

Aus

dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch

Korrelation zwischen Bildgebungsmarkern aus der [18F]-PET/MRT und invasiv
erworbenen Biomarkern bei neu diagnostiziertem Brustkrebs

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Cleo Colette Jäger

2025

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. Julian Kirchner

Zweitgutachter: PD Dr. Lisa Kristina Dannenberg

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Jannusch K, Bittner AK, Bruckmann NM, Morawitz J, Stieglitz C, Dietzel F, Quick HH, Baba HA, Herrmann K, Umutlu L, Antoch G, Kirchner J, Kasimir-Bauer S, Hoffmann O. Correlation between Imaging Markers Derived from PET/MRI and Invasive Acquired Biomarkers in Newly Diagnosed Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 8;15(6):1651. doi: 10.3390/cancers15061651. PMID: 36980537; PMCID: PMC10046153

Zusammenfassung

Das Mamma-Karzinom ist das häufigste Karzinom bei der Frau. Durch genaue Kenntnisse von Tumorbiologie und molekularem Subtyp, ist es möglich eine Individualtherapie durchzuführen und so die Überlebenschancen zu steigern. Aktuell sind die Kenntnisse zur Tumorbiologie und Subtyp nur über invasive Maßnahmen zu erlangen.

Diese Studie evaluiert das diagnostische Potential der Bildgebungsmarker, gewonnen aus der [18F]-2-Fluoro-2-desoxy-D-glucose (FDG) Positronenemissionstomographie / Magnetresonanztomographie (PET/MRT), im Vergleich zu invasiv gewonnen Biomarkern bei neu diagnostiziertem Mamma-Karzinom der Frau.

In einer retrospektiven Studie wurden 169 Frauen mit neu diagnostiziertem Mamma-Karzinom im Frühstadium (Alter: 56±12 Jahre) untersucht. Zum *Staging* erhielten die Patientinnen eine Brust- und Ganzkörper [18F]-FDG-PET/MRT Untersuchung.

Ein an den Tumor angepasstes *Volume of interest* wurde in den morphologischen Datensätzen in den Primärtumor sowie verschiedene Knochenregionen gelegt und in die Datensätze der funktionellen PET und Diffusionsdatensätze kopiert, so dass der SUV (*Standardized Uptake Value*) und ADC (*Apparent Diffusion Coefficient*) gemessen werden konnte. Immunhistochemische Marker, molekularer Subtyp, Tumorgrading und disseminierte Tumorzellen (DTC) wurden aus den ultraschallgesteuerten Mamma-Biopsien und Knochenmarkspunktionen bestimmt. Die nicht invasiv erhobenen Bildgebungsmarker wurden anschließend mit den histologischen Daten statistisch korreliert.

Zwischen den SUV-Werten und den Parametern Hormonrezeptorstatus (Östrogen und Progesteron) besteht eine inverse Korrelation, eine positive Korrelation besteht zwischen der Proliferationsrate Ki67 sowie dem Tumorgrading des Primarius. Keine Korrelation besteht zwischen den SUV-Werten und HER2 Expression sowie molekularem Subtyp des Primarius. Keine Korrelation besteht zwischen den ADC-Werten und den Biomarkern des Primarius. Weder für die SUV-Werte noch für die ADC-Werte besteht eine Korrelation mit dem Vorliegen von DTC.

Die hybride Bildgebung [18F]-FDG-PET/MRT kann somit als prädiktives Instrument für ausgewählte Parameter und immunhistochemische Marker verwendet werden,

ersetzt jedoch nicht die Knochenmarkspunktion zur Untersuchung auf disseminierte Tumorzellen.

Summary

Breast carcinoma is the most common cancer in women. Through precise knowledge of tumor biology and molecular subtype, it is possible to carry out individual therapy and thus increase the chances of survival. Currently, knowledge of tumour biology and subtype can only be obtained through invasive measures.

This study evaluates the diagnostic potential of imaging markers obtained from [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron emission tomography / magnetic resonance topography (PET/MRT) compared to invasively obtained biomarkers in newly diagnosed breast cancer in women.

In a retrospective study, 169 women with newly diagnosed early-stage breast cancer (age: 56 ± 12 years) were examined. For staging, the patients underwent breast and whole-body [18F]-FDG-PET/MRT examinations.

A volume of interest adapted to the tumour was placed in the primary tumor and various bone regions in the morphological data sets and copied into the data sets of the functional PET and diffusion data sets so that the SUV (Standard Uptake Value) and ADC (Apparent Diffusion Coefficient) could be measured.

Immunohistochemical markers, molecular subtype, tumor grading and disseminated tumor cells (DTC) were determined from the ultrasound-guided breast biopsies and bone marrow punctures. The non-invasive imaging markers were then statistically correlated with the histological data.

There is an inverse correlation between the SUV values and the hormone receptor status parameters (oestrogen and progesterone), a positive correlation could be found between the Ki67 proliferation rate and the tumor grading of the primary tumor. There is no correlation between the SUV values and HER2 expression and the molecular subtype of the primary tumor. There is no correlation between the ADC values and the biomarkers of the primary tumor. Neither the SUV values nor the ADC values correlate with the presence of DTC.

Hybrid imaging [18F]-FDG-PET/MRT can therefore be used as a predictive tool for selected parameters and immunohistochemical markers, but does not replace bone marrow aspiration to examine for disseminated tumor cells.

Abkürzungsverzeichnis

A. mammaria int.	Arteria mammaria interna
ADC	<i>apparent diffusion coefficient</i>
APD	Avalanche Photodioden
Ax.	axillär
BET	brusterhaltende Therapie
BM	<i>bone marrow</i> / Knochenmark
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	<i>Breast Cancer Gen</i>
CT	Computertomographie
CTC	<i>circulating tumor cells</i> / zirkulierende Tumorzellen
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DTC	<i>disseminated tumor cells</i> / disseminierte Tumorzellen
DWI	<i>diffusion weighted imaging</i> / diffusionsgewichtete Bildgebung
EPI	echoplanare Bildgebungssequenz
ER	Östrogen Rezeptor
FDG	Fluor Desoxy Glucose
FLASH	Fast-Low-Angle-Shot-T1w-Sequenz
FLT	Fluorothymidin
HASTE	Half-Fourier-Akquisitions-Single-Shot-Turbo-Spin-Echo-Sequenz

HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LK	Lymphknoten
LSO	Lutetium Oxyorthosilicat
M.	Morbus
MRD	minimale Resterkrankung
MRT	Magnetresonanztomografie
NSCLC	Nicht-Kleinzelliges-Bronchialkarzinom
NST	invasives Karzinom ohne speziellen Typ
OSEM	<i>Ordered-Subset Expectation Maximization</i>
pCR	pathologische Komplettremission
PET	Positronenemissionstomographie
PgR	Progesteron Rezeptor
RF	Radiofrequenz
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SUV	<i>Standardized Uptake Value</i>
T2w	T2-gewichtet
TF	Turbo-Faktor
TNBC	<i>triple negativ breast cancer</i>
TNM	Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall, Metastasen
TSE	Turbo-Spin-Echo

UICC	<i>Union for international cancer control</i>
VIBE	<i>Volumetric Interpolated Breath-hold Examination</i>
VOI	<i>Volume of Interest</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Klinische Grundlage</i>	1
1.2	<i>PET/MRT</i>	3
1.2.1	Grundtechniken der PET	3
1.2.2	Ziele der PET/MRT	4
1.2.3	Entwicklung der PET/MRT	4
1.2.4	Diffusionsbildgebung	6
1.3	<i>[18F]-FDG</i>	8
1.4	<i>Mammakarzinom</i>	9
1.4.1	Epidemiologie und Früherkennungsmaßnahmen	9
1.4.2	Pathogenese und Risikofaktoren	10
1.4.3	Klinisches Bild	12
1.4.4	Klassifikation und Tumorbiologie	12
1.4.5	Anatomische Einteilung	15
1.4.6	Staging	18
1.4.7	Disseminierte Tumorzellen	20
1.4.8	Prognose des Mamma-Karzinoms und prädiktive Faktoren	20
1.4.9	Therapieoptionen	22
2	Ziele der Arbeit	26
3	Material und Methoden	27
3.1	<i>Ethikvotum</i>	27
3.2	<i>Patientenkollektiv</i>	27
3.3	<i>PET/MRT Protokoll</i>	28
3.4	<i>Image Analysis, SUV max</i>	32
3.4.1	Standardized Uptake Value (SUV)	32
3.4.2	Bilderauswertung	33
3.4.3	Histopathologischer Befund	35

3.5	<i>Statistik</i>	36
4	Ergebnisse	37
4.1	<i>Patientenpopulation und histopathologische Befunde</i>	37
4.2	<i>Korrelation von SUV und ADC mit den histopathologischen Befunden</i>	38
4.3	<i>Gruppenvergleich von SUV und ADC im Knochenmark zwischen DTC-positiven und DTC-negativen Patienten</i>	41
5	Diskussion	44
6	Schlussfolgerung und Ausblick	49
7	Literatur- und Quellenverzeichnis	51

1 Einleitung

1.1 Klinische Grundlage

Das Mamma-Karzinom ist das häufigste Karzinom bei der Frau. Die Wahrscheinlichkeit am Mamma-Karzinom zu versterben steigt mit zunehmendem Tumorstadium an [1, 2].

Da sich die Therapieoptionen bei einer metastasierten Erkrankung grundlegend von der Therapie einer lokoregionär begrenzten Erkrankung unterscheiden, ist für die Erstellung eines individuellen Therapieschemas die Kenntnis von Ausdehnung des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) und Metastasen (M) erforderlich (TNM-Stadium) [3, 4].

Zur Bestätigung der klinischen oder bildmorphologischen Verdachtsdiagnose erhalten alle Frauen zunächst eine Basisuntersuchung. Diese besteht, neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung, aus Mammografie und Sonografie von Mamma und Axilla. Auffällige Befunde werden dabei ultraschallgesteuert biopsiert. Nach Bestätigung der Diagnose ist für Patientinnen mit Tumoren $\geq pT2$ $> pN0$ ein gezieltes Ganzkörperstaging indiziert [3, 5].

Das Ganzkörperstaging besteht aus der Kombination von einer radiologischen, morphologischen Schnittbildgebung mittels Computertomografie (CT) von Thorax/Abdomen sowie einer nuklearmedizinischen, funktionellen Darstellung von Stoffwechselprozessen durch eine Skelettszintigrafie [3, 5].

Die Idee ist es nun, dass man im Rahmen einer hybriden Bildgebung die morphologische Schnittbildgebung mit einer nuklearmedizinischen Darstellung von Stoffwechselprozessen kombiniert, um Läsionen so sowohl zu detektieren als auch zu lokalisieren. Diese Fusion zwischen morphologischen und funktionellen Datensätzen ist möglich durch die gleichzeitige Darstellung von Positronenemissionstomographie (PET) mittels [18F]-2-Fluoro-2-desoxy-D-glucose (FDG) und einer Magnetresonanztomografie (MRT) [6].

Die Überlegenheit der PET/MRT gegenüber der PET/CT und der CT bezüglich der Detektion von Rezidiven beim Mammakarzinom konnte bereits in mehreren Publikationen [7-9] nachgewiesen werden.

Auch beim initialen *Staging* gewinnt die hybride Bildgebung in führenden Tumorzentren zunehmend an Bedeutung [10-13]. Dies liegt sowohl an den ausgezeichneten Weichteilkontrasten als auch an den gewonnenen multiparametrischen Datensätzen, die eine weitere Tumorklassifizierung ermöglichen [14-16].

Bislang ist die invasive Diagnostik zur Bestimmung histopathologischer und molekularer Merkmale von Mamma-Karzinom-Tumorzellen unumgänglich [3, 17, 18]. Dies gilt sowohl für die Bestimmung von immunhistochemischen Markern, molekularem Subtyp und Tumorgrading als auch für die Diagnostik der frühen mikrometastatischen Tumorausbreitung in Blut und Knochenmark (BM), der sogenannten minimalen Resterkrankung (MRD) [19, 20]. Diese befindet sich im Ruhezustand primär im Knochenmark in Form von disseminierten Tumorzellen (DTC) und sind unabhängige prognostische Marker für das Mamma-Karzinom. Mit dem konventionellen *Staging*-Algorithmus der S3-Leitlinie sind diese nicht nachweisbar [21, 22], sondern nur durch eine zusätzliche Knochenmarksbiopsie mit anschließend histologischer Aufarbeitung.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Bewertung des diagnostischen Potentials der [18F]-FDG-PET/MRT im Vergleich zu invasiv gewonnenen Biomarkern bei neu diagnostiziertem Mamma-Karzinom im Frühstadium.

Dazu haben 169 Patientinnen sowohl den konventionellen *Staging*-Algorithmus nach S3-Leitlinie durchlaufen, als auch eine Ganzkörper-Bildgebung mittels [18F]-FDG-PET/MRT (Scanbereich: Schädel bis zu den proximalen Oberschenkeln).

Neben der Bestimmung von immunhistochemischen Markern, molekularem Subtyp und Tumorgrading mittels ultraschallgesteuerter Mamma-Biopsie wurde bei den 169 Patientinnen zusätzlich eine Knochenmarkspunktion zur Bestimmung von disseminierten Tumorzellen durchgeführt.

In die Studie eingeschlossen wurden nur Patientinnen mit erstdiagnostizierten, therapienaiven und lokal fortgeschrittenen Mammakarzinomen.

1.2 PET/MRT

1.2.1 Grundtechniken der PET

Protonenreiche Atomkerne sind sehr instabil. Unter Umwandlung eines Protons zerfallen sie in ein Neutron (n), ein Positron (e^+) und ein Neutrino (ν). Dadurch wird ein neuer stabiler Zustand erreicht. [6, 23]

Das entstandene Positron wird im umliegenden Gewebe stark abgebremst und vereinigt sich im Anschluss mit einem Elektron. Durch die Vereinigung der beiden Teilchen entsteht ein Positronium. Dies zerfällt im Rahmen eines Beta-Zerfalls [6, 23].

Durch Vereinigung werden beide Teilchen im Rahmen eines Beta-Zerfalls vernichtet. Dabei werden 511 keV-Gammaquanten ausstrahlt. Dieser Vorgang nennt sich Annihilation. Da beide Gammaquanten in einem Winkel von 180° ausstrahlen kann durch ein gleichzeitiges Erfassen durch gegenüberliegende Detektoren der Ort der Annihilation bestimmt werden [23].

In der Praxis werden hierfür Ringdetektoren eingesetzt. Die räumliche Auflösung wird dabei durch die Detektorgröße bestimmt und das axiale Gesichtsfeld durch die Anzahl der Detektoren. Der Detektor wird auch als Bettposition bezeichnet und misst bei modernen Geräten in etwa 20 cm. Um eine Ganzkörperuntersuchung durchzuführen, werden - je nach Patientengröße - circa 15 Bettpositionen benötigt, da die Messungen überlappend akquiriert werden müssen. Für jede Bettposition erfolgt die Messung über 2-3 Minuten [23-25].

