bildgebung neue Technologien für die Berechnung der Schwächungskorrektur auf MR-Basis und um die Anfälligkeit der bis dahin verwendeten PET-Scanner für Magnetfelder zu überwinden (38). Die bis zu dem Zeitpunkt in der PET eingesetzten Detektoren (Photomultiplier/PMT) wurden durch das Magnetfeld der MRT in ihrer Funktion beeinträchtigt und konnten daher in einem kombinierten PET/MR-Scanner nicht eingesetzt werden. Die Entwicklung von PET-Detektoren basierend auf einer Kombination aus Lutetium-Oxyorthosilicat Szintillatoren und Avalanche Photodioden schaffte 2006 die Voraussetzung für ein integriertes PET/MRT. Durch diese Technologie konnten breitere Detektoren eingesetzt werden als in der PET/CT, sodass weniger Bettpositionen benötigt werden (39). Die MRT selbst liefert keine Daten, die direkt zur Schwächungskorrektur von PET-Daten verwendet werden können, was die quantitative Genauigkeit der PET anfangs beeinträchtigte. Die Schwächungskorrektur von PET/CT-Daten wird mit einer Korrekturmap aus den Hounsfield-Einheiten einer *low-dose*-CT durchgeführt, was als zuverlässige Methode gilt (40). Die MRT kann nur die Protonendichte und Relaxationszeiten eines Gewebes bestimmen, es besteht kein lineares Verhältnis zur Gewebedichte. Stattdessen werden hierbei die in einer T1w VIBE Dixon-Sequenz gemessenen Grauwerte in die vier Gewebeklassen Luft, Lunge, Fett und Weichgewebe unterteilt und jeder Klasse werden bestimmte PET-Schwächungswerte zugeordnet (41). Bei diesem Verfahren wird die Absorption von Gammastrahlen durch Knochen und/oder einliegende Fremdmaterialien nicht berücksichtigt und es entstehen

teilweise quantitative Abweichungen im Vergleich zur CT-basierten Schwächungskorrektur in der PET/CT. Verschiedene Studien zeigen jedoch, dass die Unterschiede keinen wesentlichen Einfluss auf die klinische Aussagekraft haben (42,43). Die Verbesserung der Berechnung der Schwächungskorrektur ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung.

In den ersten klinisch-onkologischen Studien zu PET/MRT-Untersuchungen zeigte sich grundsätzlich eine Äquivalenz von PET/CT und PET/MRT in Bezug auf die Beurteilung des Tumorstadiums bei Ganzkörperuntersuchungen. Bei der Beurteilung von Weichgeweben, bei denen das MRT dem CT überlegen ist, zeigt sich eine entsprechende Überlegenheit der PET/MRT gegenüber der PET/CT, etwa bei der Detektion von Leber-, Hirn- und Knochenmetastasen oder der Bewertung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, der Prostata, der Mamma und bei Weichteilsarkomen (39). Die PET/CT-Untersuchung wiederum ist der PET/MRT bei der Beurteilung von Lungenrundherden überlegen (44,45).

## 1.6 Umgang mit Rundherden in der Radiologie

Lungenrundherde können in solide und subsolide Rundherde unterteilt werden. Subsolide Herde werden nochmals unterteilt in partiell solide Rundherde mit umgebender Milchglatrübung sowie reinen fokalen Milchglatrübungen, die eine höhere Dichte als das umgebende Gewebe aufweisen, die darunterliegenden bronchovaskulären Strukturen aber nicht verdecken.

Für den Umgang mit Lungenrundherden wurde 2017 die Empfehlungen der Fleischner-Society veröffentlicht. Diese dienen dazu, klare Behandlungsentscheidungen zu ermöglichen und die Anzahl unnötiger Nachuntersuchungen zu reduzieren.

Die Charakterisierung von Lungenrundherden sollte auf Dünnschicht-CT-Bildern  $\leq 1,5$  mm erfolgen, da ein kleiner solider Herd aufgrund des Partialvolumeneffekts auf einer höheren Schichtdicke den Anschein einer Milchglatrübung bedingen kann.

Solide Lungenrundherde können unterschiedliche Ursachen haben:

- Benigne Granulome

- Fokale Narben
- Intrapulmonale Lymphknoten
- Primäre maligne Tumoren
- Metastasen

Die folgende Tabelle 2 führt die Empfehlungen für Folgeuntersuchungen für solide Lungenrundherde unterschiedlicher Größe auf. Als Risikofaktoren sind heutzutage eine große Zahl an Parametern definiert wie starkes Rauchen in der Vergangenheit, eine Exposition mit Asbest, Radon oder Uran, Lungenkarzinome in der Familie, Alter, Geschlecht (Frauen > Männer), ethnische Zugehörigkeit, eine marginale Vernarbung, eine Lokalisation im oberen Lungenlappen, Anzahl der Läsionen (<5 Rundherde erhöhen das Risiko für Malignität) und Emphysem und pulmonale Fibrose. Diese Risikofaktoren haben unterschiedlichen Einfluss auf die Malignitätswahrscheinlichkeit, daher wird empfohlen, eine Kategorie für den jeweiligen Patienten zu ermitteln. Zur ersten Kategorie mit einer geringen Wahrscheinlichkeit der Malignität (< 5 %) gehören junge Patienten, wenig Rauchen in der Vergangenheit, keine vorherige Krebserkrankung, kleine Größe der Lungenrundherde, klar abgegrenzte Ränder und keine Beteiligung der oberen Lungenlappen. Zur Kategorie mit hohem Risiko für Malignität (> 65 %) gehören eher ältere Patienten und solche mit einer starken Rauchervergangenheit, durchgemachte Krebserkrankungen, große Lungenrundherde, unregelmäßige Ränder und das Vorhandensein von Lungenrundherden in den oberen Lungenlappen. Alle Patienten mit einer Mischung aus geringen und hohen Risikofaktoren werden in die Kategorie mit moderatem Risiko (5-65 %) eingeteilt (46).

<b>Größe</b>		<b>Follow-up</b>	
<b>&lt;6mm</b>	solitär	Geringes Risiko	Keine Routine <i>Follow-up</i> -Untersuchung
		Hohes Risiko	Optional CT nach 12 Monaten
	multipel	Geringes Risiko	Keine Routine <i>Follow-up</i> -Untersuchung
		Hohes Risiko	Optional CT nach 12 Monaten
<b>6-8mm</b>	solitär	Geringes Risiko	CT nach 6-12 Monaten, dann evtl. CT nach 18-24 Monaten
		Hohes Risiko	CT nach 6-12 Monaten, dann CT nach 18-24 Monaten
	multipel	Geringes Risiko	CT nach 3-6 Monaten, dann evtl. CT nach 18-24 Monaten
		Hohes Risiko	CT nach 3-6 Monaten, dann CT nach 18-24 Monaten
<b>&gt;8mm</b>	solitär	Alle Risikoklassen	CT nach 3 Monaten, PET/CT oder Biopsie in Erwägung ziehen
		multipel	Geringes Risiko
	Hohes Risiko		CT nach 3-6 Monaten, dann CT nach 18-24 Monaten

Tabelle 2: *Follow-up*-Untersuchungen beim Vorhandensein solider Lungenrundherde (47)

Die meisten subsoliden Herde sind temporär und das Ergebnis einer Infektion oder Blutung. Persistierende subsolide Herde stellen jedoch häufig eine Pathologie aus dem adenokarzinomatösen Spektrum dar. Auch für die Verlaufskontrolle subsolider Herde geben die Fleischner-Kriterien eine von der Größe der Herde abhängige in Tabelle 3 aufgeführte Empfehlung. Bei einzelnen partiell soliden und Rundherden mit Milchglastrübung wird bei einer Größe von weniger als 6 mm von einer Nachuntersuchung abgeraten.

	<b>Größe</b>	<b>Follow-up</b>
<b>Partiell solider Herd</b>	<b>&lt; 6mm</b>	Keine Indikation
	<b>≥ 6mm</b>	CT nach 3-6 Monaten zur Bestätigung der Persistenz, dann jährliches CT über 5 Jahre
<b>Lungenrundherd mit Milchglastrübung</b>	<b>&lt; 6mm</b>	Keine Indikation
	<b>≥ 6mm</b>	CT nach 6-12 Monaten zur Bestätigung der Persistenz, dann CT nach 3 und 5 Jahren
<b>Mehrere subsolide Herde</b>	<b>&lt; 6mm</b>	CT nach 3-6 Monaten, wenn unverändert CT nach 2 und 4 Jahren
	<b>≥ 6mm</b>	CT nach 3-6 Monaten, folgendes Vorgehen abhängig vom auffälligsten Herd

Tabelle 3: *Follow-up*-Untersuchungen beim Vorhandensein subsolider Lungenrundherde (47)

Radiologisch kann keine zuverlässige Diagnose gestellt werden, obwohl Studien darauf hindeuten, dass eine größere Ausdehnung und eine solide Zusammensetzung mit einem invasiveren Verhalten einhergehen. Im Vergleich zu soliden Läsionen haben persistierende subsolide Lungenrundherde meist ein langsames Wachstum, bergen aber trotzdem ein deutlich höheres Risiko der Malignität (47). In einer Studie von Henschke et al. waren partiell solide Herde in 63 %, Rundherde mit Milchglastrübung in 18 % und solide Rundherde nur in 7 % der Fälle maligne (48).

Die Leitlinien der Fleischner-Gesellschaft sollen besonders bei akzidentell entdeckten Lungenrundherden einen Anhalt zum weiteren Vorgehen geben. Sie sind nicht zu regelhaften Anwendung bei Patienten mit bekannten primären Krebserkrankungen mit Risiko für Metastasen gedacht. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung auf die jeweilige klinische Situation ausgerichtet werden (47).