Um eine adäquate Auswertung der Ergebnisse durchzuführen, benötigt man zusätzlich einen Schwächungskoeffizienten, der von der Körperstatur abhängig ist. Bei adipösen Patienten wird die Strahlung stärker abgeschwächt als bei schlanken Patienten [6].

Durch einen Transmissionsscan mit rotierenden Stabquellen, meist ^{68}Ga , wird dieser Schwächungskoeffizient bestimmt.

Als Tracer für die PET Messung wird überwiegend das ^{18}F -2-Fluoro-2-desoxy-D-glucose (FDG) verwendet, da es, obwohl sehr unspezifisch, sich auf Grund des erhöhten Glukosemetabolismus in Tumorzellen anreichert und so gut zur Tumordetektion geeignet ist [23]

1.2.2 Ziele der PET/MRT

Die Positronenemissionstomographie (PET) in Kombination mit einer Magnetresonanztomografie (MRT) ist seit 2010 verfügbar und damit das jüngste der hybriden Verfahren. Durch eine simultane Messung ist es möglich, metabolische und morphologische Informationen gleichzeitig zu erhalten und dabei die Strahlenexposition gering zu halten. Über Wichtungen wie die Diffusions-Wichtung erhält man zusätzlich funktionelle Informationen über das untersuchte Gewebe. Besonders vielversprechende Ergebnisse konnte die PET/MRT bereits bei der Lymphomdiagnostik sowie in der Diagnostik des Nicht-Kleinzelligen-Bronchialkarzinoms (NSCLC) zeigen.

1.2.3 Entwicklung der PET/MRT

Die Verschmelzung der beiden Verfahren hat die Wissenschaft technisch vor große Herausforderungen gestellt. [23-25].

Als erstes hybrides Verfahren entwickelten Townsend und Nutt ein Verfahren, bei dem ein PET- und ein CT-Datensatz gleichzeitig akquiriert werden konnten [26].

Dadurch konnte der Nachteil der PET, die geringe Ortsauflösung, überwunden werden. Durch das hybride Verfahren konnten durch die gleichzeitige Verfügbarkeit von CT- und PET-Datensatz die anatomischen Strukturen gut dargestellt werden und gleichzeitig maligne Prozesse gut detektiert werden [6, 23].

Rasch konnte gezeigt werden, dass eine kombinierte PET/CT Untersuchung einer alleinigen oder aufeinanderfolgenden PET-/MRT-/CT-Diagnostik in Bezug auf die Tumorstadienbestimmung überlegen war [27-30].

Schwächen hingegen zeigten sich zum einen bei der Darstellung von Kopf-Hals-Tumoren, bei Läsionen der Brust und gynäkologischen Beckentumoren sowie bei der Detektion kleiner Lebermetastasen. Bei diesen Tumoren war der kontrastmittelgestützte Weichteilkontrast häufig nicht ausreichend [31-34].

Zum anderen ging die Kombination von PET und CT mit einer erhöhten Strahlenexposition einher, sodass bei pädiatrischen Patienten oder rezidivierenden Untersuchungen der Einsatz streng indiziert sein muss [35, 36].

Als Weiterentwicklung des PET/CTs folgte die Entwicklung eines kombinierten PET/MRT-Scanners. Man erhoffte sich die Schwächen der PET/CT Untersuchung so zu

umgehen und einen zusätzlichen Mehrwert an Informationen durch funktionelle Bildgebung zu erhalten [25, 37, 38].

Die technische Umsetzung der Entwicklung stellte die Wissenschaft vor große Herausforderungen, da die bisherigen Detektoren im PET-Scanner durch die Magnetfelder gestört wurden.

Ein Durchbruch bei der Entwicklung der PET/MRT gelang 2006 mit der Entwicklung einer neuen Generation an PET-Detektoren, die auf einer Kombination aus Lutetium Oxyorthosilicat (LSO)-Szintillatoren und Avalanche Photodioden (APD) basieren [39, 40].

Diese neue Generation an Detektoren hatte zum einen den Vorteil durch ein geringes Höhenprofil in ein MRT-System integriert werden zu können. Zum anderen war durch eine größere Detektorbreite eine Untersuchung in weniger Bettpositionen möglich [24].

Eine zusätzliche Herausforderung stellte die Bestimmung des Schwächungskoeffizienten dar [41].

Bei einer PET/CT-Untersuchung kann der Schwächungskoeffizient den CT-Datensatz bestimmt werden und der zusätzliche Transmissionsscan daher entfallen [42, 43].

Da es bei der MRT-Untersuchung keinen linearen Zusammenhang zwischen Protonendichte, Relaxationszeiten und Gewebedichte gibt, kann aus den ermittelten Informationen der Protonendichte und Relaxationszeit kein Rückschluss auf die Gewebedichte gezogen werden.

Stattdessen werden auf Basis einer T1w VIBE Dixon-Sequenz Technik vier verschiedene Gewebeklassen anhand ihrer gemessenen Grauwerte segmentiert und individuellen PET-Schwächungswerten zugeordnet. Bei den vier Gewebeklassen handelt es sich um Luft, Lunge, Fett und Weichteilgewebe [44].

Die Schwächung der Gammastrahlen durch Knochen oder einliegende Fremdmaterialien kann dabei nur unzureichend berücksichtigt werden. Dadurch entstehen Abweichungen zu der CT-basierten Schwächungskorrektur. In Studien konnte allerdings kein klinisch relevanter Einfluss auf die Aussagekraft festgestellt werden [45, 46].

Um die Schwächungskorrektur weiter zu optimieren wird aktuell an weiteren Verfahren zur Berechnungsgrundlage gearbeitet. Als Alternative wird unter anderem an einer atlas-basierten Schwächungskorrektur gearbeitet [24, 47, 48].

In ersten klinisch-onkologischen Studien zu PET/MRT-Untersuchungen konnte eine Gleichwertigkeit für die Beurteilung des Tumorstadiums zwischen PET/CT und PET/MRT gezeigt werden [49-55].

Bei den Schwächen des PET/CTs in Bezug auf die Darstellung von Kopf-Hals-Tumoren, bei Läsionen der Brust und gynäkologischen Beckentumoren sowie bei der Detektion kleiner Lebermetastasen zeigte sich das PET/MRT durch die verbesserte Weichteildarstellung als überlegen [50, 56, 57].

Hingegen konnte das CT seine Überlegenheit in Bezug auf die Detektion von kleinen Lungenrundherden zeigen [54, 55].

Um diese ersten Ergebnisse zu verifizieren sind weitere prospektive Studien notwendig [23].

1.2.4 Diffusionsbildgebung

Durch Relativbewegung von Teilchen entsteht eine gegenseitige Durchdringung von Gasen, Flüssigkeiten und Festkörpern. Dies nennt man Diffusion [58].

Auch im menschlichen Körper finden Diffusionsprozesse statt. Diese bestehen meist aus Wassermolekülen. Durch Zellmembranen, Makromoleküle und Transport der Teilchen in unterschiedlicher Geschwindigkeit und Richtung wird diese Diffusion eingeschränkt. Es besteht also keine freie Diffusion und somit auch eine Abweichung der Normalverteilung [58].

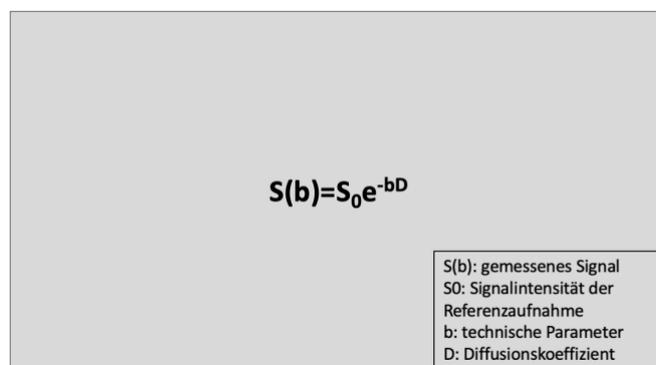
Die unterschiedlichen Diffusionsprozesse macht man sich in der MRT-Bildgebung zu Nutze: Es besteht die Möglichkeit das MRT-Signal besonders anfällig für Diffusionsprozesse zu machen. Diese Sequenzen nennt man diffusionsgewichtete Bildgebung oder *diffusion weighted imaging* (DWI) [58].

Technisch werden zwei starke Magnetfeldgradienten geschaltet. Dazwischen wird ein starker Inversionsimpuls ausgeübt. Durch den ersten Magnetfeldgradienten wird der Spin dephasiert. Im Normalfall kommt es dann durch den zweiten Magnetfeldgradienten zu einer Rephasierung. Durch die brownische Molekularbewegung kann es aber zu einem diffusionsbedingten Ortswechsel der Spins kommen, sodass diese nicht rephasiert werden [58].

Dies lässt sich in einem Signalabfall messen. Abhängig ist das gemessene Signal $S(b)$ sowohl von den technischen Parametern, die für die Erzeugung der Diffusionswichtung genutzt wurden, als auch von dem Diffusionskoeffizienten D des Gewebes [58].

Die technischen Parameter umfassen das gyromagnetische Verhältnis, die Gradientenstärke sowie die Gradientendauer und die Diffusionszeit. Diese fasst man als b -Wert zusammen. Man nimmt an, dass es einen mono-exponentiellen Zusammenhang zwischen Signal und technischen Parametern gibt. Dies macht man sich zu Nutze, um den Diffusionskoeffizienten D zu bestimmen.

Der Zusammenhang kann in der in Abb. 1 dargestellten Formel zusammengefasst werden [58].



$S(b) = S_0 e^{-bD}$

$S(b)$: gemessenes Signal
S_0 : Signalintensität der Referenzaufnahme
b : technische Parameter
D : Diffusionskoeffizient

Abb. 1 Bestimmung des Diffusionskoeffizienten D

Um D zu bestimmen muss man nun mindestens zwei Messungen mit unterschiedlichen b -Werten durchführen. Den dadurch gemessenen Wert bezeichnet man auch als erkennbaren Diffusionskoeffizienten oder *apparent diffusion coefficient* (ADC), da die Diffusion der Wassermoleküle in vivo eingeschränkt ist und von weiteren Werten neben dem b -Wert abhängt.

In der Praxis haben sich b -Werte zwischen 0 und 2000 s/mm^2 etabliert, da so ein ausreichendes Signal-zu-Rausch-Verhältnis, *signal-to-noise-ratio* (SNR) gewährleistet wird. Die optimale Auswahl des b -Werts ist abhängig von drei Faktoren. Als erstes von dem zu untersuchenden Organ, als zweites von der wissenschaftlichen/ klinischen Fragestellung und als drittes von den technischen Möglichkeiten des MRT-Systems.[58]

Diese beschriebene Sequenztechnik ist die Standardsequenztechnik nach Stejskal und Tanner [58].

Zusätzlich zur Diffusion können auch weitere Effekte das Signal der DWI stören. Dies ist vor allem der Blutfluss in stark vaskularisierten Organen, da er schneller ist als die Diffusionsbewegung. Man spricht daher bei Blutgefäßen von einer Pseudodiffusion. Diese Pseudodiffusion hat ebenfalls Einfluss auf das gemessene Signal und muss unter Umständen berücksichtigt werden [58].

Insgesamt ergeben sich so, hier nur grob skizziert, sehr komplexe Abhängigkeiten bei der DWI. Die verschiedenen DWI-Protokolle unterscheiden sich je nach anatomischer Region, klinischer Fragestellung und technischen Voraussetzungen stark voneinander. Bisher steht eine Vereinheitlichung durch Etablierung eines Standards noch aus. Einigkeit besteht lediglich bei der Empfehlung, die DWI fettunterdrückt durchzuführen, da eine homogene Fettunterdrückung einen wichtigen Einfluss auf die Bildqualität hat [58].

Bereits etabliert hat sich die Diffusionsbildgebung im Rahmen der cranialen MRT-Diagnostik zur Abklärung eines ischämischen Schlaganfalls, des Status epilepticus und zur Differenzierung entzündlicher Prozesse. Auch bei der Lymphomdiagnostik sowie zur Abklärung von Tumoren ist die DWI fester Bestandteil [58].

1.3 [18F]-FDG

Das meist verwendete Pharmakon für PET-Untersuchungen ist das [18F]-2-Fluoro-2-desoxy-D-glucose (FDG). Es wird weltweit bei über 95% der Untersuchungen mit onkologischen Fragestellungen eingesetzt [6].

Dies liegt in erster Linie an den physikalischen Eigenschaften. Es handelt sich um mit 18F markierte Glukose mit einer Halbwertszeit von 109 Minuten. Diese wird, genau wie Glukose, durch Glukosetransporterproteine in die Zelle aufgenommen und äquivalent zur Glukose über die Hexokinase zu FDG-6-Phosphat metabolisiert. Anders als Glukose kann das FDG-6-Phosphat nicht weiter durch die Glukose-6-Phosphat-Isomerase verstoffwechselt werden. Es akkumuliert daher in der Zelle [6]. In Abb. 2 wird der Stoffwechselprozess von FDG im Vergleich zu Glukose bildlich dargestellt.

Bei der Verwendung von FDG ist auf Normoglykämie zu achten, da die Aufnahme in die Zelle kompetitiv durch Glukose beeinflusst wird. Bei zu hohen Blutglukosespiegeln kommt es zu einer verminderten FDG-Aufnahme und dadurch zu verfälschten Ergebnissen [6].

FDG reichert sich vermehrt in Zellen an, die einen hohen Glukosestoffwechsel haben.

Da Tumore häufig, im Vergleich zu dem umliegenden Gewebe, einen erhöhten Stoffwechsel mit Glukoseverbrauch haben, wird im Tumor mehr FDG aufgenommen und akkumuliert. Mit dem Nachweis einer lokalen FDG-Akkumulation wird die Tumordiagnose gestellt [6].

Neben tumorösen Gewebe reichert sich das FDG auch in entzündlichem Gewebe an, da auch dort ein erhöhter Glukosestoffwechsel benötigt wird. Zu den physiologischen Geweben mit erhöhter Glukoseaufnahme gehören das Hirn und der Herzmuskel. In den verschiedenen Organsystemen des Körpers reichert sich das Pharmakon unterschiedlich stark an [6].

Bei differentialdiagnostischen Problemen können zur besseren Unterscheidung verschiedene andere radioaktiv markierte Substanzen verwendet werden, die differente Stoffwechsel- oder Bindungseigenschaften sowie eine abweichende Halbwertszeit haben.

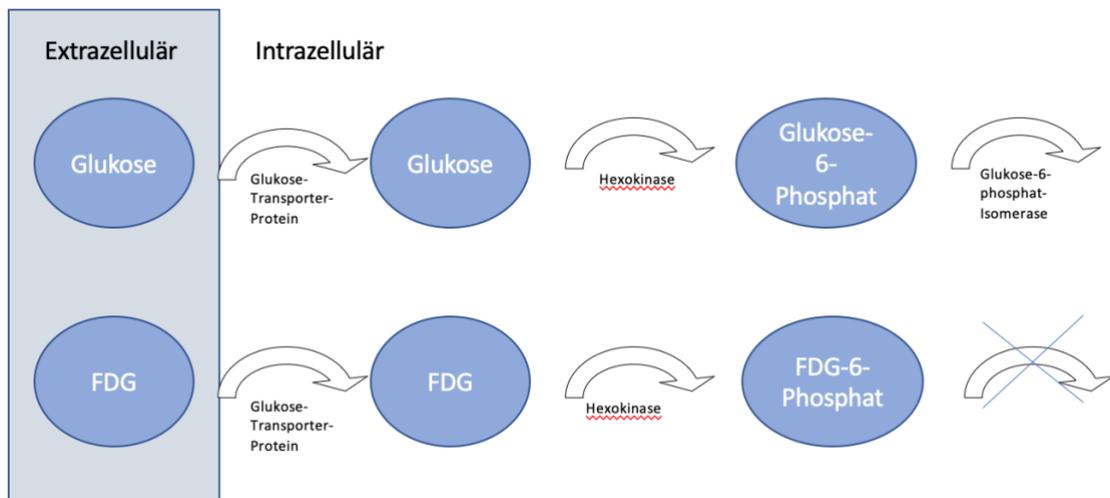


Abb. 2 Metabolismus von [18F]-FDG im Vergleich zu Glukose

1.4 Mammakarzinom

1.4.1 Epidemiologie und Früherkennungsmaßnahmen

Ein Viertel aller Krebserkrankungen bei Frauen ist durch das Mammakarzinom verursacht. Damit ist das Mammakarzinom weltweit die häufigste Krebserkrankung bei

der Frau [1, 2]. Auch wenn Diagnostik und Therapie in den letzten Jahren verbessert wurden, ist es immer noch die häufigste krebsassoziierte Todesursache bei Frauen [59]. Während bei insgesamt steigenden Inzidenzen die Mortalität in den westlichen Ländern zurück geht, steigt sie in Ländern mit geringem Einkommen [59].

Dies liegt in erster Linie an der besseren medizinischen Versorgung sowie Früherkennungsprogrammen [60].

Durch einen langen symptomlosen Verlauf wird der Tumor häufig erst in späten Stadien erkannt, in denen die Therapie weniger effektiv ist. Daher liegt ein Schwerpunkt in der Behandlung des Mammakarzinoms in der Früherkennung [60].

Nach aktueller Leitlinie bestehen die Früherkennungsmaßnahmen fachübergreifend aus klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, histologischer Abklärung und pathomorphologischer Beurteilung. Die entsprechenden Ergebnisse werden zur kontinuierlichen Evaluation der Maßnahmen in speziellen Datenbanken festgehalten.

Bei Frauen ohne weitere Risikofaktoren besteht das strukturierte Früherkennungsprogramm ab dem 30. Lebensjahr aus einer jährlichen Tastuntersuchung der Brust [61]. Ab dem 50. Lebensjahr wird Frauen ohne klinische Auffälligkeiten bis zum 69. Lebensjahr ein zweijährliches Mammographie-Screening empfohlen.

Durchgeführt wird das Screening mittels 2D-Röntgenaufnahmen von der Mamma. Nach Auswertung der Bilder durch zwei verschiedene Ärzte wird dann das Ergebnis übermittelt. Bei auffälligen Befunden sollte innerhalb einer Woche eine weitere Abklärungsdiagnostik stattfinden [5].

Damit möglichst viele Frauen an dem Früherkennungsprogramm teilnehmen, wurde vom gemeinsamen Bundesausschuss über die Früherkennung von Krebserkrankungen ein Konzept entwickelt, das aus Einladung der Frauen, der Information und Aufklärung, einer Anamnese und Erstellung der Mammographieaufnahmen samt Befundung und ggf. weiterer Abklärung besteht [5].

1.4.2 Pathogenese und Risikofaktoren

Für die Entstehung des Mammakarzinoms wird eine Vielzahl von hormonellen, genetischen, persönlichen und umweltassoziierten Risikofaktoren verantwortlich gemacht.

Als größter Risikofaktor für die Entstehung gilt das Alter der Frauen. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken. Das Risiko innerhalb der nächsten zehn Jahre an Brustkrebs zu erkranken liegt bei einer 35-jährigen Frau bei 0,9%, hingegen bei einer 65-jährigen Patientin bereits bei 3,7% im gleichen Zeitraum [2, 62].

Dabei scheint die Zeitdauer des Hormoneinflusses eine entscheidende Rolle zu spielen. So haben Frauen, die mit früher Menarche, später Menopause und Kinderlosigkeit lange hormonell aktiv sind, ein erhöhtes Risiko. Umgekehrt verringern viele Geburten und Stillen das Risiko. Auch weitere Hormoneinflüsse wie der Body-Mass-Index (BMI) oder der Einsatz einer Hormonersatztherapie im Rahmen der Menopause steigert das Risiko [2, 62].

Ein weiteres wichtiges Risiko sind die hereditären Faktoren. Rund 20-25% der Mammakarzinompatientinnen zeigen eine familiäre Belastung. Dabei beruhen etwa die Hälfte der familiären Mammakarzinomerkrankungen auf Veränderungen in den Genen *Breast Cancer 1* (BRCA1) und *Breast Cancer 2* (BRCA2). Diese gelten daher auch als klassische „Brustkrebsgene“ [63].

Eine Übersicht über die wichtigsten Risikofaktoren bietet Tabelle 1 [64].

Nicht modifizierbare Risiken	Modifizierbare Risiken
höheres Lebensalter	kurze oder keine Stillperiode
Hereditäres Risiko	Verminderte körperliche Aktivität
Familiäre Krebsanamnese	Diabetes Mellitus Typ 2
Anzahl der Menstruationszyklen	Hormontherapie
Erhöhte Brustdichte	Alkoholabusus
Persönliche Brustanamnese: Risikoläsionen, Z.n. Mammakarzinom	BMI <18,5 oder > 25, insbesondere erhöhtes Risiko ab BMI >40
Thoraxbestrahlungen, V.a. im Kindes- und Jugendalter	Nikotinabusus

Sozial definierte Risikofaktoren	Schlafmangel (z.B. Nacht-/ Schichtarbeit)
Höheres Alter bei erster Geburt, geringe Geburtenanzahl oder keine Schwangerschaft	

Tabelle 1: Übersicht über die Risikofaktoren für ein Mammakarzinom [64]

1.4.3 Klinisches Bild

In der klinischen Erscheinung des Mammakarzinoms sind, insbesondere in den Anfangsstadien, die lokalen Befunde vordergründig. Dazu zählen vor allem sichtbare Veränderungen der Mamma wie Hautveränderungen oberhalb des Tumors, Verhärtungen und Einziehungen der Haut, Veränderungen von Kontur, Symmetrie oder Mamille oder Rötungen und Überwärmung.

Weitere lokale Symptome sind tastbare Knoten in der Brust oder vergrößerte Lymphknoten in der Axilla oder der Supraklavikularregion.

Das Mammakarzinom ist insgesamt klinisch erst sehr spät auffällig und eher unspezifisch. Allgemeinsymptome finden sich erst in fortgeschrittenen Stadien und sind dann durch eine Ausbreitung des Tumors bedingt. Dazu zählen eine Gewichts- und Leistungsabnahme. Durch Lymphknotenmetastasen kann es zu Lymphödemen des Arms kommen, Skelettmetastasen führen zu Knochenschmerzen. Eine pulmonale Beteiligung kann sich durch Husten und Dyspnoe zeigen. Bei fortgeschrittener Lebermetastasierung kann es zu einer Leberinsuffizienz und Ikterusbildung kommen. Neurologische Symptome zeigen sich bei cerebraler Metastasierung [65].

1.4.4 Klassifikation und Tumorbilogie

1.4.4.1 Histopathologische Einteilung

Das Mammakarzinom wird nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) histologisch anhand der Ursprungsgewebe in zwei Subtypen unterteilt. Zum einen sind dies die invasiven Karzinome ohne speziellen Typ (*Invasive carcinoma of no special type, NST*). Diese betreffen circa 75% aller Karzinome. Histologisch zeigen die Tumore teilweise eine glanduläre Differenzierung. Daher wurden diese Karzinome früher auch als invasiv duktales, also von den Milchgangsepithelien ausgehenden, Karzinome bezeichnet.

Da dies nicht auf alle Tumore dieses Typen zutrifft, wurde die Bezeichnung angepasst.

In der letzten Aktualisierung der WHO wurde die Gruppe der NST-Karzinome sogar noch erweitert und umfasst nun auch seltene histologische Subtypen wie das medulläre oder das onkozytäre Mammakarzinom. Dies liegt unter anderem an der klinisch-prognostischen Überlappung mit Karzinomen mit basalähnlichen molekularen Profilen und an der fehlenden klinischen Evidenz diese Subtypen als eigene Entität zu klassifizieren [66, 67].

Neben den invasiven Karzinomen ohne speziellen Typ gibt es die invasiven Karzinome mit speziellem Typ. Ein Karzinom wird einem speziellen Typ zugeordnet, wenn mehr als 90% des Tumors das jeweils charakteristische Muster zeigt. Eine Ausnahme davon bilden die oben genannten seltenen histologischen Subtypen.

Den größten Anteil der Gruppe der invasiven Karzinome mit speziellem Typ bilden mit 15% die von den Milchdrüsenläppchen ausgehenden lobulären Karzinome [66, 67].

Es gibt innerhalb der invasiven Karzinome mit speziellem Typ auch die gemischt invasiven Karzinome. Diese umfassen invasive Tumore, in denen der spezielle Typ 10-90% ausmacht. Die jeweiligen Entitäten sollten bei der histologischen Beschreibung aufgeführt werden [66, 67].

Neben der Klassifizierung des Zelltyps gehört zur histopathologischen Einteilung auch immer der Differenzierungsgrad (*Grading*). Dieser muss bestimmt werden, da er ein wichtiger prognostischer und therapieentscheidender Faktor ist [3, 68].

Das *Grading* sollte entsprechend dem von Elton und Ellis eingeführtem Nottingham-System durchgeführt werden [3]. Dies beinhaltet das Ausmaß der Kernpolymorphien, den Anteil der tubulären Strukturen sowie die Anzahl der Mitosen [68].

Im Anschluss wird anhand eines Scoresystems der Differenzierungsgrad numerisch angegeben. Dabei unterscheidet man gut differenzierte Tumore mit geringem Malignitätsgrad (G1), mäßig differenzierte und maligne Tumore (G2) und schlecht differenzierte Tumore mit hohem Malignitätsgrad (G3) [3, 68].

1.4.4.2 Molekulare Subtypen

Neben der histologischen Einteilung wird das Mammakarzinom mithilfe des Rezeptorstatus unterteilt. Anhand des Rezeptorstatus werden die Tumore in molekulare

Subtypen eingeteilt. Aus den molekularen Subgruppen ergeben sich dann die verschiedenen Therapieklassen und -empfehlungen.

Dafür wird zum einen der Hormonrezeptor-Status von Östrogen (ER) und Progesteron (PgR) als auch die Expression des *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2, Her2neu-Onkoproteins) bestimmt. Dies sollte idealerweise bereits in der Primärdiagnostik aus der Stanzbiopsie erfolgen. Der Nachweis erfolgt über ein immunhistochemisches Verfahren [3, 69].

Der Hormonrezeptorstatus wird anhand von Farbintensität und positiver Tumorzellkerne in Hormon-negative, gering positive und positive Tumore unterteilt [70, 71]. Ein positiver Hormonrezeptorstatus ist mit einem guten Ansprechen auf eine endokrine Therapie assoziiert [3].

Neben dem Hormonrezeptorstatus wird auch der Status des *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2), einem Onkoprotein bestimmt. Dabei handelt es sich um einen transmembranösen Wachstumsfaktorrezeptor mit Tyrosinkinaseaktivität. Ein positiver HER2 Status ist relevant für die medikamentöse Therapie, da diese beispielsweise mit einer zielgerichteten Antikörpertherapie behandelt werden können [3].

Einen Sonderstatus nehmen Tumore ein, die sowohl über einen negativen Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus als auch einen negativen HER2 Status verfügen. Dies sind die sogenannten *Triple-negativ* Tumore [3].

Zur Einteilung in die molekularen Subtypen findet auch die Bestimmung des Ki67 Verwendung. Bei Ki67 handelt es sich um ein nukleäres Protein, dessen Expression Rückschlüsse auf die Proliferationsrate des Tumors zulässt. Es wird mittels immunhistochemischen Nachweis bestimmt. Dabei korrelieren hohe Expressionsraten mit einer hohen Proliferationsrate, einem negativen Hormonrezeptorstatus, einer HER2 Expression und einer ungünstigen Prognose. Da die Bestimmung einer hohen Ergebnisvariabilität unterliegt und es keine Standardisierungen zur Unterscheidung gibt, werden aus pragmatischen Gründen nur sehr hohe und sehr niedrige Werte verwendet [3, 67, 72].

Eine Übersicht über die molekularen Subtypen bietet Tabelle 2 [73].

Molekularer Subtyp	Definition
Luminal A	<ul style="list-style-type: none"> • ER und PgR positiv • HER2 negativ • Ki67 niedrig
Luminal B HER2 negativ	<ul style="list-style-type: none"> • ER positiv und/ oder • PgR negativ • Ki67 hoch
Triple negativ	<ul style="list-style-type: none"> • ER und PgR negativ • HER2 negativ
HER2 positiv	<ul style="list-style-type: none"> • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • ER und PgR negativ

Tabelle 2: Übersicht über die molekularen Subtypen beim Mammakarzinom

1.4.5 Anatomische Einteilung

Für die Erstellung eines individuellen Therapieschemas ist die Kenntnis von Ausdehnung des Primärtumors (T), des regionären Lymphknotenbefalls (N) und Metastasen (M) erforderlich (TNM-Stadium). Zu den regionären Lymphknoten zählen die ipsilateralen axillären (inklusive der intramammären und interpektoralen „Rotter-Lymphknoten“), infraklavikulären, supraklavikulären Lymphknoten sowie die Lymphknoten an der ipsilateralen Arteria mammaria interna (A. mammaria int.). Alle anderen Lymphknoten werden als Fernmetastasen klassifiziert. Sind die Kenntnisse der TNM-Klassifikation durch eine histopathologische Untersuchung erworben worden, so wird das Präfix „p“ hinzugefügt [3].

In Tabelle 3 wurden die TNM-Stadien zusammengefasst [3].

Anhand der TNM-Stadien wurde von der *Union for international cancer control* (UICC) klinische Stadien entwickelt, die die Therapiemöglichkeiten und die Prognose des Mammakarzinoms berücksichtigen. Hierbei unterscheiden sich die Therapieoptionen von

einer metastasierten Erkrankung grundlegend von denen einer lokoregionär begrenzten Erkrankung (*limited disease* oder *locally advanced disease*) [3, 4].