## 1.7 Ziele der vorliegenden Arbeit

Die Computertomographie stellt den Goldstandard in der Diagnostik für die Detektion von Lungenrundherden dar und ist der Magnetresonanztomographie bei der Beurteilung pulmonaler Läsionen überlegen. Aus aktuellen Studien geht jedoch hervor, dass die klinische Relevanz der in der MRT übersehenen Lungenrundherde bei unterschiedlichen Erkrankungen zu vernachlässigen ist. Die [18F]FDG-PET/MRT Untersuchung bietet sich bei Frauen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom oder einem Hochrisiko Profil an, da sie ein hybrides Ganzkörper-Staging inklusive einer Schädel-MRT und einer dezidierten Brust-MRT in einer einzigen Untersuchung ermöglicht. Dies reduziert die Anzahl der Einzeluntersuchungen und die dafür benötigte Zeit bei gleichzeitig hoher diagnostischer Sicherheit und geringerer Strahlenbelastung. Die eingeschränkte Beurteilbarkeit der Lunge in der MRT gegenüber der Computertomographie könnte jedoch einen Nachteil der PET/MRT darstellen. Das Ziel dieser Arbeit ist daher, die klinische Relevanz von Lungenrundherden zu bewerten, die im Vergleich zur Computertomographie durch die [18F]FDG-PET/MRT bei Frauen mit primär diagnostiziertem Mammakarzinom nicht detektiert wurden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientinnen

Diese Studie wurde von den Ethikkommissionen der Universität Duisburg-Essen (Studiennummer 17-7396-BO) und der Universität Düsseldorf (Studiennummer 6040R) genehmigt und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (49) durchgeführt. Von allen Patientinnen wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Datenerfassung fand zwischen März 2018 und Dezember 2021 statt.

Es wurden insgesamt 152 Frauen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom (Durchschnittsalter: 53 Jahre  $\pm$  12 Jahre; *Range* 30-81 Jahre) eingeschlossen. Diese hatten entweder einen therapienaiven Tumor mit einem T-Stadium von mindestens 2, einen therapienaiven triple-negativen Tumor jeder Größe oder einen therapienaiven Tumor mit molekularem Risiko (T1c, Ki67 > 14 %, HER2-Überexpression, G3).

Bei allen Patientinnen wurde im Abstand von maximal 30 Tagen (Mittelwert: 5,2 Tage  $\pm$  5,4 Tage) im Rahmen des Stagings eine Ganzkörper [18F]FDG-PET/MRT Untersuchung und eine thorakoabdominelle Computertomographie durchgeführt. Zur Evaluation der weiteren Verlaufskontrolle standen Nachuntersuchungen zur Verfügung, die aus einer Ganzkörper-MRT (WB-MRT) und/oder einer Thorax-CT mit einem Mindestabstand von 2,8 Monaten nach der Erstuntersuchung bestanden, wobei das durchschnittliche Nachbeobachtungsintervall für die Thorax-CT 6,4 Monate (*Range* 2,8 bis 27,5 Monate) und für die Ganzkörper-MRT 15,5 Monate (*Range* 10 bis 29 Monate) betrug.

### 2.2 PET/MRT

Alle [18F]FDG-PET/MRT Untersuchungen wurden auf einem integrierten 3-Tesla-PET/MRT-System (Biograph mMR, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) eine Stunde nach Injektion einer dem Körpergewicht angepassten Dosis von [18F]FDG (4 MBq/kg Körpergewicht) durchgeführt. Das Bildgebungsprotokoll umfasste eine spezielle [18F]FDG-PET/MRT der Brust und eine Ganzkörper-[18F]FDG-PET/MRT (50), wobei in dieser Studie ausschließlich letztere ausgewertet und nach einem

Standardprotokoll rekonstruiert wurden (51). Die MRT-Daten wurden gleichzeitig mit einer 16-Kanal-Radiofrequenzspule für Kopf und Hals, einer 24-Kanal-Radiofrequenzspule für die Wirbelsäule und je nach Körpergröße der Patientinnen mit einer 5- oder 6-Kanal-flexiblen Ganzkörper-Radiofrequenzspule erfasst. Zu Zwecken der MR-basierten Schwächungskorrektur des Gewebes wurde eine koronale 3D-Dixon-VIBE-Sequenz mit zwei Punkten (Fett, Wasser) aufgezeichnet und ein Vier-Kompartiment-Modell (Umgebungsluft, Lunge, Fett, Muskel) erstellt. Zudem wurden eine Atlas-Korrektur und eine Trunkierungskorrektur durchgeführt (52).

Das Ganzkörper-[18F]FDG-PET/MRT- Protokoll bestand aus den folgenden in Tabelle 4 aufgeführten Sequenzen:

	<b>HASTE</b>	<b>VIBE</b>	<b>EPI</b>
<b>Orientierung</b>	transversal	transversal	transversal
<b>TR (ms)</b>	1500	1,53	7400
<b>TE (ms)</b>	97	3,64	72
<b>Flip-Angle (°)</b>		9	
<b>FOV (mm)</b>	400	400 x 280	400
<b>Phasen-FOV (%)</b>	75	75	75
<b>Schichtdicke (mm)</b>	7	3	5
<b>Akquisitionsmatrix (mm)</b>	320 x 240	512 x 384	160 x 90
<b>Auflösung in der Ebene (mm)</b>	1,3 x 1,3	0,7 x 0,7	2,6 x 2,6

<b>TA (min)</b>	0:47	0:19	2:06
<b>Atmung</b>	angehalten	angehalten	frei

Tabelle 4: Parameter der MRT-Aufnahme für die in der Studie verwendeten Sequenzen

## 2.3 Computertomographie

Die CT-Untersuchungen wurden an einem speziellen CT-Scanner mit automatischer Röhrenstrommodulation und automatischer Röhrenspannungswahl durchgeführt (Siemens Flash, Siemens Somatom, CareFose 4D und Care KV der Firma Siemens Healthineers). Die Patientinnen erhielten eine an das Gewicht adaptierte Dosis jodhaltigen Kontrastmittels, welche etwa 70 Sekunden vor Beginn der Untersuchung appliziert wurde. Die Thoraxbilder wurden im Lungenfenster mit einem harten Kernel (B70s) rekonstruiert. Die Schichtdicke betrug 1 mm.

## 2.4 Bildanalyse

Die Bilddaten wurden von zwei erfahrenen Radiologen mit Expertise in der Auswertung von hybriden Bilddatensätzen analysiert. Die CT- und MRT-Datensätze wurden in zufälliger Reihenfolge ausgewertet. Zwischen den Auswertungen lagen mindestens 2 Wochen, um einen Bias zu vermeiden. Beide Befunder waren über die Primär Diagnosen der Patientinnen aufgeklärt, blieben aber gegenüber den Ergebnissen früherer und nachfolgender Bildgebungen sowie der Patientenanamnese verblindet. Folgende Aspekte sollten bei den Bildern dokumentiert werden: Bildqualität und Artefakte sowie Lungenrundherde und deren Lage, Größe, Dichte, Kontrast, Form und Dignität. Maximal 5 Lungenrundherde pro Patient sollten in der primären *Baseline*-Bildgebung dokumentiert werden.

Die Bewertung der Qualität der Datensätze der Thoraxbildgebungen wurde anhand einer vierstufigen Likert-Skala in (1) sehr schlechte Bildqualität mit starken Artefakten, (2) schlechte Bildqualität mit mäßigen Artefakten, (3) gute Bildqualität mit geringen

Artefakten und (4) ausgezeichnete Bildqualität ohne jegliche Artefakte eingeteilt. Das Vorhandensein und die Art der Artefakte wurden für jede Aufnahme dokumentiert.

Die Bilddaten der Lungen der Patientinnen wurden systematisch in folgender Reihenfolge auf Lungenrundherde untersucht: (1) der rechte obere Quadrant, (2) der linke obere Quadrant, (3) der rechte untere Quadrant und (4) der linke untere Quadrant. Die Anzahl und die Lage der Lungenrundherde wurden dokumentiert. Die Lage wurde zudem mit einer Unterteilung in eine pleurale, eine subpleurale, eine zentrale (max. 1 cm Abstand zur Pleura) und eine Hilusregion spezifiziert.

Die Größe der Lungenrundherde wurde in der Längsachse in mm gemessen. Der Kontrast der Rundherde wurde in (1) sehr geringer Kontrast, (2) geringer Kontrast, (3) mäßiger Kontrast und (4) hoher Kontrast eingeteilt. Die Dichte wurde unterteilt in (1) solide, (2) partiell solide und (3) Milchglastrübung. Auch die Form der Rundherde unterzog sich einer Unterteilung in (1) rund, (2) oval, (3) ellipsoid, (4) lobulär, (5) nodulär und (6) irregulär.

Die detektierten Lungenrundherde wurden nach den aktuellen Fleischnerkriterien als (1) benigne, (2) *Follow-up* erforderlich oder (3) maligne eingestuft.

## 2.5 Referenzstandard

Der Referenzstandard wurde in einem zweistufigen Verfahren festgelegt.

Bei der primären Untersuchung diente die Thorax-CT als Referenzstandard: Die in der [18F]FDG-PET/MRT nicht detektierten Lungenrundherde, die in der Thorax-CT detektiert wurden, wurden als verpasste Lungenrundherde definiert. Ebenso wurden Lungenrundherde, die in der [18F]FDG-PET/MRT detektiert wurden, in der Thorax-CT jedoch nicht nachweisbar waren, als falsch-positive Befunde definiert.

Die in der [18F]FDG-PET/MRT übersehenen Lungenrundherde wurden auf der Grundlage der CT-Befunde in die Kategorien benigne, „*Follow-up* erforderlich“ und maligne eingeteilt.

Bei der Nachuntersuchung wurden alle Läsionen, die initial als maligne oder „*Follow-up* erforderlich“ eingestuft worden waren, erneut bewertet. Es wurde entweder eine Thorax-CT (n=27), eine MRT (n=93) oder beide Untersuchungen (n=32) durchgeführt. In der Nachuntersuchung neu detektierte Lungenrundherde, welche vormals weder in CT noch MRT abgrenzbar waren, wurden nicht in die Bewertung einbezogen.

In der MRT nicht entdeckte Läsionen, die in der initialen CT als benigne eingestuft wurden oder die nach der ersten *Follow-up*-Untersuchung keine weitere Nachuntersuchung erforderten, wurden als nicht relevante verpasste Lungenrundherde beurteilt.

Alle in der MRT übersehenen Läsionen, die in der ersten CT als maligne eingestuft wurden oder nach der ersten *Follow-up*-Untersuchung einer weiteren bedurften, wurden als relevant verpasste Lungenrundherde definiert.