TNM-Klassifikation	Tumorausdehnung
T-Primärtumor	
Tx	Keine Beurteilung möglich
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	<p>Carzinoma in situ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tis (DCIS): Duktales Carcinoma in situ ▪ Tis (LCIS): Lobuläres Carcinoma in situ ▪ Tis (Paget): M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	<p>Tumorausdehnung $\leq 2\text{cm}$:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1mi: Mikroinvasion $\leq 0,1\text{ cm}$ ▪ T1a: $\leq 0,5\text{ cm}$ ▪ T1b: $> 0,5\text{ cm}$ und $\leq 1\text{ cm}$ ▪ T1c: $> 1\text{ cm}$ und $\leq 2\text{ cm}$
T2	Tumorausdehnung $> 2\text{cm}$ und $\leq 5\text{cm}$
T3	Tumorausdehnung $> 5\text{cm}$
T4	<p>Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ T4a: Infiltration der Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, Ausnahme: Pektoralismuskulatur) ▪ T4b: Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut

	<p>oder Haut-Satelliten-Metastasen der gleichen Brust</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ T4c: Kriterien T4a und T4b ▪ T4d: inflammatorisches Mammakarzinom
N- regionäre Lymphknoten (LK)	
(p)Nx	Keine Beurteilung möglich
(p)N0	Kein Anhalt für Lymphknoten (LK) - Befall
N1	Befall beweglicher ipsilateraler axillärer (ax.) LK der Level I und II
pN1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pN1mi: Mikrometastasen ▪ pN1a: 1-3 ax. LK, mind. 1x >2mm ▪ pN1b: nur mikroskopischer Befall der LK entlang A. mammaria int. ▪ pN1c: pN1a und pN1b
N2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N2a: ax.LK, Level I-II, untereinander oder an andere Strukturen fixiert ▪ N2b: klinisch erkennbarer Befall der LK entlang A. mammaria int.
pN2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pN2a: 4-9 ax. LK, mind. 1x >2mm ▪ pN2b: klinisch erkennbarer Befall der LK entlang A. mammaria int, ohne Befall der ax. LK
N3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N3a: infraklavikuläre LK (Level III) ▪ N3b: Ax. LK und LK entlang der A. mammaria int. ▪ N3c: supraklavikuläre LK (Level III)

pN3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pN3a: ≥ 10 ax. oder infraklavikuläre LK ▪ pN3b <ul style="list-style-type: none"> ○ klinisch erkennbarer Befall der LK entlang A. mammaria int. und Befall von mind. 1 ax. LK oder ○ nur mikroskopischer Befall der LK entlang A. mammaria int und Befall von mind. 3 ax. LK ▪ pN3c: ipsilaterale supraklavikuläre LK
M- Fernmetastasen	
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
(p)M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms

1.4.6 Staging

Nachdem ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde, ist in einigen Fällen eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik, die sogenannte *Staging*-Untersuchung, indiziert.

Eine *Staging*-Untersuchung wird bei allen Patientinnen durchgeführt, die ein Tumorstadium UICC III, IV ($\geq pT2$ und $> pN0$) haben oder bei denen eine Systemtherapie wie Chemotherapie oder eine Antikörpertherapie geplant ist. Bei Patientinnen mit dem Stadium UICC II wird ein *Staging* nur bei erhöhtem Metastasierungsrisiko aufgrund der Tumorbiologie durchgeführt [74].

Zusätzlich sind ergänzende *Staging*-Untersuchungen in Abhängigkeit von der Klinik der Patientinnen indiziert. Die häufigsten Lokalisationen für Fernmetastasen sind Skelett, Leber und Lunge. Dennoch können Fernmetastasen beim Mammakarzinom in fast allen Körperregionen auftreten [3, 75].

Die Basisuntersuchung beim *Staging* ist die Computertomografie von Thorax und Abdomen sowie die Skelettszintigrafie. Ergänzt wird die Computertomografie häufig durch eine Sonografie des Oberbauchs, bedarfsweise mit Kontrastmittel und besonderem Fokus auf Lebermetastasen. Bei einer unklaren Befundkonstellation werden weitere Untersuchungen wie die PET/CT durchgeführt. Für die Untersuchung mit einer PET/CT gibt es allerdings keine generelle Empfehlung [3, 76].

Eine Übersicht über die *Staging*-Untersuchungen und ihren Indikationen bietet Tabelle 4, die Stadieneinteilung der UICC sind in Tabelle 5 zusammengefasst [3].

Untersuchung	Indikation
CT-Thorax/ -Abdomen	Basis-Untersuchung (\geq pT2 >pN0)
Skelettszintigrafie	Basis-Untersuchung (\geq pT2 >pN0)
Sono-Abdomen	Bei V.a. Lebermetastasen, ergänzend zum CT-Abdomen
PET, PET/CT	Bei unklaren Befunden in der Basis-Untersuchung
Craniale MRT	Bei klinischem Verdacht auf Hirnmetastasen

Tabelle 4: Übersicht über die *Staging*-Untersuchungen

UICC-Stadium		TNM-Klassifikation
Stadium 0		Tis, N0, M0
Stadium I	IA	T1, N0, M0
	IB	T0-1, pN1mi, M0

Stadium II	IIA	T0–T1, N1, M0 T2, N0, M0
	IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0
Stadium III	IIIA	T0–T2, N2, M0 T3, N1–N2, M0
	IIIB	T4, N0–N2, M0
	IIIC	Jedes T, N3, M0
Stadium IV		Jedes T, jedes N, M1

Tabelle 5: Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach UICC

1.4.7 Disseminierte Tumorzellen

Neben der klassischen *Staging* Untersuchung, gewinnt die invasive Diagnostik zur Bestimmung von histopathologischen und molekularen Merkmalen von Mamma-Tumorzellen immer größere Bedeutung.

Insbesondere die Diagnostik der frühen mikrometastatischen Tumorausbreitung in Blut und Knochenmark (BM) ist für die Prognose und die individualisierte Mamma-Karzinom-Therapie mittlerweile unumgänglich [19].

Die frühe mikrometastatische Tumorausbreitung in Blut und Knochenmark wird auch als minimale Resterkrankung (MRD) bezeichnet. Diese findet man in einem Ruhezustand vorzugsweise im Knochenmark als disseminierte Tumorzellen (DTC) [22].

Sowohl die DTC als auch zirkulierende Tumorzellen (CTC) sind unabhängige prognostische Marker für das Mammakarzinom. DTC sind mit den Standard-*Staging*-Methoden nicht nachweisbar und erfordern eine Knochenmarkspunktion. [19, 22, 77].

1.4.8 Prognose des Mamma-Karzinoms und prädiktive Faktoren

Wird das Mamma-Karzinom rechtzeitig erkannt und behandelt, bestehen gute Aussichten auf eine Heilung. Ca. 90 Prozent der Frauen sind fünf Jahre nach Diagnosestellung noch

am Leben. Jedoch ist eine langfristige Anschlusstherapie wichtig, da auch nach längerer Zeit Lokalrezidive oder Metastasen auftreten können [78].

Ausschlaggebend für die Heilung ist eine vollständige Elimination des Tumors. Dies gelingt am einfachsten, wenn der Tumor in einem frühen Stadium erkannt wird. Allerdings besteht auch bei einem lokoregional fortgeschrittenen Tumorleiden noch Aussicht auf Heilung. Im fernmetastasierten Stadium ist jedoch im heutigen Stand nur noch ein supportives Vorgehen möglich [79].

Die Prognose des Mamma-Karzinoms wird vor allem von dem Tumorstadium und der Tumorbiologie bestimmt. Die Prognosefaktoren werden bei der Erstdiagnose von dem behandelnden Arzt, in Zusammenarbeit mit der Pathologie, bestimmt [80].

Besonderes Augenmerk wird dabei auf die Analyse der Hormonrezeptorexpression, für die endokrine Therapie, und die Expression von HER2, für die gezielte Antikörperbehandlung, gelegt [81].

Bei Patienten mit sehr guter Prognose kann in Einzelfällen zusätzlich eine Genexpressionsanalyse durchgeführt werden, um so weiterführende individuelle Therapieentscheidungen treffen zu können [80, 81].

Den Prognosefaktoren gegenüber stehen die prädiktiven Faktoren, die eine Aussage über die Wirksamkeit einer Therapie ermöglichen. Diese erlauben eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer histologischen Komplettremission [79].

Eine Übersicht über die wichtigsten prognostischen und prädiktiven Faktoren bietet Tabelle 6 [82].

Junges Alter	+
cT1/ cT2 Tumore oder N0 oder G3	++
Negativer ER- und PR-Status	++
Triple negative Tumore	++
Positiver HER2 Status	++

Frühes klinisches Ansprechen	+
Invasives lobuläres Karzinom	-

Tabelle 6: Wahrscheinlichkeit einer pathologischen Komplettremission mit (sehr) hoher (+)+ und (sehr) niedriger (-)- Wahrscheinlichkeit

1.4.9 Therapieoptionen

1.4.9.1 Therapiealgorithmus

Die Therapie des Mammakarzinoms besteht aus den drei Säulen operativer Therapie, systemischer Therapie und Strahlentherapie. Je nach Tumorstadium wird das Karzinom in die Kategorien lokal begrenzt, lokal fortgeschritten und fern metastasiert eingeteilt. Nach den Kategorien richtet sich dann die Differentialtherapie. Während die ersten beiden Kategorien einen kurativen Therapieansatz haben, ist im fern metastasierten Stadium meist nur noch eine palliative Therapie möglich [83].

Eine Übersicht über die stadiengerechte Differentialtherapie bietet Abb. 3.

Während sich die operative Therapie und die Strahlentherapie primär nach dem Tumorstadium richten, ist die Tumorbiologie ausschlaggebend für die Auswahl der systemischen Therapie. Somit hat die Biopsie im aktuellen *Staging*-Algorithmus einen wichtigen Stellenwert. Insbesondere bei heterogenen Tumoren können allerdings über die Biopsie nicht immer alle Informationen erfasst werden. Daher gewinnt die Bildgebung immer mehr an Bedeutung [84].

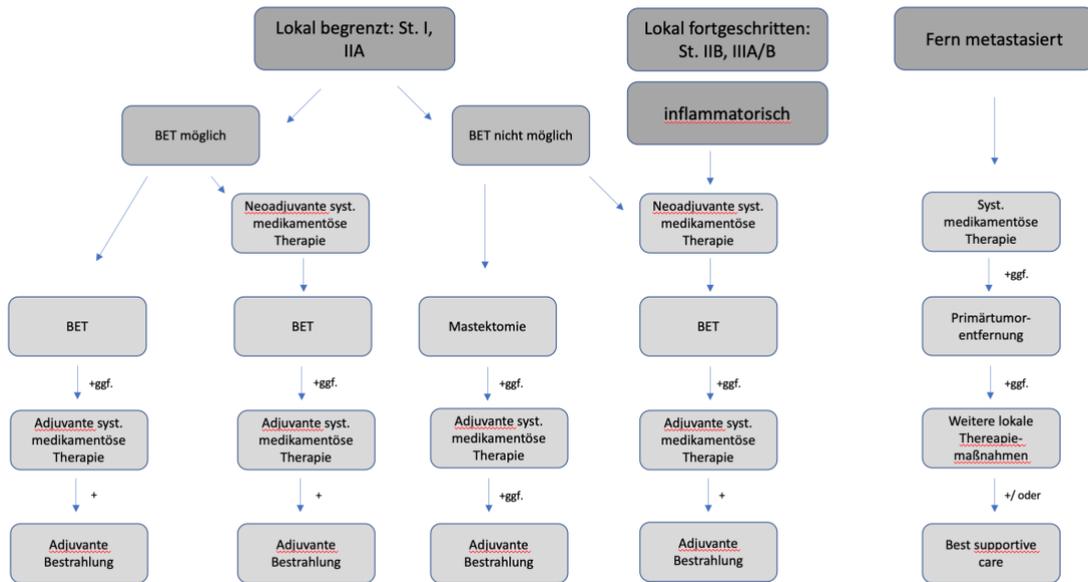


Abb. 3 Therapiealgorithmus beim Mamma-Karzinom

1.4.9.2 Systemische Therapie

Die systemische Therapie besteht aus Chemotherapie, Antikörpertherapie und endokriner Therapie. Die Auswahl und Kombination der systemischen Verfahren ist abhängig von der Tumorbiologie. Eine Übersicht hierrüber bietet Abb. 4.

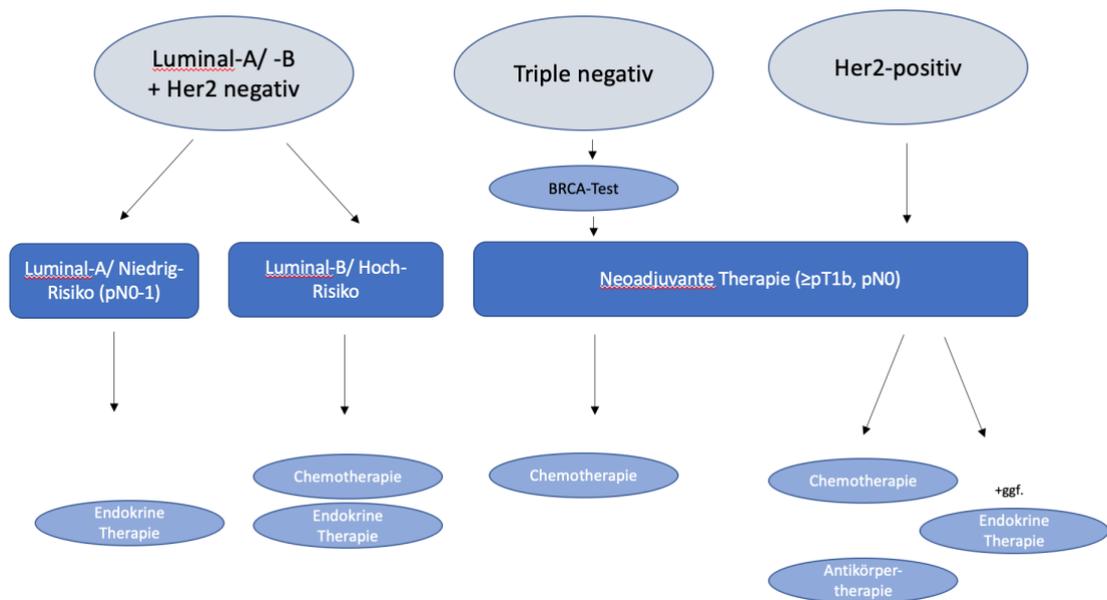


Abb. 4: Übersicht systemische Therapie Mammakarzinom

1.4.9.2.1 Neoadjuvante systemische Therapie

Um eine bessere Operabilität zu ermöglichen und um die Rezidivrate zu senken, wird eine systemische Therapie bei allen lokal fortgeschrittenen oder primär inoperablen Karzinomen und bei den inflammatorischen Mammakarzinomen bereits vor einer Operation durchgeführt (Neoadjuvanz). Ziel ist es, eine pathologische Komplettremission (pCR) zu erhalten, da diese mit einem besseren Überleben assoziiert ist. Durch die neoadjuvante systemische Therapie erhöht sich die Rate der Karzinome, die brusterhaltend operiert oder R0 reseziert werden können und reduziert die Rate an Axilladissektionen. Zusätzlich wird bereits das Ansprechen des Tumors auf die Systemtherapie getestet und die Therapie kann tumorspezifisch individualisiert werden [82].