## 2.6 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung wurde SPSS Statistics 26 (IBM INC., Armonk, New York, USA) verwendet. Die Daten werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben und wurden sowohl patientenbezogen als auch läsionsbezogen analysiert. Es wurden Konfidenzintervalle berechnet (95 %). Die Leistungsabweichung zwischen der MRT-VIBE Sequenz und der MRT-HASTE Sequenz in der Erkennung von Lungenrundherden wurde mit Hilfe des McNemar-Tests ausgewertet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Bildqualität

Die Bildqualität war sowohl in der initialen Bildgebung als auch bei den *Follow-up*-Untersuchungen in allen Modalitäten sehr gut. Sie wurde anhand einer 4-stufigen Likert-Skala von 1- sehr schlechte Bildqualität bis 4- exzellente Bildqualität ermittelt und ist in Tabelle 5 dargestellt. Die Qualität der CT-Aufnahmen wurde mit durchschnittlich 4,0 Punkten, einer Standardabweichung von 0,3 und einem 95 % Konfidenzintervall von 3,9-4,0 als exzellent bewertet. Auch die MRT-Aufnahmen wurden bezogen auf die

Bildqualität in beiden Sequenzen mit Durchschnittswerten von 3,4-3,6 als sehr gut bewertet. Diese Daten wurden bereits im Paper von Jannusch et al. veröffentlicht (53).

	CT	MRT-VIBE	MRT-HASTE
<b>Initiale Bildgebung</b>	4,0 ± 0,3 (KI 3,9-4,0)	3,5 ± 0,7 (KI 3,4-3,6)	3,6 ± 0,6 (KI 3,5-3,7)
<b>Follow-up Bildgebung</b>	4,0 ± 0,3 (KI 3,9-4,0)	3,4 ± 0,8 (KI 3,3-3,6)	3,4 ± 0,7 (KI 3,3-3,6)

Tabelle 5: Durchschnittliche Bildqualität bei der initialen und bei der *Follow-up*-Untersuchung definiert nach einer Likert Skala von 1-sehr schlechte Bildqualität bis 4- exzellente Bildqualität

### 3.2 Patientenbasierte Analyse

In der initialen Computertomographie ließen sich bei 84 von 152 Patientinnen (52 %) Lungenrundherde nachweisen. Tabelle 6 zeigt, dass von diesen 84 Patientinnen mit Lungenrundherden mit der VIBE Sequenz 38 (45 %) und mit der HASTE Sequenz 17 (20 %) detektiert wurden. Nach Kombination dieser beiden Sequenzen, die in der klinischen Routine regelhaft beide vorliegen, lag die Detektionsrate bei 39 von 84 Patientinnen (46 %). In der patientenbasierten Analyse gab es keine falsch-positiven Bewertungen.

Beim Großteil der Patientinnen, bei denen mindestens ein Lungenrundherd übersehen wurde, ergab die Computertomographie ein benignes *Rating* der nicht detektierten Befunde. Basierend auf der Computertomographie war in der VIBE Sequenz bei 14 von 84 Patientinnen (17 %) und in der HASTE Sequenz bei 25 von 84 Patientinnen (30 %) eine weitere *Follow-up*-Untersuchung zur Abklärung der verpassten Herde notwendig. In der Zusammenschau beider Sequenzen lag dieser Wert ebenfalls bei 14 von 84 Patientinnen (17 %). In der weiteren Analyse ergab sich in der HASTE Sequenz bei einer Patientin mit nicht erkanntem Lungenrundherd (1 %) eine größtenprogreidente Lungenmetastase. Diese Metastase wurde jedoch durch die VIBE Sequenz detektiert. In der VIBE Sequenz ergaben sich dementsprechend nach Durchführung der *Follow-up*-Untersuchung keine suspekten Rundherde. Diese Ergebnisse wurden in unserer Arbeitsgruppe ermittelt und sind bereits veröffentlicht im Paper von Jannusch et al. (53).

<b>I</b>				
<b>Bezogen auf die initiale CT</b>				
	Anzahl der Patientinnen mit nicht detektierten Lungenrundherden	benigne	<i>Follow-up</i> erforderlich	maligne
<b>VIBE</b>	46/84	32/84 (38 %)	14/84 (17 %)	0/84
<b>HASTE</b>	67/84	42/84 (50 %)	25/84 (30 %)	0/84
<b>VIBE und HASTE</b>	45/84	31/84 (37 %)	14/84 (17 %)	0/84

<b>II</b>				
<b>Bezogen auf die Nachuntersuchung (CT oder MRT)</b>				
	Anzahl der Patientinnen mit erforderlichem <i>Follow-up</i>	benigne	Weiteres <i>Follow-up</i> erforderlich	maligne
<b>VIBE</b>	14/84	14/84 (17 %)	0/84	0/84
<b>HASTE</b>	25/84	24/84 (29 %)	0/84	1/84 (1 %)
<b>VIBE und HASTE</b>	14/84	14/84 (17 %)	0/84	0/84

**Tabelle 6: Patientenbasierte Analyse. I: Einteilung der Patientinnen mit verpassten Lungenrundherden in der VIBE- und HASTE Sequenz und beiden Sequenzen bezogen auf die initiale CT. II: Einteilung der Patientinnen mit verpassten Lungenrundherden in der VIBE- und HASTE Sequenz und beiden Sequenzen bezogen auf die *Follow-up*-Untersuchung.**

### 3.3 Läsionsbasierte Analyse

Wie in Tabelle 7 zu sehen ist, wurden in der initial durchgeführten Computertomographie 163 Lungenrundherde detektiert. In der VIBE Sequenz wurden 67 von 163 (41 %) und in

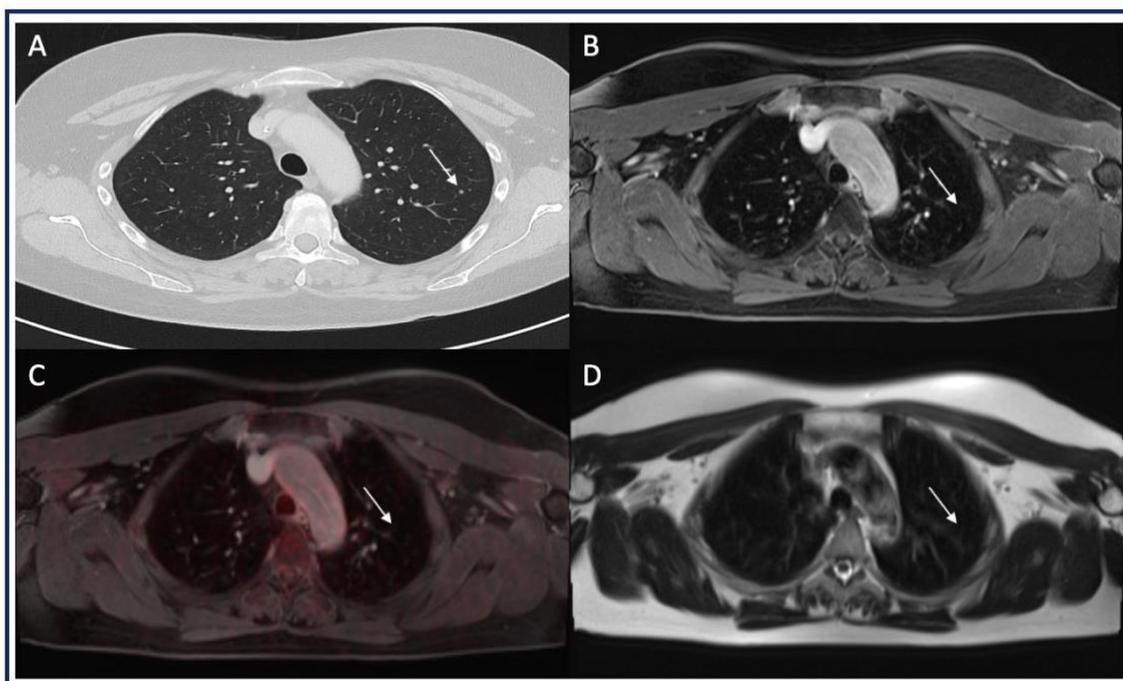
der HASTE Sequenz 25 von 163 (15 %) Lungenrundherden detektiert. Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ).

<b>I</b>		<b>Bezogen auf die initiale CT</b>			
	Nicht detektierte Lungenrundherde	benigne	<i>Follow-up</i> erforderlich	maligne	
VIBE	96/163	59/96 (62 %)	36/96 (38 %)	1/96 (1 %)	
HASTE	138/163	74/138 (54 %)	62/138 (45 %)	2/138 (2 %)	
<b>II</b>		<b>Bezogen auf die Nachuntersuchung (CT oder MRT)</b>			
	Lungenrundherde mit erforderlichem <i>Follow-up</i>	benigne	Weiteres <i>Follow-up</i> erforderlich	maligne	
VIBE	36/96	92/96 (96 %)	0	4/96 (4 %)	
HASTE	62/138	130/138 (94 %)	0	8/138 (6 %)	

**Tabelle 7: Läsionsbasierte Analyse. I: Einteilung der nicht detektierten Lungenrundherde in der VIBE- und HASTE Sequenz bezogen auf die initiale CT. II: Einteilung der nicht detektierten Lungenrundherde in der VIBE- und HASTE Sequenz bezogen auf die *Follow-up*-Untersuchung.**

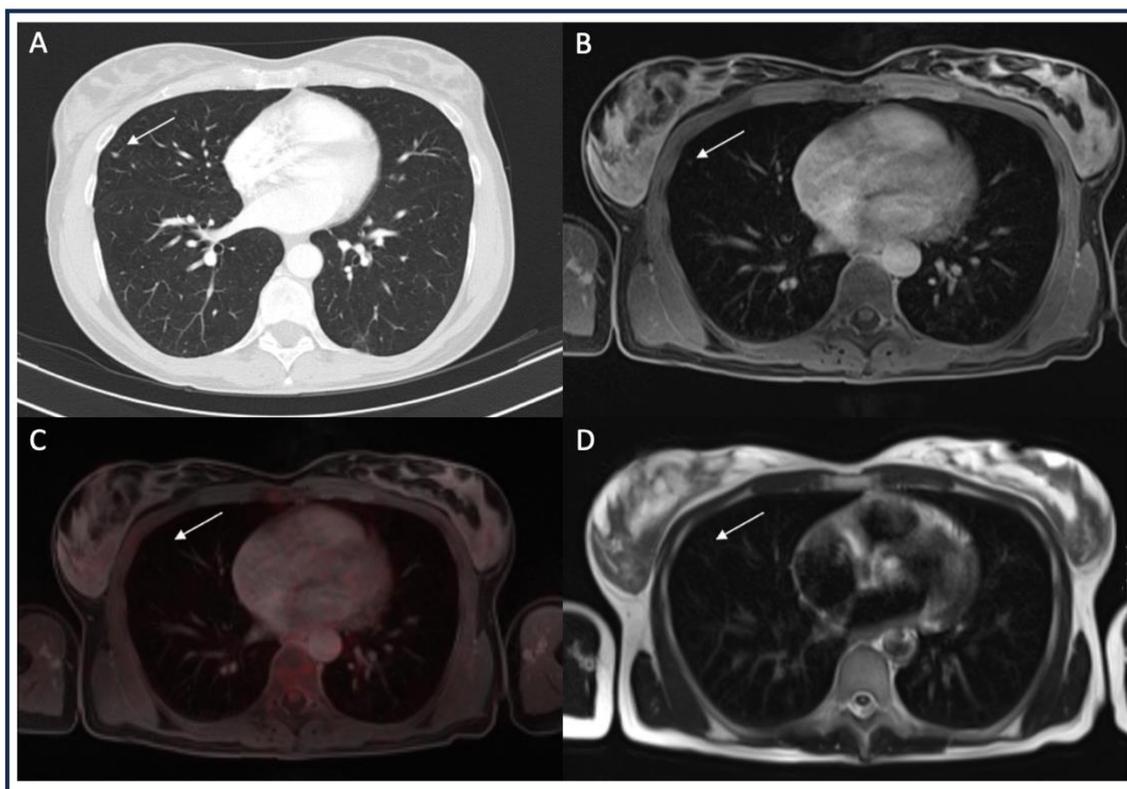
Neunundfünfzig von 96 (62 %) in der VIBE Sequenz und 74 von 138 (54 %) in der HASTE Sequenz nicht detektierte Lungenrundherde wurden in der Computertomographie als benigne gewertet (siehe Abb. 2 und Abb. 3). Darüber hinaus war bei 36 der 96 (38 %) in der VIBE- und 62 der 138 (45 %) in der HASTE Sequenz übersehenen Lungenrundherde basierend auf der Computertomographie eine *Follow-up*-Untersuchung erforderlich. Von diesen verpassten Lungenrundherden wurden 1/96 (1 %) in der VIBE Sequenz und 2/138 (2 %) in der HASTE Sequenz in der initialen Computertomographie als maligne gewertet. Die *Follow-up*-Untersuchung ergab schließlich bei 4 von 96 (4 %, VIBE) beziehungsweise bei 8 von 136 (6 %, HASTE) verpassten Lungenrundherden einen malignen Befund. Die übrigen Lungenrundherde waren in der *Follow-up*-Untersuchung unauffällig, sodass hier keine weitere Kontrolle

nötig war. Diese Ergebnisse wurden im Paper von Jannusch et al. bereits veröffentlicht (53). Die Abbildung 2 zeigt beispielhaft einen in der Computertomographie sichtbaren Lungenrundherd, der weder in der MRT-VIBE noch in der MRT-HASTE detektierbar ist und auch in der fusionierten [18F]FDG PET/MRT-Untersuchung keine vermehrte Anreicherung von FDG aufweist. In der Nachsorge zeigt sich eine zunehmende Verkalkung des Rundherdes, der damit am ehesten als benignes Granulom klassifiziert wird.



**Abb. 2:** Bilder einer 57-jährigen Frau mit histologisch gesichertem Mammakarzinom. In der Computertomographie (A) Nachweis eines etwa 3 mm messenden Lungenrundherdes im linken zentralen Oberlappen. Sowohl in der VIBE- als auch in der HASTE-Sequenz sind diese Lungenrundherde nicht nachweisbar (B, D). Kein Nachweis einer FDG-Mehrspeicherung in der fusionierten [18F]FDG PET/MRT-Untersuchung als Hinweis auf eine Malignität (C).

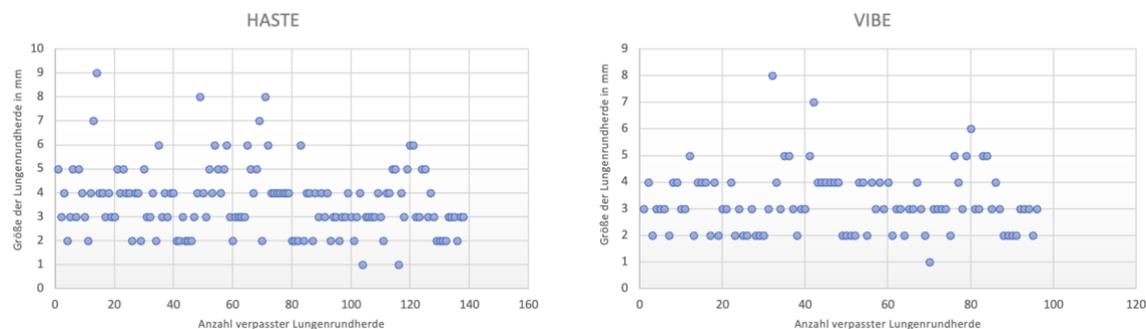
In Abbildung 3 sieht man Aufnahmen der Lunge einer Patientin mit histologisch gesichertem Mammakarzinom. Mit dem Referenzstandard Computertomographie wird ein etwa 4 mm großer Lungenrundherd detektiert, der weder in der MRT-HASTE sichtbar ist, noch in der kombinierten [18F]FDG PET/MRT- Untersuchung vermehrt FDG anreichert. In der MRT-VIBE Sequenz ist der Rundherd unscharf sichtbar.



**Abb. 3:** Bilder einer 52-jährigen Patientin mit histologisch gesichertem Mammakarzinom. In der Computertomographie (A) Nachweis eines unspezifischen Rundherdes von etwa 4 mm im subpleuralen Mittellappen, der sich auch in der VIBE-Sequenz (B) darstellen lässt. Der Herd zeigt keine erhöhte FDG-Affinität als möglichen Hinweis auf eine Malignität in der fusionierten [18F]FDG PET/MRT-Untersuchung (C). In der HASTE-Sequenz (D) ist der Rundherd nicht nachweisbar.

### 3.3.1 Größe der verpassten Lungenrundherde

Die durchschnittliche Größe der verpassten Lungenrundherde ist in Abbildung 4 aufgezeigt und betrug in der VIBE-Sequenz  $3,2 \text{ mm} \pm 1,2 \text{ mm}$  (1-8 mm; KI: 3,4-3,9 mm) und in der HASTE-Sequenz  $3,6 \text{ mm} \pm 1,4 \text{ mm}$  (1-9 mm; KI: 3,0-3,5 mm).



**Abb. 4:** Größe der verpassten Lungenrundherde.

### 3.3.2 Lokalisation der verpassten Lungenrundherde

Die Lokalisation nicht detektierter Lungenrundherde war, wie in Tabelle 8 zu sehen ist, bei der Einteilung in Lungenquadranten relativ gleichmäßig verteilt mit prozentual leichter Mehrheit im unteren linken Lungenquadranten (MRT-VIBE 30/48, 63 %; MRT-HASTE 43/48, 90 %). Bezogen auf das Lungengewebe wurden die meisten Herde im Hilum verpasst (MRT-VIBE 21/21, 100 %; MRT-HASTE 20/21, 95 %). In Hinblick auf die Dichte der Lungenrundherde wurden solche mit Milchglatrübung prozentual etwas häufiger verpasst (MRT-VIBE:13/20, 65 %; MRT-HASTE 18/20, 90 %) als partiell solide (MRT-VIBE 62 %, MRT-HASTE 85 %) und solide Herde (MRT-VIBE 56 %, MRT-HASTE 83 %). Die drei Lungenrundherde mit sehr geringem Kontrast in der CT konnten in der MRT nicht detektiert werden. Die in absoluten Zahlen am meisten detektierten und auch nicht detektierten Lungenrundherde hatten eine runde Form. Auch diese Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht (53).

	CT Total	MRT-VIBE	MRT-HASTE
<b>Lokalisation in Quadranten</b>			
Links oben	23	13 (57 %)	17 (74 %)
Rechts oben	40	23 (58 %)	34 (85 %)
Links unten	48	30 (63 %)	43 (90 %)
Rechts unten	52	30 (58 %)	44 (85 %)
<b>Lokalisation im Lungengewebe</b>			
zentral	34	22 (65 %)	32 (94 %)
Hilum	21	21 (100 %)	20 (95 %)
pleural	53	20 (38 %)	39 (74 %)

subpleural	55	33 (60 %)	47 (85 %)
<b>Dichte</b>			
solide	96	54 (56 %)	80 (83 %)
Partiell solide	47	29 (62 %)	40 (85 %)
Milchglastrübung	20	13 (65 %)	18 (90 %)
<b>Kontrast</b>			
Sehr gering	3	3 (100 %)	3 (100 %)
gering	27	12 (44 %)	24 (89 %)
moderat	63	41 (65 %)	54 (86 %)
hoch	70	40 (57 %)	57 (81 %)
<b>Form</b>			
rund	80	52 (65 %)	70 (88 %)
oval	54	27 (50 %)	43 (80 %)
ellipsoid	14	9 (64 %)	14 (100%)
lobulär	1	1 (100 %)	1 (100 %)
nodulär	2	1 (50 %)	1 (50 %)
irregulär	12	6 (50 %)	9 (75 %)

**Tabelle 8: Lokalisation und Charakteristika nicht detektierter Lungenrundherde in MRT-VIBE und -HASTE bezogen auf die CT**

### 3.3.3 Falsch positive Befunde

In der MRT-Untersuchung wurden insgesamt 25 zusätzliche Lungenrundherde detektiert, die sich durch den Referenzstandard der Computertomographie nicht nachweisen ließen (VIBE: 10/25; HASTE: 14/25; VIBE und HASTE: 1/25). Diese in dieser Arbeit als „falsch positive Befunde“ klassifizierten Rundherde sind in erster Linie auf Partialvolumeneffekte, beispielsweise die Summation von Gefäßen, und damit auf die insgesamt schlechtere Auflösung der MRT gegenüber der CT zurückzuführen. Keiner dieser falsch positiven Befunde ergab einen Hinweis auf Malignität in weiteren *Follow-up*-Untersuchungen.

## 4 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war, die klinische Relevanz von nicht detektierten Lungenrundherden in der [18F]FDG-PET/MRT im Vergleich zur CT-Untersuchung für das weitere Therapiekonzept und das *Outcome* von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom zu untersuchen.