Das Ansprechen auf die neoadjuvante systemische Therapie ist sowohl von der Tumorbiologie als auch von patientenspezifischen Faktoren abhängig. Eine Übersicht über die Faktoren mit hoher Evidenzklasse bietet Tabelle 6 [82].

Die Überprüfung des Ansprechens findet durch Kontrolluntersuchungen wie zum Beispiel Mammografie, Mammasonografie, Palpation und Mamma-MRT statt. Je nach Verlauf wird das Therapieschema beibehalten, eine Anpassung des Therapieschemas durchgeführt oder die neoadjuvante systemische Therapie zugunsten einer zügigen Operation abgebrochen [82].

1.4.9.2.2 Adjuvante systemische Therapie

Im Anschluss an eine Operation wird nach Risiko-Nutzen-Abwägung ebenfalls eine systemische Therapie durchgeführt (Adjuvanz). In die Risiko-Nutzen-Abwägung fließt das Tumorstadium, das *Grading*, das Alter der Patientin und der Menopausenstatus mit ein. Bei Patienten mit sehr guter Prognose kann, da der zusätzliche Nutzen nicht belegt ist, auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden. In Einzelfällen kann, zur besseren Abschätzung der Prognose, eine Genexpressionsanalyse durchgeführt werden um so zu einer Therapieentscheidung zu kommen [80, 81].

Eine endokrine Therapie sollte dabei nicht zeitgleich mit der Chemotherapie stattfinden. Nach Abschluss der Chemotherapie kann die endokrine Therapie simultan mit der Bestrahlung durchgeführt werden. Im Rahmen einer palliativen Therapie kann die systemische Therapie das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall verlängern, sowie die Lebensqualität durch Symptomkontrolle verbessern [3, 83, 85, 86].

2 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, das Verständnis für Mamma-Karzinom-Gewebe auf molekularer Ebene zu vertiefen und heraus zu finden, ob man invasive Maßnahmen, wie Punktion der Mamma und des Knochenmarks, zumindest teilweise durch die Verwendung spezieller bildmorphologischer Kriterien der PET/MRT ersetzen kann.

Aktuell ist die individuelle Charakterisierung der Tumorbiologie des Mamma-Karzinoms, und somit auch die Behandlung, ein Zusammenspiel von invasiver und bildgebender Diagnostik. Um zukünftig durch ein besseres Verständnis des Gewebes notwendige invasive Diagnostik (teilweise) zu ersetzen, soll diese Studie mögliche Korrelationen zwischen bildgebenden Markern aus PET/MRT und den, durch eine Biopsie der Mamma und eine Knochenmarkspunktion, invasiv gewonnenen Markern zur Tumorbiologie bei neu diagnostiziertem Mamma-Karzinom im Frühstadium analysieren.

In vorangegangenen Studien dieser Arbeitsgruppe wurde bereits ein Zusammenhang zwischen dem Glukosestoffwechsel, gemessen durch den SUV im PET, und dem Tumorgrading sowie der Aggressivität des Tumors nachgewiesen. Des Weiteren konnten durch die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) von MRT-Datensätzen, Rückschlüsse auf die Zellart des Tumors gezogen und so zwischen Benignität und Malignität unterschieden werden.

3 Material und Methoden

3.1 Ethikvotum

Durch die Ethik-Kommissionen der Universitäten Duisburg Essen (Studiennummer 17-7396-BO) und Düsseldorf (Studiennummer 6040R) lag ein positives Ethikvotum zu Beginn der prospektiven Studie vor. Die Erlaubnis wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki erteilt [87].

3.2 Patientenkollektiv

Zwischen März 2018 und Dezember 2021 wurde die Datenerhebung für diese Studie durchgeführt.

In dieser Studie wurden Frauen untersucht, die ein neu diagnostiziertes, therapienaives Mammakarzinom im Frühstadium hatten. Für eine Teilnahme an der Studie musste eine Mamma-Biopsie sowie eine Knochenmarkspunktion durchgeführt werden. Weitere Einschlusskriterien waren: Tumore mit einem cT2-Tumorstadium oder größer, ein Triple-negativer Tumor (*Triple negative breast cancer*, TNBC) jeder Größe oder Tumore, die auf Grund ihrer klinisch-pathologischen Parameter entweder mit hohem Risiko oder mit einem intermediären Risiko bewertet wurden, ohne durchgeführte Genexpressionsanalyse. Tumore mit hohem Risiko mussten mindestens eins der folgenden Merkmale aufweisen: ein Tumorstadium größer cT1c, eine Proliferationsrate Ki67 > 14%, ein G3-Status oder eine Überexpression von HER2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor).

Ausschlusskriterien waren weitere maligne Erkrankungen innerhalb der letzten fünf Jahre, Schwangerschaft oder Stillen und Kontraindikationen für MRT oder MRT-Kontrastmittel.

Alle Patientinnen wurden vorab ausführlich aufgeklärt und haben ihr schriftliches Einverständnis erteilt. Im Anschluss erhielten die Patientinnen eine spezielle Mamma-[18F]-FDG-PET/MRT-Untersuchung zum initialen *Staging*.

3.3 PET/MRT Protokoll

Die [18F]-FDG -PET/MRT-Untersuchungen wurden an einem 3-Tesla-PET/MRT-System (Biograph mMR, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Eine Übersicht über die Patientenpositionierung und die Abschwächungskorrektur ist in Abb. dargestellt [11, 88].

Eine Übersicht über das Protokoll ist Abb. zu entnehmen [11, 88].

Dabei betrug die durchschnittliche Wartezeit nach der Injektion einer körperrgewichtsadaptierten Dosis von [18F]-FDG (4 MBq/kg Körpergewicht) 69 ± 15 min. Um einen Blutzuckerspiegel unter 150mg/ml zu gewährleisten, mussten die Patientinnen sechs Stunden vor der Injektion nüchtern bleiben und der Blutzucker wurde unmittelbar vor der Injektion gemessen.

Zunächst wurde eine spezielle [18F]-FDG-PET/MRT-Untersuchung der Mamma durchgeführt. Dies erfolgte in Bauchlage und unter Verwendung einer 16-Kanal-Radiofrequenz (RF)-Brustspule (Rapid Biomedical, Rimpf, Deutschland). Diese wurde speziell für den Einsatz in der integrierten Ganzkörper-PET/MR-Bildgebung entwickelt und konzipiert [89]. Bei der Untersuchung wurden PET- und MRT-Daten beider Mammæ gleichzeitig mit einer Aufnahmezeit von 20 Minuten pro Bettposition erfasst.

Die anschließende PET-Bildrekonstruktion erfolgte mittels eines iterativen Algorithmus. Dabei wurden drei Iterationen und 21 Subsets und ein Gauß-Filter mit einer Halbwertsbreite von 4 mm und einer Bildmatrix von 256×256 verwendet.

Die ermittelten PET-Daten der Patientengewebe wurden dann automatisch, unter zu Hilfenahme einer implementierten Vier-Kompartimente-Modell-Abschwächungskarte (μ -Map, bestehend aus Hintergrundluft, Lunge, Fett und Muskel), korrigiert. Diese wurde aus reinen Fett- und reinen Wasser-Datensätzen berechnet, die aus Dixon-basierten Sequenzen stammten. Die Abschwächungskorrektur für die 16-Kanal-HF-Brustspule wurde automatisch vom PET/MRT-System vorgenommen. Dafür wurde eine 3D-Vorlage der RF-Brustspule auf Grundlage von CT-Daten in den PET-Datenrekonstruktionsprozess eingefügt.

Folgende Sequenzen umfasste das spezielle Brust-MRT-Protokoll [88]:

- 1) Eine transversale T2-gewichtete (T2w) TSE (Turbo-Spin-Echo), fettgesättigte Sequenz mit einer Schichtdicke von 7 mm (TE 97 ms; TR 2840 ms; FOV 400 mm; Phasen-FOV 75%; Akquisitionsmatrix 256×192 , Auflösung in der Ebene $1,6 \times 1,6$ mm)
- 2) Eine transversale, diffusionsgewichtete, echoplanare Bildgebungssequenz (EPI) mit einer Schichtdicke von 5,0 mm (TR 8000 ms; TE 81 ms; b-Werte: 0, 400 und 800 s/mm², Matrixgröße 192×156 ; FOV 420 mm, Phasen FOV, 81,3%; GRAPPA, Beschleunigungsfaktor 2; Auflösung in der Ebene $2,2 \times 2,2$ mm)
- 3) Sechs Wiederholungen einer transversalen, 3-dimensionalen, Fast-Low-Angle-Shot-T1w-Sequenz (FLASH) mit einer Schichtdicke von 7 mm (TE 3,62 ms; TR 185 ms; FOV 400 mm; Phasen-FOV 75 %; Aufnahmematrix 320×240 , Auflösung in der Ebene $1,3 \times 1,3$ mm) für die dynamische, kontrastverstärkte Bildgebung. Eine Dosis von 0,2 mmol/kg Körpergewicht Gadoterat Meglumin (Guerbet, Dotarem) wurde intravenös nach der ersten FLASH-Sequenz mit einem Fluss von 2 ml/s unter Verwendung eines automatischen Injektors (Spectris Solaris, MR-Injektionssystem; Medrad, Pittsburg, PA) injiziert. Anschließend wurde eine automatische Bildsubtraktion durchgeführt.

Im Anschluss an die spezielle Brust-[¹⁸F]-FDG -PET/MRT-Untersuchung in Bauchlage, wurden die Patientinnen für eine zweite Ganzkörper-[¹⁸F]-FDG-PET/MRT-Untersuchung in Rückenlage gelagert. Die Datenerfassung wurde in vier bis fünf Bettpositionen mit einer jeweiligen Untersuchungszeit von drei Minuten pro Bettposition durchgeführt. Für den Empfang der MR-Signale wurden die folgenden, zum PET/MR-System gehörenden RF-Spulen des Herstellers verwendet: 16-Kanal-Kopf-Hals-RF-Spule, 24-Kanal-Wirbelsäulen-RF-Spule und drei bis vier flexible Körper-RF-Spulen mit jeweils 6 Kanälen für die Ganzkörperabdeckung (Kopf bis Mitte Oberschenkel). Sowohl die Kopf-/ Hals- als auch die Wirbelsäulen-Array-RF-Spule sind bei dem automatischen Abschwächungskorrekturverfahren des PET/MRT-Systems berücksichtigt [89]. Die flexiblen Körper-Array-RF-Spulen sind so PET-transparent wie möglich gestaltet und werden bei der Abschwächungskorrektur nicht berücksichtigt [47, 90].

Die Rekonstruktion der PET-Bilder wurde mittels iterativen OSEM-Algorithmus (*Ordered-Subset Expectation Maximization*) durchgeführt. Dazu wurden drei Iterationen und 21 Subsets sowie ein Gauß-Filter mit einer Halbwertsbreite von 4 mm (FWHM) und einer 344×344 -Bildmatrix verwendet.

Um das Vier-Kompartimente-Modell (bestehend aus Hintergrundluft, Lunge, Fett und Muskel) zu erstellen, wurde eine koronare 3D-Dixon-VIBE-Sequenz mit zwei Punkten (Fett, Wasser) aufgenommen. Mithilfe des Vier-Kompartimente-Modells, konnte dann die Dämpfungskorrektur für die PET-Daten automatisch berechnet werden.

Die spezielle Ganzkörper-[18F]-FDG-PET/MRT-Untersuchung umfasste die folgenden Sequenzen:

1) Eine transversale T2-w-Half-Fourier-Akquisitions-Single-Shot-Turbo-Spin-Echo-Sequenz (HASTE) in Atemstillstandtechnik mit einer Schichtdicke von 7 mm (TE 97 ms; TR 1500 ms; Turbo-Faktor (TF) 194; FOV 400 mm; Phasen-FOV 75 %; Akquisitionsmatrix 320×240 mm; Auflösung in der Ebene $1,3 \times 1,3$ mm; TA 0:47 min / Bettposition)

2) Eine transversale, diffusionsgewichtete (DWI), echoplanare Bildgebungssequenz (EPI) bei freier Atmung mit einer Schichtdicke von 5,0 mm (TR 7400 ms; TE 72 ms; b-Werte: 0, 500 und 1000 s/mm², Matrixgröße 160×90 ; FOV 400 mm \times 315 mm, Phasen FOV, 75%; GRAPPA, Beschleunigungsfaktor 2; Auflösung in der Ebene $2,6 \times 2,6$ mm; TA 2:06 min / Bettposition)

3) Eine fettgesättigte, transversale, 3-dimensionale, volumetrische, interpolierte Untersuchung in Atemanhaltetechnik (*Volumetric Interpolated Breath-hold Examination*, VIBE) mit einer Schichtdicke von 3 mm (TE, 1,53 ms; TR, 3,64 ms; Flip-Winkel 9°; FOV 400 \times 280 mm; Phasen-FOV 75 %; Aufnahmematrix 512×384 , Auflösung in der Ebene $0,7 \times 0,7$ mm; TA 0:19 min / Bettposition)

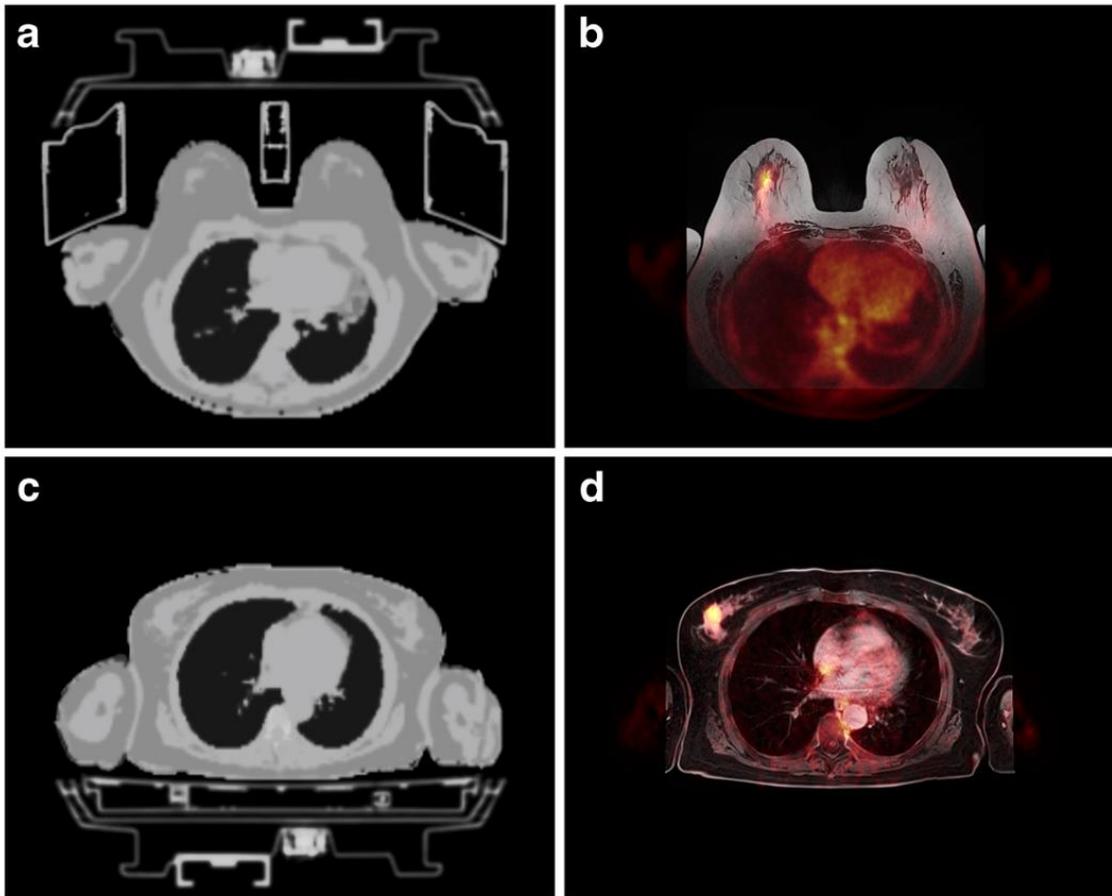


Abb. 5: Abschwächungskorrektur und Patientenpositionierung. Mamma-Bildgebung in Bauchlage mit einer RF-Brustspule (A, B). Ganzkörper-Bildgebung in Rückenlage mit Wirbelsäulen-Array-RF-Spule (C, D). Zur Veranschaulichung sind die kombinierten μ -maps für die Abschwächungskorrektur abgebildet (A,C). MR-basierte Dixon-Sequenzdaten liefern die μ -maps für das Patientengewebe (A,C), während CT-basierte μ -maps für die Abschwächungskorrektur der Hardware-Komponenten wie der Brust-RF-Spule und den Patiententisch (A) oder die Wirbelsäulen-HF-Spule und den Patiententisch (C) verwendet wurden. Die zusammengeführten PET/MR-Bilder B und D zeigen eine kongruente Läsion in der rechten Brust in Bauchlage (B) und in Rückenlage (D). Zu Demonstrationszwecken sind die MRT-Aufnahmen der Brust in Bauchlage (B) auf dem Kopf stehend dargestellt. [11, 88].