Das Ganzkörperstaging erfolgt aktuell bei entsprechender Indikation, also bei Patientinnen mit höherem Metastasierungsrisiko (N+, >T2) und/oder aggressiver Tumorbiologie, klinischen Zeichen, Symptomen und wenn eine systemische Chemo- oder Antikörpertherapie geplant wird, mittels CT-Thorax/Abdomen und Skelettszintigraphie. Diese Staging-Untersuchungen haben das frühere Thorax-Röntgen und die Abdomen-Sonographie ersetzt (17,54). Die Änderungen der internationalen Leitlinien (54,55) basieren auf einem Expertenkonsens auf der Grundlage von Studien zu Sensitivitäten und Spezifitäten für die Läsionserkennung in den einzelnen Modalitäten. Es fehlen jedoch Studien, die den Einfluss der gewählten bildgebenden Stagingmethode auf das *Outcome* der Patientinnen zeigen, d.h. wie sehr eine daraus möglicherweise resultierende Therapieänderung beispielsweise das Überleben oder die Lebensqualität beeinflusst. Der Evidenzgrad zur Auswahl der Stagingmethoden ist daher aktuell niedrig. Primäres Ziel des Stagings bei Frauen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom ist der Ausschluss von Fernmetastasen, da dies Grundvoraussetzung für ein kuratives und/oder neoadjuvantes Konzept ist. Neben der ossären und zerebralen Metastasierung und derjenigen in parenchymales Gewebe, vornehmlich der Leber, gehört die Lunge zu den am häufigsten von Metastasen betroffenen Organen beim Mammakarzinom (8). Durch Verbesserungen in der Früherkennung haben nur etwa 5-10 % der Brustkrebspatientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose Fernmetastasen. Doch bei bestimmten Tumorsubtypen ist das Metastasierungsrisiko besonders hoch. Die Inzidenz von Lungenmetastasen kann bei *triple-negativen* Tumoren bis zu 40 % erreichen. Etwa 60 % der Patientinnen mit metastatischem Mammakarzinom bekommen im Laufe ihres Lebens Lungen- oder Knochenmetastasen und haben dadurch eine sehr schlechte Prognose. Außerdem sind die klinischen Symptome und Folgen von Lungenmetastasen gravierend und führen zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität (56). Daher ist die Erkennung und Interpretation von Lungenrundherden ein wichtiger Bestandteil des Stagings in der radiologischen Diagnostik des Mammakarzinoms. Eine zunehmende Einführung von

[18F]FDG-PET/MRT als primäres Staging-Instrument erfordert also auch eine zuverlässige Bewertung der Lunge.

In den letzten Jahren findet die pulmonale MRT zunehmend Anwendung bei der Beurteilung des Lungengewebes, da sie mit einer geringeren Strahlenbelastung einhergeht. Einige Meta-Analysen konnten bereits den guten diagnostischen Nutzen der MRT bei Patienten mit Lungenrundherden zeigen (57–59). In den Studien von Jiang et al. (57) und Li et al. (58) wurden allerdings die Diagnoseparameter für die Unterscheidung von benignen und malignen Lungenrundherden innerhalb der MRT und nicht im Vergleich zur CT untersucht, ebenso wenig wie die dichotome Detektionsgenauigkeit. In der Studie von Cronin et al. (59) wurden unterschiedliche bildgebende Modalitäten hinsichtlich der Erkennung von Malignität in solitären Lungenrundherden miteinander verglichen, nicht aber hinsichtlich ihrer diagnostischen Parameter in der Erkennung solcher. In einer Meta-Analyse von Liu et al. (60) wurden acht Studien mit insgesamt 653 Patienten zusammengefasst und bezüglich der diagnostischen Genauigkeit von CT und MRT verglichen. Dabei wurde festgestellt, dass die CT im Vergleich zur MRT eine statistisch höhere Sensitivität (Odds Ratio [OR] für MRT vs. CT: 0,91; 95% KI: 0,85-0,98; P-Wert ,010) und Spezifität (OR: 0,82; 95% KI: 0,69-0,97; P-Wert ,019) aufweist. Grund für eine geringere diagnostische Genauigkeit der MRT bei der Befundung der Lunge ist vor allem die längere Untersuchungszeit. Da die MRT im Vergleich zur CT über eine längere zeitliche Dauer Daten erfasst, kommt es zur Entstehung von Artefakten durch Herz- und Atembewegungen, auch wenn Bilder in Atemanhaltetechniken erzeugt werden. Zudem ist der hohe Anteil an Luft in der Lunge für die MRT-Technik problematisch, da das Signal auf der Kernspinresonanz von Wasserstoffatomkernen beruht. Am Übergang von der Lunge zum Weichgewebe kommt es zu einem Signalverlust (61).

Derzeit ist also die Thorax-CT das Diagnostikum der Wahl für die Detektion und Klassifikation von Lungenrundherden (62,63). Fraglich ist aber, ob die Überlegenheit der CT in der Genauigkeit der Detektion von Lungenrundherden eine klinische Relevanz hat.

Unsere Studie ist eine der größten Studien mit einem homogenen, nicht primär metastasierten Patientenkollektiv mit Hochrisiko-Mammakarzinom. Wir haben untersucht, ob die im initialen Staging mittels [18F]FDG-PET/MRT nicht detektierten Lungenrundherde klinisch relevant sind. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen

wurden in einer Studie von Sawicki et al. insbesondere kleinere Lungenrundherde in der PET/MRT übersehen. Hier wurden von 134 in der [18F]FDG-PET/CT erfassten Herden 42 in der [18F]FDG-PET/MRT nicht erkannt. Diese hatten eine durchschnittliche Größe von  $3,9 \text{ mm} \pm 1,3 \text{ mm}$  (*Range* 2-7 mm). Alle Lungenrundherde mit einem größeren Ausmaß wurden also auch in der MRT erfasst (63). Allerdings umfasste das Patientenkollektiv hier unterschiedliche Tumorentitäten und Fälle mit bereits bekannten Metastasen. Eine Studie von Biondetti et al., die Patienten mit abdominalen Malignomen untersuchte, zeigte ebenfalls einen deutlichen Unterschied der Sensitivität der PET/MRT in der Detektion von Lungenrundherden in Abhängigkeit von der Größe der Herde. In einer läsionsbasierten Analyse wurden hier Lungenrundherde von  $> 7 \text{ mm}$  mit einer Sensitivität von  $> 70 \%$  entdeckt, wohingegen bei kleineren Lungenrundherden nur eine Sensitivität von  $< 30 \%$  vorlag (64). Insgesamt wurden nur 28,1 % der Patienten mit Lungenrundherden auch in der PET/MRT als solche erkannt. Die sehr geringe Sensitivität der PET/MRT ist in dieser Studie vor dem Hintergrund eines Patientenkollektivs mit schon fortgeschrittenem Tumorstadium zu betrachten. Zudem betrug die Größe aller in der CT oder PET/CT entdeckten Rundherde im Mittel nur 4 mm in einer *Range* von 1 bis 23 mm (64). Auch in der prospektiven Studie von Chandarana et al. mit 32 Patienten, die die Erkennung von Lungenrundherden mittels der MRT-VIBE Sequenz, der PET und der kombinierten simultanen Untersuchung beider Methoden mit der PET/CT verglich, wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Hier betrug die Sensitivität der PET/MRT 70,3 % für alle Lungenrundherde, 95,6 % für FDG-avide und 88,6 % für Rundherde mit einem Durchmesser von 5 mm oder mehr (65). Unsere Daten liefern also bezüglich des Aspekts der Erkennbarkeit von Lungenrundherden mittels PET/MRT in Abhängigkeit von der Größe vergleichbare Ergebnisse. Es lässt sich konstatieren, dass Lungenrundherde mit einer Größe von mehr als 10 mm relativ zuverlässig in dieser Modalität detektiert werden können. Lungenrundherde bis zu einem Durchmesser von 8 mm könnten in der PET/MRT beim initialen Staging unentdeckt bleiben.

In unserer Studie wurde bei der patientenbasierten Analyse keine Patientin mit Lungenmetastasen verpasst. In der läsionsbasierten Analyse gab es jedoch eine kleine Anzahl unentdeckter klinisch relevanter Lungenrundherde. In der VIBE-Sequenz wurden insgesamt 4 von 96 (4 %) und in der HASTE-Sequenz 8 von 138 (6 %) nicht detektierten Lungenrundherden in der CT als maligne gewertet. Die in der PET/MRT übersehenen Lungenrundherde hatten eine maximale Durchschnittsgröße von etwa 4 mm und waren überwiegend benigne, beispielsweise postinfektiöser oder indurativer Genese. Zu

tendenziell ähnlichen Ergebnissen kamen auch Sawicki et al., bei denen jedoch nur 78,6 % der in der PET/MRT nicht detektierten Lungenrundherde im Referenzstandard PET/CT als benigne gewertet wurden (44). Die Studie von Biondetti et al. zeigt einen ähnlichen Anteil an übersehenen wahrscheinlich malignen Läsionen. Hier waren in der Nachuntersuchung 22,3 % der in der PET/MRT übersehenen Lungenrundherde um mehr als 2 mm gewachsen und somit als maligne gewertet worden (64). Beide Studien sind in der durchschnittlichen Größe der Lungenrundherde mit unserer vergleichbar, haben jedoch ein heterogenes Patientenkollektiv mit vielen unterschiedlichen malignen Tumoren und wahrscheinlich deshalb einen höheren Anteil an Metastasen unter den nicht detektierten Lungenrundherden. Da eine [18F]FDG-Anreicherung in der Lunge häufig ein Zeichen für Malignität ist, liegt die Vermutung nahe, dass insbesondere maligne Läsionen in der PET/MRT sichtbar werden, vorausgesetzt sie haben eine ausreichende Größe. So liegt etwa die Sensitivität der PET/MRT bei FDG-aviden Herden in der Studie von Chandarana et al. bei 95,6 % (65). Die Ganzkörper-[18F]FDG-PET/CT ist heutzutage weit verbreitet und wird nicht nur zur Erkennung von Lungenrundherden, sondern auch zur Unterscheidung von benignen und malignen Läsionen angewendet, was ein umfassendes Tumor-Staging in einer einzigen Untersuchung ermöglicht (66,67). Jedoch wies in der Studie von Sawicki et al., bei der die [18F]FDG-PET/CT als Referenzstandard diente, keiner der in der [18F]FDG-PET/MRT übersehenen Lungenrundherde eine fokale Traceranreicherung in der PET-Komponente auf. Bei 21,4 % der nicht [18F]FDG-aviden, wahrscheinlich malignen Lungenrundherde muss geschlussfolgert werden, dass eine PET-Negativität nicht ausreicht, um eine Malignität bei kleinen Lungenläsionen sicher auszuschließen (44). Dies ist diskrepant zu den Ergebnissen einer Studie von Raad et al., in der das *Outcome* von in der [18F]FDG-PET/MRT nicht detektierten Lungenrundherden im Vergleich zum Referenzstandard PET und PET/CT bei Patienten mit primären Malignomen untersucht wurde. Hierbei wurden 89 nicht FDG-avide kleine Lungenrundherde in der CT-Komponente des PET/CT, nicht aber in der PET/MRT entdeckt. Von diesen 89 Lungenrundherden wurden 84 bei einer Nachuntersuchung beurteilt, 3 Herde waren größenprogredient, 10 waren teilweise oder vollständig regredient und 71 konstant geblieben. Raad et al. folgerten daraus, dass eine große Mehrheit von 97 % der kleinen nicht-FDG-aviden Lungenrundherde höchstwahrscheinlich benigne ist und die PET/MRT trotz geringer Sensitivität bei der Detektion kleiner Lungenrundherde eine geeignete alternative Bildgebung bei onkologischen Patienten darstellen kann (68). In unserer Studie wurden

vier Lungenrundherde in der MRT-VIBE beziehungsweise acht Lungenrundherde in der MRT-HASTE nicht detektiert. Sie wurden also im Referenzstandard als maligne gewertet, in der PET/MRT jedoch übersehen. Aufgrund bereits detektierter anderer Lungenmetastasen bei den betroffenen Patientinnen waren diese verpassten Rundherde jedoch klinisch nicht relevant, d.h. es ergab sich keine Änderung in der Therapie. Frauen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom werden generell bis zum Nachweis von Fernmetastasen mit einer neoadjuvanten systemischen Therapie behandelt. Beim Nachweis einer solitären kleinen Lungenläsion, welche die Malignitätskriterien erfüllt, wird in der Regel nicht unmittelbar auf ein palliatives Therapiekonzept umgestellt. Dieses Vorgehen unterstützt die Anwendung der [18F]FDG-PET/MRT bei allen Patientinnen mit Hochrisiko-Mammakarzinom im initialen Staging. Supportiv kann nach einer neoadjuvanten Therapie auch eine niedrig dosierte CT des Thorax durchgeführt werden.

In der Literatur werden zur Erkennung von Lungenrundherden mittels MRT überwiegend T1w 3D GRE Sequenzen wie die VIBE empfohlen (62,69–73). Unsere Ergebnisse bestätigen die Erkenntnisse früherer Studien, dass die MRT-VIBE Sequenz der MRT-HASTE in der Erkennung von Lungenrundherden bei Patientinnen mit Mammakarzinom überlegen ist. Insbesondere kleinere Herde wurden in der MRT-HASTE nicht detektiert, was möglicherweise auf die größere Schichtdicke dieser Sequenz zurückzuführen ist. Eine Studie von Bruckmann et al. kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Hier wurden 88 Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom bezüglich der Detektion von Lungenrundherden in unterschiedlichen MRT-Sequenzen mittels [18F]FDG-PET/MRT untersucht und mit dem Referenzstandard Thorax-CT verglichen. Von 65 in der CT detektierten Lungenrundherden wurden in der VIBE 26 (40 %) und in der HASTE 11 (16,8 %) erkannt. Auffällig bei dieser Studie sind die insgesamt schlechten Sensitivitäten beider MRT-Sequenzen im Vergleich zum Goldstandard CT. Dies ist auf die sehr geringe durchschnittliche Größe der untersuchten Lungenrundherde (<4 mm) zurückzuführen. In dieser Studie wurden außerdem alle erkannten Lungenrundherde als benigne gewertet, sodass auch hier trotz der hohen Rate nicht detektierter Lungenrundherde keine klinische Konsequenz resultierte (74). In einer Studie von Schäfer et al. wurden bei einem Kollektiv von 30 Patienten zwei unterschiedliche MRT- Sequenzen in Bezug auf die Erkennung von Lungenrundherden miteinander verglichen. Als Referenzstandard diente hierbei eine Spiral-CT oder MSCT. In der prospektiven Auswertung waren die Sensitivitäten der transversalen 3D-Gradientenechosequenz mit 73 % (Radiologe A) und 70 % (Radiologe B) besser als die der HASTE-Sequenz mit 65 % (Radiologe A) und 68 % (Radiologe B).

Bei Läsionen > 4 mm ergaben sich Sensitivitäten von 93 % (Radiologe A) und 89 % (Radiologe B) in der 3D-GRE-Sequenz und 85 % (beide Radiologen) mit der HASTE-Sequenz. In dieser Studie zeigte sich also ebenfalls eine leichte Überlegenheit der 3D-GRE-Sequenz, die mit unserer verwendeten VIBE-Sequenz vergleichbar ist, gegenüber der HASTE-Sequenz. In Hinblick auf die Spezifität, die von der Erfahrung der auswertenden Radiologen abhing und sehr unterschiedlich ausfiel, war die 3D-GRE-Sequenz genauer mit 2 beziehungsweise 16 (Radiologe A und B) falsch positiven Befunden im Vergleich zur HASTE-Sequenz mit 4 und 40 (Radiologe A und B) falsch positiven Befunden (71). Trotz des in dieser Studie nicht optimalen Referenzstandards durch Verwendung eines MSCT sowie des kleinen Patientenkollektivs bestätigen unsere Daten diese Ergebnisse. Allerdings gibt es auch eine neue Studie mit konträren Ergebnissen. Sanchez et al. verglichen in ihrer Studie die Erkennung von Lungenrundherden in einer T1-VIBE, einer Ultrakurzzeitecho (UTE) und einer T2-HASTE Sequenz, hier lagen die Sensitivitäten in der VIBE bei 61,5 %, in der UTE bei 71,8 % und der HASTE bei 72,4 %. Die durchschnittliche Größe der Lungenrundherde war in dieser Studie relativ groß mit 10,8 mm (SA= 9,4 mm), 100 wurden als solide, 49 als subsolide klassifiziert (75). Jedoch erfolgte die Auswertung in dieser Studie nicht verblindet, sondern die Radiologen befundeten die CT-Aufnahmen parallel zu den MRT-Sequenzen und entschieden bezogen auf die in der CT diagnostizierten Lungenrundherde auf die Nachweisbarkeit in der MRT.

Die mannigfaltigen Möglichkeiten der technischen Einstellungen verschiedener Sequenzen in der MRT machen es schwierig, unterschiedliche Studien direkt miteinander zu vergleichen, könnten aber auch bessere Sensitivitäten und Spezifitäten in der Erkennung von Lungenrundherden mittels (PET/)MRT in der Zukunft ermöglichen. Eine Studie von Olthof et al. vergleicht etwa eine neue 3D-UTE-Spiral-VIBE-Sequenz unter freier Atmung mit einer kartesischen VIBE-Sequenz bei angehaltenem Atem sowie dem Referenzstandard CT in der Erkennung von Lungenrundherden. Hierbei schnitt die neue Sequenz besonders bei großen Läsionen besser ab: Läsionen > 10 mm (UTE-Spiral-VIBE/VIBE/CT in Expiration) 93 %, 54 %, 100 %; Läsionen 5-10 mm: 67 %, 25 %, 92 %; Läsionen < 5 mm: 11 %, 11 %, 78 %. Nachteil dieser Sequenz ist eine prolongierte Untersuchungszeit mit etwa 7 Minuten im Gegensatz zur normalen VIBE mit etwa 14 Sekunden pro *Slice* oder auch der CT, die als Referenzstandard noch deutlich sensitiver ist (76).

In einer retrospektiven Analyse von Bruckmann et al. wurde die Detektion von Lungenrundherden mittels einer neuen StarVIBE Sequenz untersucht und eine nicht signifikant bessere Sensitivität gegenüber der kartesischen VIBE festgestellt. Von 65 in der CT detektierten Lungenrundherden mit einer mittleren Größe von  $3,7 \text{ mm} \pm 1,4 \text{ mm}$  wurden in der StarVIBE 31 (47,7 %) und in der VIBE 26 (40 %) erkannt (74). In einer weiteren retrospektiven Studie von Vermersch et al. wurde die StarVIBE Sequenz mit der VIBE Sequenz in der PET/MRT bezüglich des Stagings des Thorax bei Patienten mit unterschiedlichen malignen Tumorerkrankungen verglichen. Hierbei zeigte sich in der StarVIBE eine signifikant höhere Sensitivität von 73 % im Gegensatz zur VIBE (44 %) und eine signifikant höhere Spezifität von 95 % verglichen mit der VIBE (67 %) in der Detektion von Lungenrundherden (77). Diese beiden Studien deuten darauf hin, dass mit der Modifikation vorhandener oder der Entwicklung neuer MRT-Sequenzen in Zukunft bessere Sensitivitäten in der Erkennung von Lungenläsionen erzielt werden können.

In unserer Studie wurde eine größere Anzahl an Lungenrundherden in der PET/MRT insbesondere perihilär nicht detektiert, hier wurden in der VIBE-Sequenz alle und in der HASTE-Sequenz 95 % der Lungenrundherde übersehen. In Bezug auf die Lokalisation wurden im Vergleich in der Studie von Olthof et al. besonders perifissurale und innerhalb des Mittellappens gelegene Rundherde in der VIBE übersehen, während perihilär alle drei vorhandenen Lungenrundherde erkannt wurden, was aber wegen der geringen Anzahl nicht als repräsentativ angesehen werden kann. In zentraler Lokalisation wurden hier vergleichbar mit unseren Ergebnissen 37/60 (62 %) der Lungenrundherde nicht erkannt (76). Ergebnisse weiterer Studien zur Detektion von Lungenrundherden in Hinblick auf die Lokalisation im Lungengewebe sind wegen geringer Anzahl oder stark differierender Verhältnisse nicht ausreichend vergleichbar.