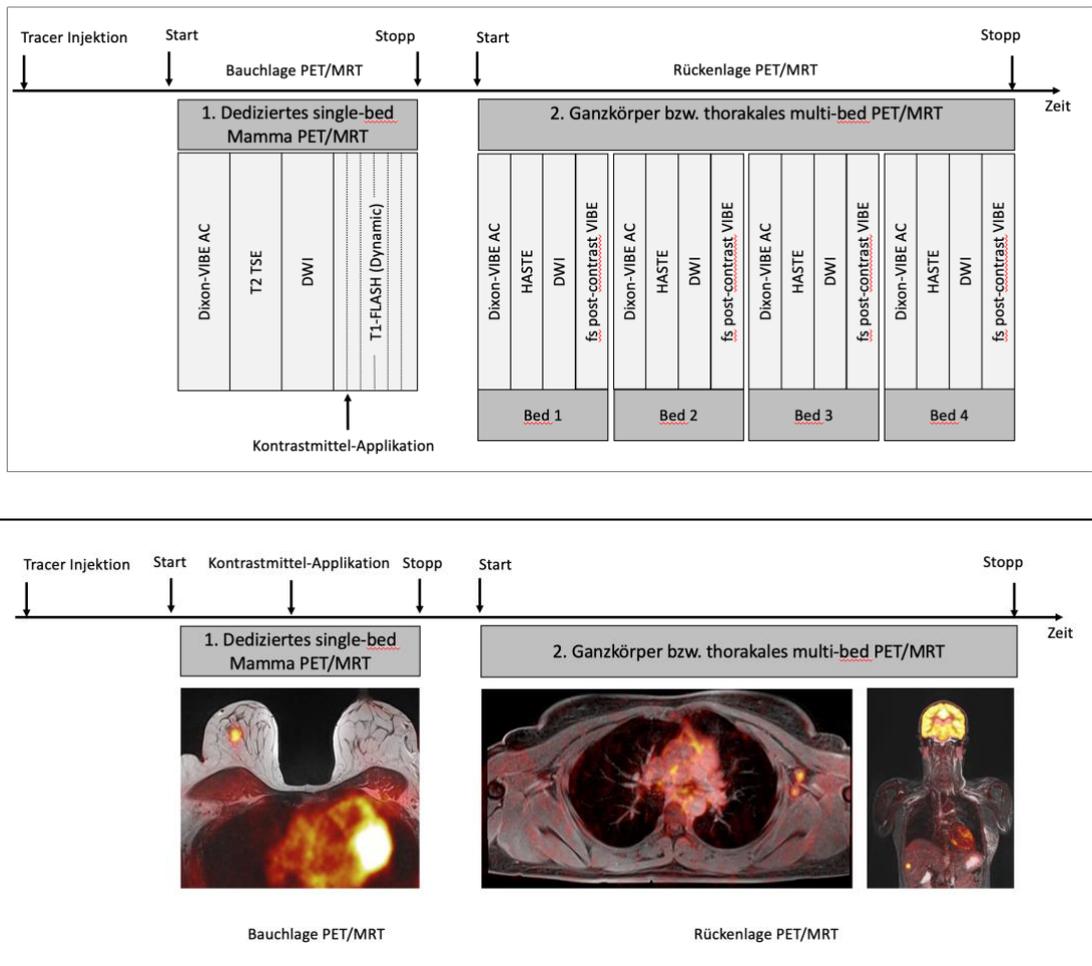


Abb. 6: Graphische und bildliche Darstellung des MRT-Protokolls [11].

3.4 Image Analysis, SUV max

3.4.1 Standardized Uptake Value (SUV)

Der *Standardized Uptake Value* (SUV) ist ein Vergleichswert, mit dem man bei PET-Aufnahmen Regionen mit gesteigertem *Uptake* quantifizieren kann. Dabei wird versucht die Läsionsaktivität zu normieren, um eine zeit- und gewichtsunabhängige Aktivitätsverteilung zu erhalten [91].

Die Verwendung der SUV-Werte ist in der onkologischen PET/CT-Bildgebung klinische Praxis und dient insbesondere der Beurteilung des Ansprechens auf eine Krebstherapie [91, 92].

Heusch et. Al konnte in einer Studie zeigen, dass sich dies auf die PET/MRT-Bildgebung übertragen lässt. Die Arbeitsgruppe wies eine Korrelation zwischen der SUV_{max} und der

SUV_{mean} aus der [18F]-FDG-PET/CT-Untersuchung und der darauf folgenden [18]FDG-PET/MRT- Untersuchung nach. Auch konnte eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem SUV_{max} , dem SUV_{mean} und dem ADC_{mean} gezeigt werden [46, 91-93].

3.4.2 Bilderauswertung

Die Auswertung der Bilder erfolgte unter zu Hilfenahme der OsiriX-Workstation (Version 9.0.2; Pixmeo SARL, Bernex, Switzerland).

Mittels der OsiriX-Workstation, konnten SUV_{max} und SUV_{mean} aus der PET und der ADC_{mean} aus der DWI jedes PET/MRT-Datensatzes automatisch berechnet werden. Bei teilweise eingeschlossenen Pixeln verwendete die Software die Subpixel-Interpolation.

3.4.2.1 Brustläsionen

Zunächst wurde die maligne Brustläsion in der T1-gewichteten Post-Kontrastmittelsequenz analysiert und in der ADC-Karte ein Ziel-Volumen (*Volume of Interest*, VOI) festgelegt. Dieses erfasste die Läsion adäquat und war an die Tumorgöße angepasst. Im Anschluss wurde das VOI auf die PET-Bilder kopiert, sodass man in den verschiedenen Bilderreihen die gleiche Ebene analysieren konnte. Um Pixelverluste zu vermeiden, wurde dann das VOI manuell korrigiert (Abb.) [88].

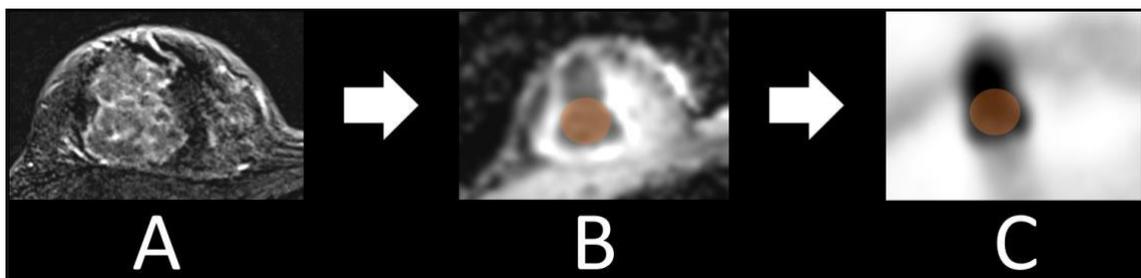


Abb. 7: Messverfahren mit Erkennung der Läsion in der T1-gewichteten Post-Kontrastmittelsequenz (A), Festlegung eines der Tumorgöße angepassten „Volume of Interest“ (VOI, orange) in der ADC-Karte (B) und anschließendes Kopieren des VOI in die entsprechende Schicht des PET-Bildes (C) [88]

3.4.2.2 Knochenmark

Analog zu der Analyse der Brustläsionen wurde auch bei der Analyse des Knochenmarks vorgegangen.

In der transversalen T1-gewichteten Post-Kontrastmittelsequenz wurde der zu untersuchende Bereich definiert. Im Anschluss wurde ein, an die Knochengröße angepasstes, VOI (durchschnittlich 1,0 cm) in der ADC-Sequenz zentral in den jeweiligen Knochen platziert. Dieses VOI wurde auf die PET-Bilder kopiert, um die identische Ebene zu untersuchen. Es wurden im Anschluss die Bilder manuell bearbeitet, um Pixelverluste zu verhindern.

Die Untersuchung wurde in folgenden Knochen durchgeführt: rechter Femur, Os sacrum, rechtes Os ilium, Lendenwirbelkörper 5 (L5), Brustwirbelkörper 7 (T7) und Sternum (Abb.) [88].

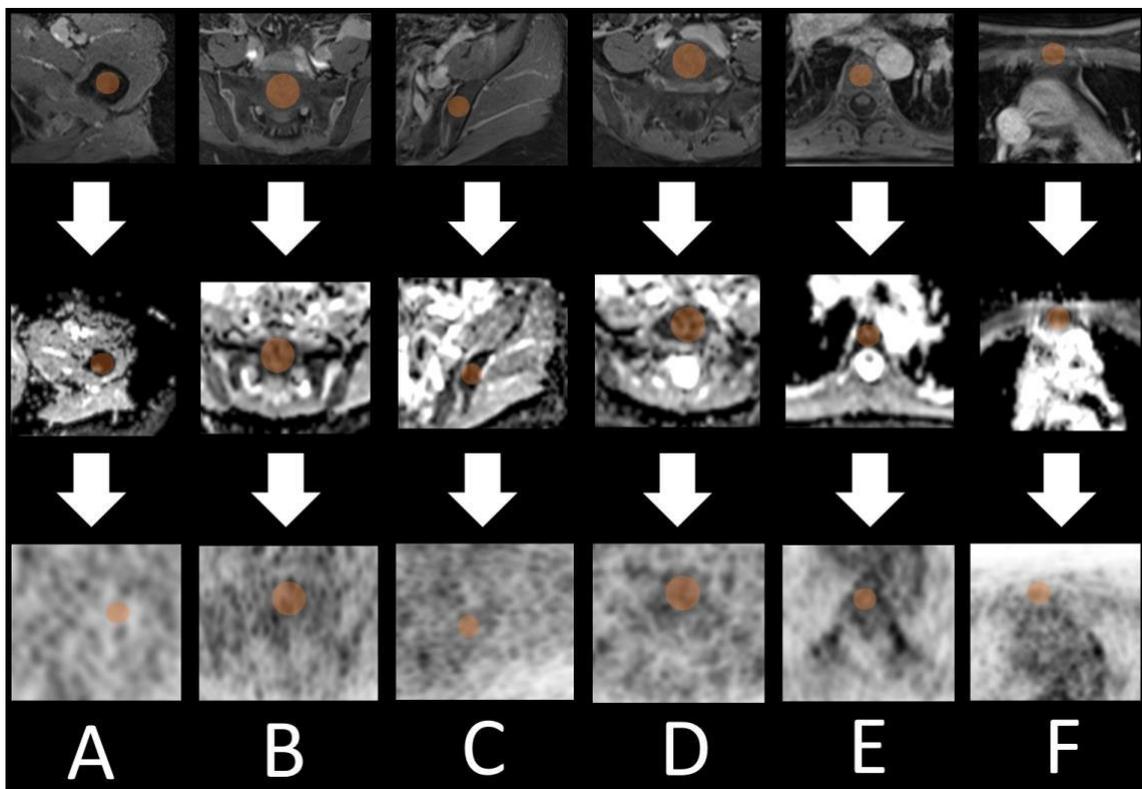


Abb. 8: Messverfahren mit Erfassung definierter Knochenregionen (A: rechter Femur, B: Os sacrum, C: Os ilium, D: L 5, E: T 7, F: Sternum) in der T1-gewichteten Post-Kontrastmittelsequenz (obere Reihe), Platzierung eines an die Knochengröße angepassten *Volume of Interest* (VOI, orange) zentral in jeder Knochenposition in der ADC-Karte (mittlere Reihe) und anschließendes Kopieren des VOI in die entsprechende Schicht des PET-Bildes (untere Reihe) [88].

3.4.3 Histopathologischer Befund

Jede Patientin erhielt gemäß der Leitlinie eine ultraschallgesteuerte Tumorpunktion. Dadurch konnte das Tumorgrading (G1-3), der Tumortyp und die Tumorbiologie mit dem Hormonrezeptorstatus, der HER2 Status und der Ki67 Proliferationsmarker bestimmt werden.

Gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) wurden die Patientinnen in die unterschiedlichen Subgruppen eingeteilt: Luminal A like, Luminal B like mit HER2 negativ, TNBC und HER2 positiv [88, 94, 95].

3.4.3.1 Gewinnung und Analyse von disseminierten Tumorzellen

Vor Beginn einer Therapie wurde bei den Patientinnen 10 bis 20ml Knochenmark (BM) aus dem vorderen Beckenkamm entnommen. Nach den Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Senologie für den standardisierten Tumorzellnachweis erfolgte die Extrahierung und der Nachweis der disseminierten Tumorzellen [96]:

Nach Gewinnung des Knochenmarks wurde es mit Heparin (5000U/ml BM) versetzt und anschließend innerhalb von 24 Stunden weiterverarbeitet. Zur Isolierung der Zellen wurde das Knochenmark für 30 Minuten bei 400x g mit der Ficoll-Hypaque-Dichte-Gradientenzentrifugation (Dichte 1,077g/mol, Pharmacia, Freiburg, Deutschland) zentrifugiert. Die gewonnenen Zellen wurden auf einem Objektträger ausgestrichen und mittels Immunzytochemie behandelt. Es wurde der Panzytokeratin-Antikörper A45-B/B3 zur Färbung verwendet [97].

Die anschließende mikroskopische Auswertung der Objektträger erfolgte mittels ARIOL-System (Applied Imaging Corp.) und nach den ISHAGE-Bewertungskriterien [97, 98].

In Abb. sind die im Mikroskop sichtbaren zytokeratin-positiven disseminierten Tumorzellen aus dem Knochenmarksaspirat der vorderen Beckenkämme abgebildet.

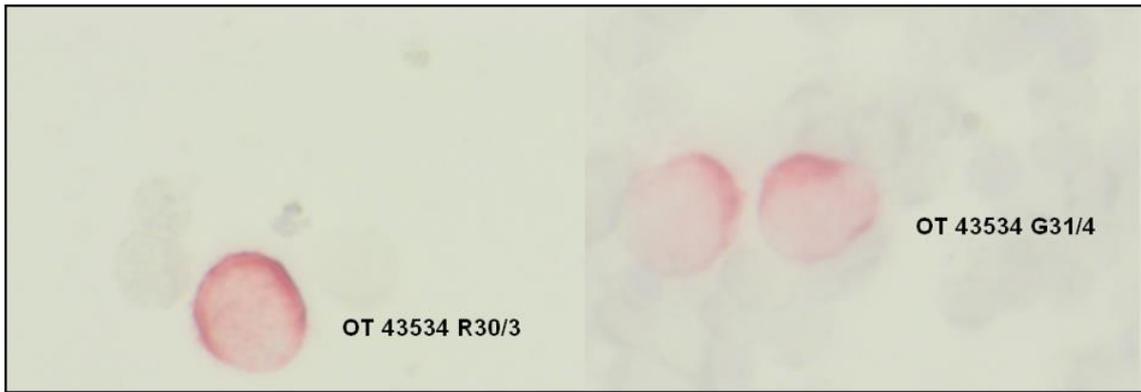


Abb. 9: Mikroskopisch sichtbare zytokeratin-positive disseminierte Tumorzellen im Knochenmarkspirat aus den vorderen Beckenkämmen [88]

3.5 Statistik

Die statistische Analyse wurde mittels SPSS Statistics 26 (IBM Corp, Chicago, IL) durchgeführt. Um die SUV_{max} , die SUV_{mean} und die ADC_{mean} Tumorwerte mit den immunhistochemischen Markern und dem Tumorgrading zu korrelieren, wurde der Pearson und Spearman Korrelationskoeffizienten berechnet. Der Mann-Whitney-U-Test wurde für den Gruppenvergleich der SUV und ADC-Werte der DTC-positiven oder -negativen Patienten in bestimmten Knochenregionen verwendet. Ein P-Wert von weniger als 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenpopulation und histopathologische Befunde

Insgesamt wurden 169 Patientinnen im Alter von 56 (\pm 12 Jahren) in die retrospektive Studie eingeschlossen. Die genaue Aufteilung der Kohorte in molekulare Subtypen zeigen Tabelle 7 und Abb. . Die Aufteilung der Kohorte nach dem Tumorgrading wird in Tabelle 8 und Abb. dargestellt.

Molekularer Subtyp	Luminal A	Luminal B, HER2 negativ	Triple negativ	HER2 positiv
Insgesamt 169	7 (4%)	42 (25%)	23 (14%)	97 (57%)

Tabelle 7: Aufteilung der Kohorte (n=169) in molekulare Subtypen

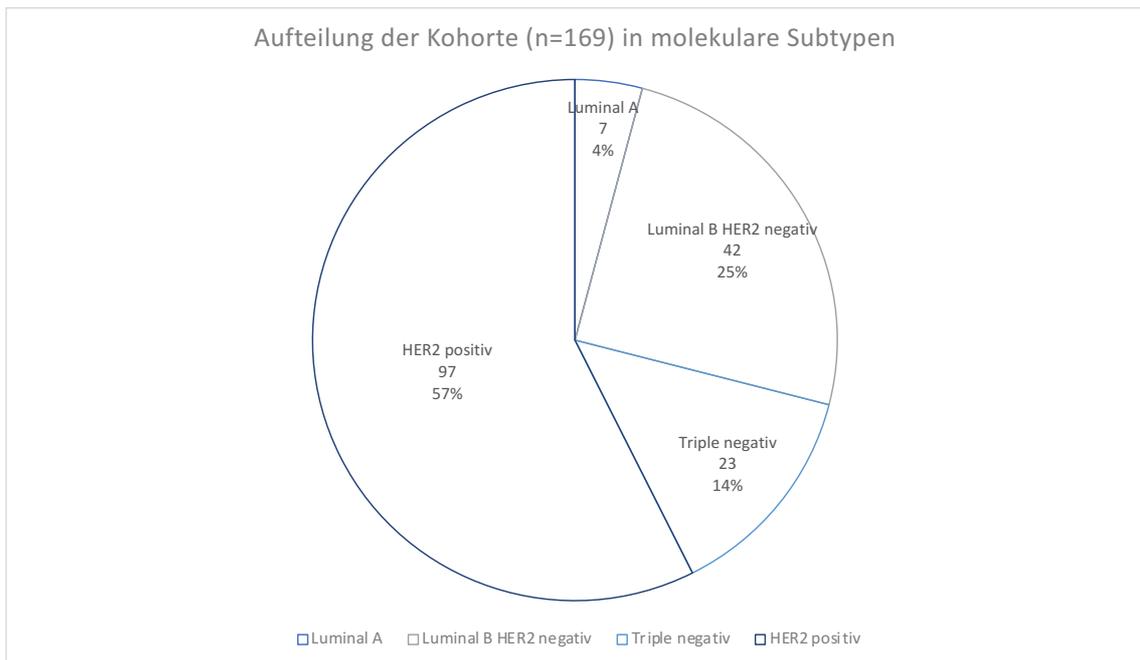


Abb. 10: Aufteilung der Kohorte (n=169) in molekulare Subtypen

Tumorgrading	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Insgesamt 169	3 (2%)	100 (59%)	66 (39%)

Tabelle 8: Aufteilung der Kohorte (n=169) nach dem Tumorgrading

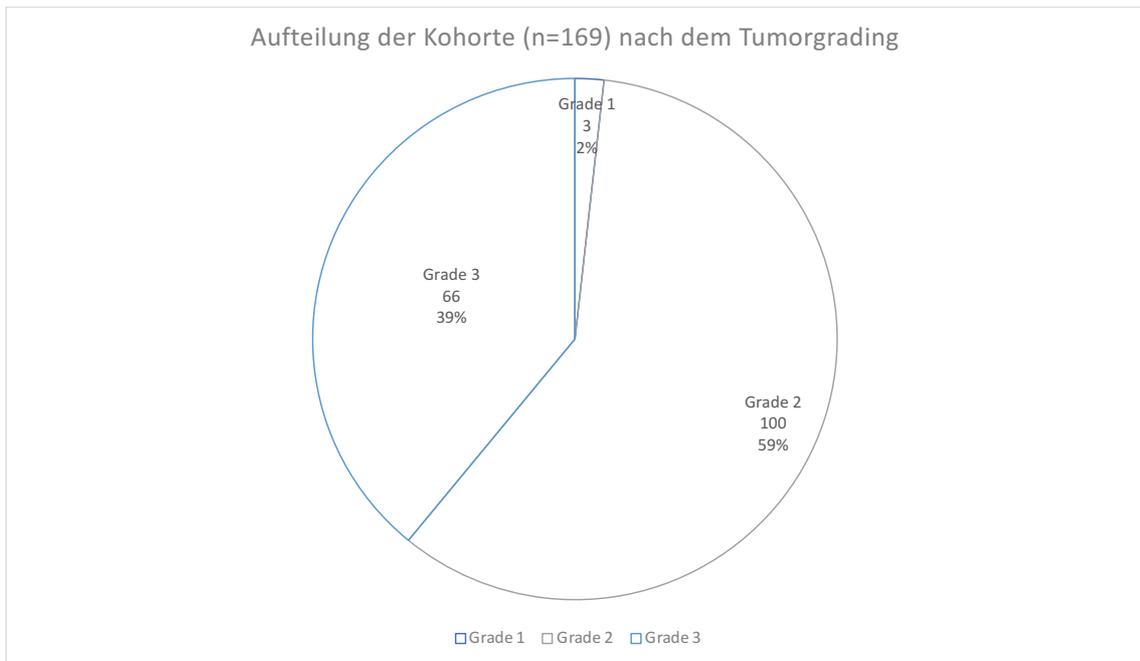


Abb. 11: Aufteilung der Kohorte (n=169) nach dem Tumorgrading

4.2 Korrelation von SUV und ADC mit den histopathologischen Befunden

Bei 124/169 (73%) der Patientinnen wurde eine Östrogenrezeptor-Expression mit einer durchschnittlichen Expression von $83\% \pm 29\%$ festgestellt. Diese Expression zeigte eine signifikante inverse Korrelation zu dem SUV_{max} ($r = 0,27$ und $p < 0,01$). Zwischen dem Östrogenrezeptor und dem SUV_{mean} oder ADC konnten keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

Bei 115/169 (68 %) Patientinnen wurde eine Progesteronrezeptor-Expression mit einer durchschnittlichen Expression von $58\% \pm 37\%$ festgestellt. Diese zeigte ebenfalls eine signifikante inverse Korrelation mit dem SUV_{max} ($r = 0,19$ und $p < 0,05$). Zwischen dem Progesteronrezeptor und dem SUV_{mean} oder ADC konnten keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

Bei 97/169 (57%) der Patientinnen wurde eine HER2-Rezeptorexpression festgestellt. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen dem HER2-Rezeptor und den SUV- und ADC-Werten.

Auch zwischen den molekularen Subtypen und den SUV- und ADC-Werten konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

Eine signifikante positive Korrelation konnte zwischen SUV_{max} und SUV_{mean} und der Ki67-Expression ($r = 0,42$ $p < 0,01$; $r = 0,19$ $p < 0,05$) festgestellt werden. Die durchschnittliche Ki67-Expression lag bei $43\% \pm 27\%$. Eine signifikante Korrelation zwischen der Ki67-Expression und der ADC konnte nicht nachgewiesen werden.

Zwischen dem Tumorgrading und dem SUV_{max} und SUV_{mean} konnte eine signifikante positive Korrelation nachgewiesen werden ($r = 0,36$ und $r = 0,39$, beide $p < 0,01$), während zwischen Tumorgrading und ADC keine signifikante Korrelation gefunden wurde.

Zusammenfassend konnten keine Korrelationen zwischen ADC und den immunhistochemischen Markern, dem molekularen Subtyp und dem Tumorgrading gezeigt werden. Der SUV_{max} korreliert invers mit der Rezeptorexpression von Östrogen und Progesteron und positiv mit der Ki67 Expression und dem Tumorgrading. SUV_{mean} zeigte ebenfalls eine Korrelation zwischen der Ki67 Expression und dem Tumorgrading.

Dies ist tabellarisch in Tabelle 9 und graphisch in Abb. dargestellt.

	SUV _{max}	SUV _{mean}	ADC _{mean}
Östrogen	<i>r = -0.27**</i>	<i>r = -0.07</i>	<i>r = -0.06</i>
Progesteron	<i>r = -0.19*</i>	<i>r = -0.11</i>	<i>r = -0.15</i>
HER2	<i>r = -0.07</i>	<i>r = -0.04</i>	<i>r = -0.06</i>
Ki67	<i>r = 0.42**</i>	<i>r = 0.19*</i>	<i>r = -0.08</i>
Molekularer Subtyp	<i>r = 0.04</i>	<i>r = 0.06</i>	<i>r = -0.01</i>
Tumorgrading	<i>r = 0.36**</i>	<i>r = 0.39**</i>	<i>r = 0.02</i>
* Fettgedruckte Werte zeigen Signifikanz bei $p < 0.05$ / ** Fettgedruckte Werte zeigen Signifikanz bei $p < 0.01$			

Tabelle 9: Korrelation zwischen immunhistochemischen Markern (Östrogen, Progesteron, HER2, Ki67), molekularem Subtyp und Tumorgrading im Verhältnis zu SUV- und ADC-Messungen aus der [18F]-FDG-PET/MRT

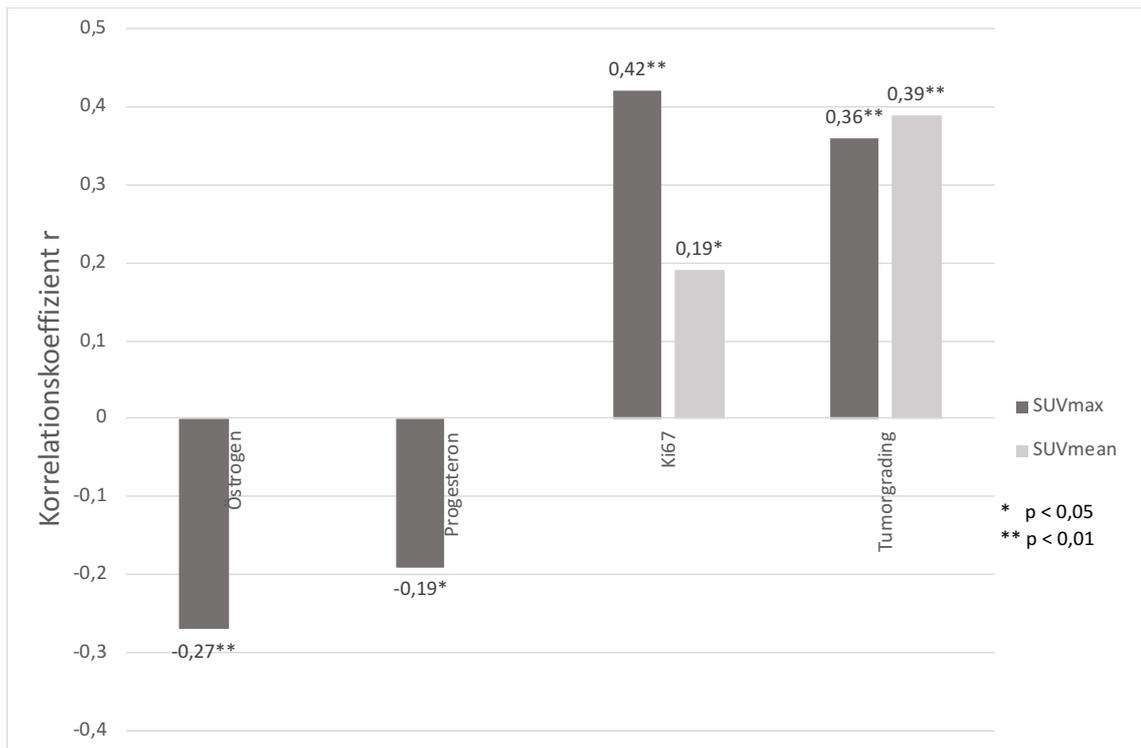


Abb. 12: Übersicht der signifikanten Korrelationen zwischen immunhistochemischen Markern, Tumorigradung und SUVmax (dunkelgrau) / SUVmean (hellgrau) aus der [18F]-FDG-PET/MRT in Kombination mit ihren Korrelationskoeffizienten (r) und p-Werten (*p<0,05;p<0,01)**

4.3 Gruppenvergleich von SUV und ADC im Knochenmark zwischen DTC-positiven und DTC-negativen Patienten

Bei einer Untergruppe von 136 der 169 Patientinnen wurde mittels Knochenmarkspunktion auf disseminierte Tumorzellen untersucht. Dreizehn dieser Patientinnen wurden von weiteren Analysen ausgeschlossen, da die Bildgebung auf Grund von Artefakten (z.B. bei Z.n. Implantation einer künstlichen Hüfte) in mindestens einer Knochenregion nicht ausreichend verwertbar war. Dabei war die Verteilung der Artefakte auf die Knochenregionen wie folgt: n=5 im rechten Oberschenkel, n=2 im Os Sacrum, n=2 im rechten Os Ilium, n=1 in L5 und n=3 im Sternum.