Allerdings weist unsere Studie auch einige Limitationen auf. Nicht bei allen Patientinnen wurde eine *Follow-up*-Untersuchung mittels CT durchgeführt, sodass in diesen Fällen eine MRT als zweiter Referenzstandard diente. Unter der bereits diskutierten Annahme, dass Lungenrundherde mit einer Größe von mindestens 10 mm zuverlässig in der MRT detektiert werden können, gelingt auch mit diesem Referenzstandard der Ausschluss von Metastasen. Auch CT bzw. PET/CT haben ihre Limitationen bei kleinen Lungenrundherden in der Differenzierung zwischen benigne und maligne. Dies zeigt eine Studie von Yilmaz et al., in der zum einen bei 241 Patienten mit solitären Lungenrundherden die Durchmesser, Lage, Regelmäßigkeit der Ränder und das

Vorhandensein von Verkalkungen dieser Rundherde erfasst und mit den jeweiligen mittleren SUVmax-Werten verglichen wurden. Hier zeigten Lungenrundherde mit einem Durchmesser von  $\geq 10$  mm statistisch signifikant höhere SUVmax-Werte (mittlerer SUVmax von 4,26) als Herde mit einem Durchmesser von  $< 10$  mm (mittlerer SUVmax von 1,17). Zum anderen erfolgte bei 91 dieser Patienten eine histopathologische Untersuchung der Lungenrundherde und eine Einteilung in benigne, maligne (primäres Lungenkarzinom) oder metastatisch. Anschließend wurden die Rundherde bezüglich ihrer SUVmax-Werte und Hounsfield Units (HU) mit der PET/CT-Bildgebung verglichen. Bei dieser Untersuchung stellte sich heraus, dass der mittlere SUVmax-Wert der malignen Lungenrundherde mit 7,69 statistisch signifikant höher war als der mittlere SUVmax der benignen (mit 3,49) und der metastatischen (mit 3,19) Lungenrundherde. Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den SUVmax-Werten von benignen und metastatischen Lungenrundherden zeigte sich hingegen nicht. Die durchschnittliche Größe der Lungenrundherde in Bezug auf die pathohistologische Diagnose lag bei 21,5 mm (maligne Läsionen), 17,93 mm (benigne Läsionen) und 11,68 mm (metastatische Läsionen). Ein weiteres interessantes Ergebnis dieser Studie ist, dass nur 13,5 % der Lungenrundherde, die histopathologisch als maligne klassifiziert wurden, einen SUVmax  $< 2,5$  hatten, während sich bei 46,3 % der benignen Lungenrundherde ein Wert von  $> 2,5$  ergab (78). In Hinblick auf unsere Arbeit zeigt diese Studie also, dass bei Lungenrundherden mit einem Durchmesser von  $< 10$  mm, bei kleinen einzelnen metastatischen Läsionen und benignen Rundherden mit hohen SUVmax-Werten die PET/CT in Bezug auf die Diskrimination zwischen benigne und maligne auch unbefriedigend sein kann.

Eine histopathologische Sicherung der Rundherde erfolgte in unserer Studie nicht. Eine abschließende Differenzierung von als maligne gewerteten Rundherden zu einer Vergrößerung aufgrund infektiöser oder inflammatorischer Genese war daher nicht möglich. Des Weiteren kann durch die fehlende Histopathologie auch ein *Stable disease* unter systemischer Therapie in der *Follow-up*-Untersuchung als benigne gewertet worden sein. Außerdem ist es möglich, dass langsam wachsende Läsionen in einer früh erfolgten *Follow-up*-Untersuchung (z.B.  $< 6$  Monate) fälschlicherweise für benigne gehalten wurden. Einschränkungen dieser Art müssen beim Fehlen eines histopathologischen Referenzstandards grundsätzlich im Hinterkopf behalten werden.

Eine weitere Limitation ist die starke Varianz in der zeitlichen Durchführung der *Follow-up*-Untersuchungen. Das optimale Nachsorgeintervall für Patienten mit malignen Erkrankungen ist abhängig von der Aggressivität und der Verdopplungszeit des zugehörigen Tumors und variiert daher stark. Bezogen auf das Lungenkarzinom beispielsweise unterscheiden sich die Empfehlungen der internationalen Leitlinien und reichen von alle drei Monate in den ersten zwei Jahren bis alle sechs Monate in den ersten zwei Jahren (79–81). Bei Patientinnen mit Mammakarzinom gibt es generell keine Empfehlung zur Nachuntersuchung der Lunge. Daher orientierte sich die Planung der Nachuntersuchungen in dieser Studie an den Kriterien der Fleischner-Gesellschaft, wenngleich diese nicht explizit für Patienten mit bekannten malignen Erkrankungen konzipiert worden sind.

Es lassen sich aus unserer Studie die folgenden drei Kernaussagen ableiten:

- i) Insbesondere kleinere Lungenrundherde (<6 mm) wurden durch die [18F]FDG-PET/MRT nicht erkannt.
- ii) Bei der patientenbezogenen Analyse wurde keine Patientin mit Lungenmetastasen übersehen.
- iii) Bei insgesamt guter Bildqualität schneidet die MRT-VIBE Sequenz bei der Erkennung von Lungenrundherden besser ab als die MRT-HASTE Sequenz.

Basierend auf den Daten dieser Studie lässt sich konstatieren, dass die MRT-VIBE Sequenz bei der Verwendung des [18F]FDG-PET/MRT-Ganzkörper-Staging-Algorithmus' eine ausreichende diagnostische Genauigkeit in der Erkennung von Lungenrundherden beim Mammakarzinom besitzt.

Deshalb wäre es denkbar, dass bei allen Brustkrebspatientinnen das initiale Staging mittels [18F]FDG-PET/MRT durchgeführt wird und gegebenenfalls nach der neoadjuvanten systemischen Therapie zusätzlich eine *low-dose*-CT des Thorax erfolgt. Da unsere Studie zeigt, dass keine Lungenrundherde mit direkter klinischer Auswirkung auf die Therapieplanung übersehen werden, halten wir eine zusätzliche CT beim initialen Staging von Patientinnen mit Mammakarzinom für nicht nötig. Natürlich sind weitere umfangreiche klinische Studien erforderlich, um unsere Schlussfolgerungen zu

überprüfen und die klinische Relevanz der Lungenrundherde in Bezug auf das Staging noch besser zu beurteilen.

Hybride Bildgebungsverfahren haben in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht und sich zunehmend als alternative oder ergänzende Bildgebungsmodalitäten in der klinischen Routine etabliert. Es ist zu erwarten, dass durch die kontinuierliche Weiterentwicklung sowohl der PET- als auch der MRT-Technologie und der Entwicklung neuer Tracer auch die PET/MRT in Zukunft einen wichtigen Stellenwert insbesondere als allumfassendes *Stagingtool* einnehmen wird.

Die PET/MRT bietet neben der konventionellen Bildgebung auch Informationen über den Metabolismus mittels PET und die Zellularität von Tumoren mittels funktioneller MRT-Bildgebung. KI-Algorithmen werden zukünftig vermehrt dabei helfen, diese komplexen Daten aus den verschiedenen Modalitäten zu analysieren und Muster oder Anomalien zu identifizieren. Dies könnte die Interpretation von Bildern erleichtern, die quantitative Auswertung verbessern und die klinische Entscheidungsfindung unterstützen, insbesondere mit dem Anspruch einer patientenindividualisierten Therapie.

Zusätzlich zur Validierung ist es wichtig, Strategien zu entwickeln, um diese Technologie in die klinische Praxis zu integrieren und mögliche Herausforderungen zu identifizieren. Der mit der Untersuchung einhergehende hohe Zeitaufwand beispielsweise wird sich in Zukunft durch reduzierte Untersuchungsprotokolle bei gleicher diagnostischer Aussagekraft verringern lassen. Verkürzte Untersuchungszeiten könnten auch die Wirtschaftlichkeit dieser Untersuchung steigern und zu einer besseren Verteilung einer größeren Anzahl von Geräten führen.

## 5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
2. Caspritz S, Christ M, Ernst A, et al. Mundhöhle und Rachen.; 2015.
3. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2018.
4. Sinn HP, Kreipe H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. *Breast Care.* 2013;8:149-154.
5. Fischer U, Baum F. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. Thieme Verlag KG; 2014.
6. Gerber D. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome Optionen der primären Prävention : Veränderbare Lifestyle-Faktoren Prävention Version 2022 : 2022.
7. Fasching P, Rhiem K. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Brustkrebsrisiko und Prävention. 2020.
8. Badve SS, Beitsch PD, Bose S, et al. 8th AJCC breast cancer staging.; 2017.
9. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220:391-401.
10. Parkes A, Clifton K, Al-Awadhi A, et al. Characterization of bone only metastasis patients with respect to tumor subtypes. *npj Breast Cancer.* 2018;4:2.
11. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer.* 1987;55:61-66.
12. Liede A, Jerzak KJ, Hernandez RK, Wade SW, Sun P, Narod SA. The incidence of bone metastasis after early-stage breast cancer in Canada. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;156:587-595.
13. Brockton NT, Gill SJ, Laborge SL, et al. The Breast Cancer to Bone (B2B) Metastases Research Program: A multi-disciplinary investigation of bone metastases from breast cancer. *BMC Cancer.* 2015;15:512.
14. Jung SY, Rosenzweig M, Sereika SM, Linkov F, Brufsky A, Weissfeld JL. Factors associated with mortality after breast cancer metastasis. *Cancer Causes Control.* 2012;23:103-112.
15. Bruckmann NM, Kirchner J, Umutlu L, et al. Prospective comparison of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/MRI, MRI, CT, and bone scintigraphy for the detection of bone metastases in the initial staging of primary breast cancer patients. *Eur Radiol.* 2021;31:8714-8724.
16. Liu T, Cheng T, Xu W, Yan WL, Liu J, Yang HL. A meta-analysis of 18FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with breast cancer. *Skeletal Radiol.* 2011;40:523-31.
17. Wöckel A, Kreienberg R. Interdisziplinäre S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“. *Gynakologe.* 2018;51:510-513.
18. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, et al. ACR BI-RADS-Atlas der Mammadiagnostik Richtlinien zu Befundung, Handlungsempfehlungen und Monitoring. 5th ed. (Walthers D med. EM, ed.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016; 2013.
19. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Griffin J, Daeges M, Humphrey L. Harms of

- breast cancer screening: Systematic review to update the 2009 U.S. Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med.* 2016;164:256-267.
20. Alkadhi H, Leschka S, Stolzmann P, Scheffel H. *Wie funktioniert CT?* Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2011.
  21. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.* 6.Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2009.
  22. Lin, Eugene, Alavi A. *PET and PET/CT: A Clinical Guide.* 3rd Editio. New York: Thieme; 2019.
  23. Moses WW. Fundamental Limits of Spatial Resolution in PET. *Nucl instruments methods Phys Res Sect A, Accel spectrometers, Detect Assoc Equip.* 2011;648 Supple:S236-S240.
  24. Townsend DW. Combined positron emission tomography-computed tomography: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR.* 2008;29:232-235.
  25. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, et al. Non-Small Cell Lung Cancer: Dual-Modality PET/CT in Preoperative Staging. *Radiology.* 2003.
  26. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, et al. Whole-Body Dual-Modality PET/CT and Whole-Body MRI for Tumor Staging in Oncology. *J Am Med Assoc.* 2003;290:3199-206.
  27. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med.* 2003;44:1200-1209.
  28. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med.* 2003;348:2500-2507.
  29. Brix G, Nosske D, Lechel U. Radiation exposure of patients undergoing whole-body FDG-PET/CT examinations: an update pursuant to the new ICRP recommendations. *Nuklearmedizin.* 2014;53:217-220.
  30. Hahn K, Pfluger T. Is PET/CT necessary in paediatric oncology? Against. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33:966-968.
  31. Magometschnigg HF, Baltzer PA, Fueger B, et al. Diagnostic accuracy of (18)F-FDG PET/CT compared with that of contrast-enhanced MRI of the breast at 3 T. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:1656-1665.
  32. Fukui MB, Blodgett TM, Snyderman CH, et al. Combined PET-CT in the head and neck: part 2. Diagnostic uses and pitfalls of oncologic imaging. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc.* 2005;25:913-930.
  33. Gu P, Pan L-L, Wu S-Q, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2009;71:164-174.
  34. Khalil HI, Patterson SA, Panicek DM. Hepatic lesions deemed too small to characterize at CT: prevalence and importance in women with breast cancer. *Radiology.* 2005;235:872-878.
  35. Antoch G, Bockisch A. Combined PET/MRI: A new dimension in whole-body oncology imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009.
  36. Buchbender C, Heusner TA, Lauenstein TC, Bockisch A, Antoch G. Oncologic PET/MRI, part 1: Tumors of the brain, head and neck, chest, abdomen, and pelvis. *J Nucl Med.* 2012;53:928-38.
  37. Buchbender C, Heusner TA, Lauenstein TC, Bockisch A, Antoch G. Oncologic PET/MRI, part 2: Bone tumors, soft-tissue tumors, melanoma, and lymphoma. *J Nucl Med.* 2012;53:1244-52.

38. Quick HH. Integrated PET/MR. *J Magn Reson Imaging*. 2014;39:243-58.
39. Kirchner J. Onkologische Diagnostik mittels hybrider Bildgebung.; 2020.
40. Beuthien-Baumann B. [PET/MRI]. *Radiologe*. 2018;58:211-217.
41. Martinez-Moller A, Souvatzoglou M, Delso G, et al. Tissue classification as a potential approach for attenuation correction in whole-body PET/MRI: Evaluation with PET/CT data. *J Nucl Med*. 2009;50:520-6.
42. Kim JH, Lee JS, Song I-C, Lee DS. Comparison of segmentation-based attenuation correction methods for PET/MRI: evaluation of bone and liver standardized uptake value with oncologic PET/CT data. *J Nucl Med*. 2012;53:1878-1882.
43. Heusch P, Buchbender C, Beiderwellen K, et al. Standardized uptake values for [18F] FDG in normal organ tissues: Comparison of whole-body PET/CT and PET/MRI. *Eur J Radiol*. 2013;82:870-6.
44. Sawicki LM, Grueneisen J, Buchbender C, et al. Evaluation of the Outcome of Lung Nodules Missed on 18F-FDG PET/MRI Compared with 18F-FDG PET/CT in Patients with Known Malignancies. *J Nucl Med*. 2016;57:15-20.
45. Sawicki LM, Grueneisen J, Buchbender C, et al. Comparative Performance of 18F-FDG PET/MRI and 18F-FDG PET/CT in Detection and Characterization of Pulmonary Lesions in 121 Oncologic Patients. *J Nucl Med*. 2016;57:582-586.
46. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:e93S-e120S.
47. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017;284:228-243.
48. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178:1053-1057.
49. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310:2191-2194.
50. Kirchner J, Grueneisen J, Martin O, et al. Local and whole-body staging in patients with primary breast cancer: a comparison of one-step to two-step staging utilizing 18F-FDG-PET/MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:2328-2337.
51. Rausch I, Quick HH, Cal-Gonzalez J, Sattler B, Boellaard R, Beyer T. Technical and instrumental foundations of PET/MRI. *Eur J Radiol*. 2017;94:A3-A13.
52. Blumhagen JO, Ladebeck R, Fenchel M, Scheffler K. MR-based field-of-view extension in MR/PET: B0 homogenization using gradient enhancement (HUGE). *Magn Reson Med*. 2013;70:1047-57.
53. Jannusch K, Bruckmann NM, Geuting CJ, et al. Lung Nodules Missed in Initial Staging of Breast Cancer Patients in PET/MRI-Clinically Relevant? *Cancers (Basel)*. 2022;14.
54. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31:1623-1649.
55. National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment | 1-Guidance | Guidance and guidelines | NICE. NICE Guidance.
56. Jin L, Han B, Siegel E, Cui Y, Giuliano A, Cui X. Breast cancer lung metastasis: Molecular biology and therapeutic implications. *Cancer Biol Ther*. 2018;19:858-868.

57. Jiang B, Liu H, Zhou D. Diagnostic and clinical utility of dynamic contrast-enhanced MR imaging in indeterminate pulmonary nodules: a metaanalysis. *Clin Imaging*. 2016;40:1219-1225.
58. Li B, Li Q, Chen C, Guan Y, Liu S. A systematic review and meta-analysis of the accuracy of diffusion-weighted MRI in the detection of malignant pulmonary nodules and masses. *Acad Radiol*. 2014;21:21-29.
59. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Bernstein SJ, Carlos RC. Solitary pulmonary nodules and masses: a meta-analysis of the diagnostic utility of alternative imaging tests. *Eur Radiol*. 2008;18:1840-1856.
60. Liu H, Chen R, Tong C, Liang XW. MRI versus CT for the detection of pulmonary nodules: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e27270.
61. Kumar S, Rai R, Stemmer A, et al. Feasibility of free breathing Lung MRi for Radiotherapy using non-Cartesian k-space acquisition schemes. *Br J Radiol*. 2017;90:20170037.
62. Sommer G, Koenigkam-Santos M, Biederer J, Puderbach M. Role of MRI for detection and characterization of pulmonary nodules. *Radiologe*. 2014;54:470-7.
63. Sawicki LM, Grueneisen J, Buchbender C, et al. Comparative performance of 18F-FDG PET/MRI and 18F-FDG PET/CT in detection and characterization of pulmonary lesions in 121 oncologic patients. *J Nucl Med*. 2016;57:582-586.
64. Biondetti P, Vangel MG, Lahoud RM, et al. PET/MRI assessment of lung nodules in primary abdominal malignancies: sensitivity and outcome analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:1976-1986.
65. Chandarana H, Heacock L, Rakheja R, et al. Pulmonary nodules in patients with primary malignancy: Comparison of hybrid PET/MR and PET/CT imaging. *Radiology*. 2013;268:874-81.
66. Cistaro A, Lopci E, Gastaldo L, Fania P, Brach Del Prever A, Fagioli F. The role of 18F-FDG PET/CT in the metabolic characterization of lung nodules in pediatric patients with bone sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:1206-1210.
67. Groheux D, Quere G, Blanc E, et al. FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: Literature review. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97:1003-1017.
68. Raad RA, Friedman KP, Heacock L, Ponzo F, Melsaether A, Chandarana H. Outcome of small lung nodules missed on hybrid PET/MRI in patients with primary malignancy. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43:504-511.
69. Biederer J, Beer M, Hirsch W, et al. MRI of the lung (2/3). Why... when ... how? *Insights Imaging*. 2012;3:355-71.
70. Regier M, Kandel S, Kaul MG, et al. Detection of small pulmonary nodules in high-field MR at 3 T: Evaluation of different pulse sequences using porcine lung explants. *Eur Radiol*. 2007;17:1341-1351.
71. Schäfer JF, Vollmar J, Schick F, et al. [Detection of pulmonary nodules with breath-hold magnetic resonance imaging in comparison with computed tomography]. *Rofo*. 2005;177:41-49.
72. Biederer J, Hintze C, Fabel M. MRI of pulmonary nodules: Technique and diagnostic value. *Cancer Imaging*. 2008;8:125-30.
73. Biederer J, Ohno Y, Hatabu H, et al. Screening for lung cancer: Does MRI have a role? *Eur J Radiol*. 2017.
74. Bruckmann NM, Kirchner J, Morawitz J, et al. Free-breathing 3D Stack of Stars GRE (StarVIBE) sequence for detecting pulmonary nodules in (18)F-FDG PET/MRI. *EJNMMI Phys*. 2022;9:11.
75. Sanchez F, Tyrrell PN, Cheung P, et al. Detection of solid and subsolid pulmonary nodules with lung MRI: performance of UTE, T1 gradient-echo, and single-shot T2 fast spin echo. *Cancer imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*.

- 2023;23:17.
76. Olthof S-C, Reinert C, Nikolaou K, et al. Detection of lung lesions in breath-hold VIBE and free-breathing Spiral VIBE MRI compared to CT. *Insights Imaging*. 2021;12:175.
  77. Vermersch M, Emsen B, Monnet A, et al. Chest PET/MRI in Solid Cancers: Comparing the Diagnostic Performance of a Free-Breathing 3D-T1-GRE Stack-of-Stars Volume Interpolated Breath-Hold Examination (StarVIBE) Acquisition With That of a 3D-T1-GRE Volume Interpolated Breath-Hold Examination (VIBE). *J Magn Reson Imaging*. 2022;55:1683-1693.
  78. Yilmaz F, Tastekin G. Sensitivity of (18)F-FDG PET in evaluation of solitary pulmonary nodules. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:45-51.
  79. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, Slatore CG, Unger M, Quadrelli S. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:e437S-e454S.
  80. Saunders M, Sculier JP, Ball D, et al. Consensus: the follow-up of the treated patient. *Lung Cancer*. 2003;42 Suppl 1:S17-9.
  81. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20:497-530.

## 6 Anhang

# Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Julian Kirchner bedanken, der mich in die Radiologie eingeführt, mir dieses spannende Thema anvertraut und mich während der gesamten Zeit exzellent betreut hat.

Zudem möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe, bei Herrn Dr. med. Kai Jannusch, Frau Dr. med. Janna Morawitz und Herrn Dr. med. Nils-Martin Bruckmann, für deren außerordentliche Hilfe und Unterstützung bedanken.

Ferner danke ich der Medical Research School der Heinrich-Heine-Universität für das begleitende Ausbildungsprogramm, das für viele Aspekte der Dissertation hilfreich war.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, meinen Eltern, meinem Bruder und auch meinen Schwiegereltern, die mich in meiner Ausbildung stets unterstützt und motiviert haben und während meines Promotionsstudiums regelmäßig für die Betreuung unserer Tochter zur Verfügung standen und mir dadurch den nötigen Freiraum schufen.

Vor allem aber danke ich meinem Mann Nils-Martin, den ich als Teil der Arbeitsgruppe fortlaufend mit Fragen überhäuft habe, für seine Geduld, Ruhe und Motivation.