Es wurden im Anschluss die Patientinnen in zwei Gruppen, DTC-positiv und DTC-negativ, eingeteilt und in den definierten Knochenregionen (rechter Femur, Os Sacrum, Os Ilium, L5, T7 und Sternum) der [18F]-FDG-PET/MRT SUV und ADC Werte erhoben. Weder in der Gegenüberstellung der Messergebnisse der SUV- (Abb.) noch der ADC-Werte (Abb.) ergaben sich Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen.

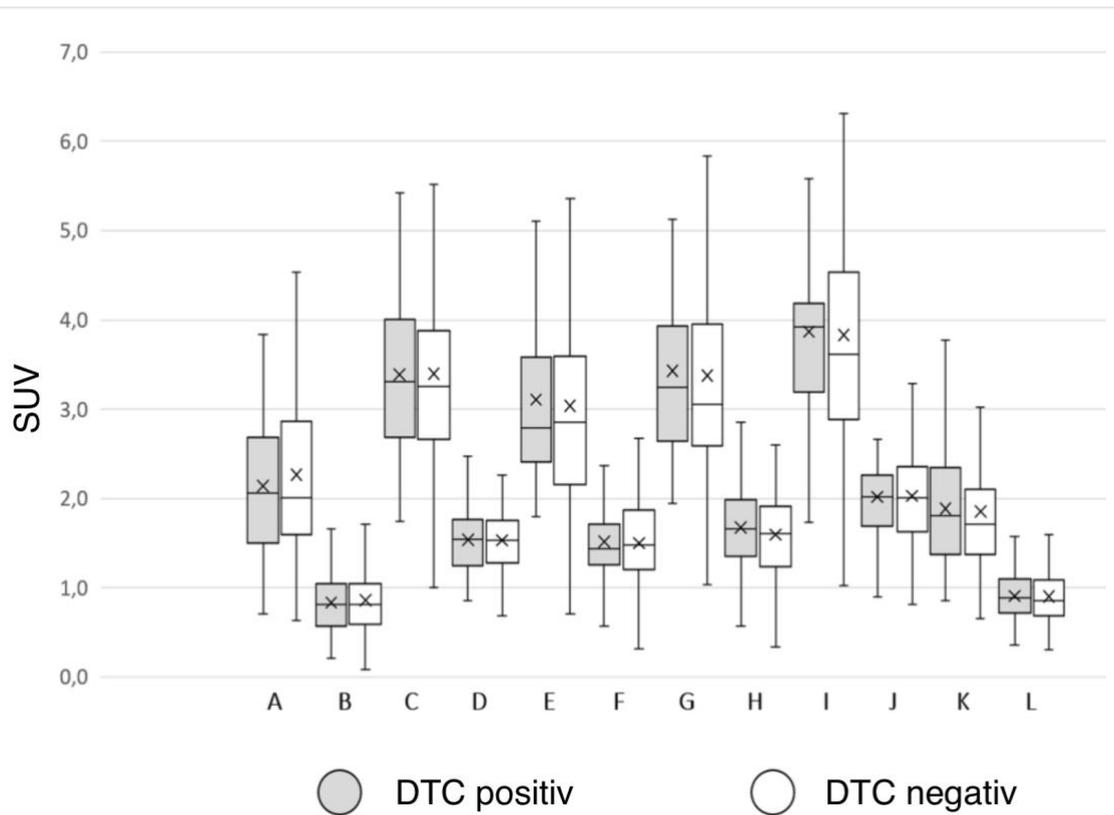


Abb. 13: Gegenüberstellung von DTC-positiven (grau) und DTC-negativen (weiß) Patientinnen in Bezug auf die gemessenen SUV-Knochenmarkswerte: (A) Femur rechts: SUV_{max}, (B) Femur rechts: SUV_{mean}, (C) Os sacrum: SUV_{max}, (D) Os sacrum: SUV_{mean}, (E) Os ilium rechts: SUV_{max}, (F) Os ilium rechts: SUV_{mean}, (G) L 5: SUV_{max}, (H) L 5: SUV_{mean}, (I) T 7: SUV_{max}, (J) T 7: SUV_{mean}, (K) Sternum: SUV_{max}, (L) Sternum: SUV_{mean}. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Vergleichsgruppen [88].

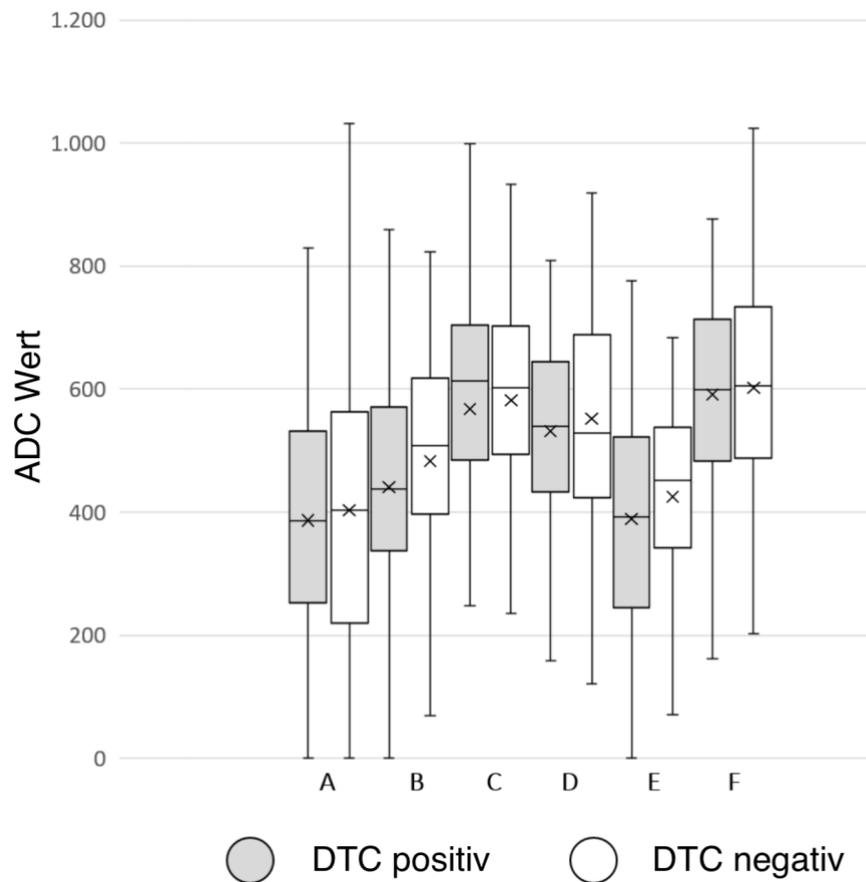


Abb. 14: Gegenüberstellung von DTC-positiven (grau) und DTC-negativen (weiß) Patientinnen in Bezug auf die gemessenen ADC_{mean} -Knochenmarkswerte: (A) Femur rechts: ADC_{mean} , (B) Os sacrum: ADC_{mean} , (C) Os ilium rechts: ADC_{mean} , (D) L5: ADC_{mean} , (E) T7: ADC_{mean} , (F) Sternum: ADC_{mean} . Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Vergleichsgruppen [88].

5 Diskussion

Für die Entwicklung individualisierter Therapiestrategien und für die personalisierte Risikobewertung sind beim Mamma-Karzinom histologische und molekulare Merkmale von großer Bedeutung [17].

Um die Charakterisierung der Tumorbiologie des Mamma-Karzinoms vorzunehmen, benötigt man Informationen aus invasiver Diagnostik und bildgebenden Verfahren. Der Goldstandard zur Erhebung der immunhistochemischen Daten ist in den Leitlinien weiterhin die Biopsie der Mamma-Läsion [3].

Die Untersuchung auf disseminierte Tumorzellen durch eine Knochenmarkspunktion werden dagegen nur in wenigen spezialisierten Kliniken angeboten.

Auch wenn die bildgebenden Verfahren, insbesondere mit der Einführung der PET/MRT-Untersuchung, in den letzten Jahren immer mehr Möglichkeiten zur Gewebscharakterisierung bieten, sind die invasiven *Staging*-Untersuchungen zurzeit noch unvermeidbar. Allerdings ist das informative Potential der Hybriduntersuchungen, wie die PET/MRT, noch nicht ausgeschöpft

Diese Studie zielt darauf ab, mögliche Korrelationen zwischen den PET/MRT-Bildgebungsmarkern und invasiv erworbenen Biomarkern bei neu diagnostizierten Mamma-Karzinom-Patientinnen im Frühstadium auf einer klinisch praktikablen Basis zu analysieren.

Insbesondere auf Grund der großen Heterogenität innerhalb einer Mamma-Karzinom Läsion ist dies besonders relevant. Da immer nur ein kleiner Teil des Tumors in der Biopsie erfasst wird, besteht die Gefahr, die vorherrschenden oder aggressivsten Anteile des Tumors zu verfehlen. Dies kann dazu führen, dass die ausgewählte Therapie nicht genau auf den Patienten zugeschnitten ist [99-101].

Durch ein besseres Verständnis der aus den [18F]-FDG-PET/MRT abgeleiteten Bildgebungsmarkern können Informationen zu den histopathologischen und molekularen Merkmalen des Mamma-Karzinoms extrahiert werden. So könnte in Zukunft der Biopsieort der Läsion genauer bestimmt werden oder sogar den Mamma-Karzinom-Patientinnen die invasiven Diagnoseverfahren, zumindest teilweise, erspart werden.

In unserer Arbeitsgruppe konnten wir eine inverse Korrelation zwischen dem SUV_{max} der Mamma-Karzinom-Läsion und der Hormonexpression nachweisen. Tumore mit

positivem Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus wachsen häufig hormonabhängig, da Östrogen und Progesteron als Wachstumsfaktoren wirken. Östrogen und Progesteron binden dabei an den Rezeptor und aktivieren die Signalkaskade, die das Zellwachstum fördert. Das Wachstum dieser Tumore ist in der Regel langsamer als bei hormonrezeptor-negativen Tumoren [102, 103]. Dies zeigt sich auch in unseren Studienergebnissen. Bei einem hohen SUV_{max} ist eine geringe Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptor vorhanden, dies ist charakteristisch für die aggressivere Tumorbiologie. Bei hoher Ausprägung der Hormonrezeptoren besteht zumeist eine geringe Aggressivität und Stoffwechselaktivität und führt somit zu einem geringen SUV_{max} als Indikator für den Stoffwechsel [104].

Diese Ergebnisse wurden auch durch weitere Studien unterstrichen. So zeigte die Arbeitsgruppen von Catalano et al. (2017) und Incoronato et al (2018) ebenfalls eine inverse Korrelation zwischen dem SUV_{max} der Mamma-Karzinom-Läsion und der Hormonrezeptorexpression [105, 106]. Ein höherer SUV_{max} könnte somit auf eine geringere Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptor hinweisen.

Da die Informationen über die Rezeptorexpression ein notwendiger Bestandteil für die individuelle Therapieplanung sind, kann dieser Zusammenhang diese wertvollen Informationen liefern.

Eine Information über die HER2-Expression konnte nach Analyse unserer bildmorphologischen Daten aus der [18F]-FDG-PET/MRT nicht gewonnen werden.

Die Studienergebnisse bezüglich einer Korrelation der HER2-Expression mit den bildmorphologischen Parametern sind insgesamt widersprüchlich.

So konnten die Arbeitsgruppen von Catalano et al. (2017), Bogner et al. (2009), S. H. Park et al (2015) und Jeh et al. (2011) eine positive Korrelation von HER2-positiven Tumoren mit dem ADC_{mean} nachweisen [105, 107-109]. Dagegen konnten die Arbeitsgruppen von Choi et al. (2012) und E. K. Park et al. (2016) keine Korrelation von HER2 mit den bildmorphologischen Parametern nachweisen [110, 111].

Die Varianz in den Studienergebnissen bezüglich eines Zusammenhangs zwischen HER2-Expression und bildmorphologischen Parametern könnte an der Beeinflussung der ADC-Werte durch die Angiogenese liegen [107, 109].

In unserer Studie konnten wir eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Tumorgrading und dem SUV_{max} und SUV_{mean} der Mamma-Karzinom-Läsion nachweisen.

Tumore mit einem höheren Tumorgrading haben oft eine vermehrte metabolische Aktivität, die über die vermehrte Glukoseaufnahme zu einem höheren SUV_{max} führt [104].

Ebenso korrelierte die Ki67-Expression positiv mit dem SUV_{max} und SUV_{mean} der Mamma-Karzinom-Läsion. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in anderen Studien, sowohl zum Mamma-Karzinom als auch bei weiteren Tumoren, wie z.B. dem Non-Hodgkin-Lymphom oder dem Endometriumkarzinom, wider [112-117]. Die Expression von Ki67, als Marker für die Proliferationsrate, sowie das Tumorgrading lassen Rückschlüsse auf die Aggressivität des Mamma-Karzinoms zu [118, 119].

Durch die nachgewiesene positive Korrelation von Ki67-Expression und Tumorgrading mit den SUV-Werten aus der [18F]-FDG-PET/MRT, könnten bereits beim initialen *Staging*, durch Messung der SUV-Werte, Rückschlüsse auf die Aggressivität des Tumors gezogen werden. Dies ist insbesondere hilfreich bei Patientinnen, die multiple Raumforderungen in der Brust haben. So kann mittels [18F]-FDG-PET/MRT gezielt die Raumforderung zur Punktion ausgewählt werden, die das höchste maligne Potential aufweist.

Des Weiteren könnte so bei Nachkontrollen eine Subtyp-Änderung unter der Therapie festgestellt werden und so die Indikation für eine erneute Stanzbiopsie gestellt werden. Diese Änderung des Subtyps, auch Molekularer Switch genannt, kann durch eine gezielte Therapie hervorgerufen werden. So kann beispielsweise durch eine medikamentöse Blockade von Hormonrezeptoren oder der HER2-Rezeptoren das Wachstum dieser Zellen gehemmt werden. Bei heterogenen Tumoren kann es dadurch zu einem vermehrten Wachstum von Zellen mit einer anderen Tumorbiologie kommen und so eine Therapieanpassung erforderlich machen [120, 121].

Der Zusammenhang zwischen der Ki67-Expression und dem SUV kann auch zu einer Verbesserung des *Staging*-Prozesses führen. So konnte durch die Arbeitsgruppe von Afkari et al. (2021) ein Zusammenhang zwischen Ki67-Expression und dem Risiko von Knochenmetastasen aufgezeigt werden. Dieser kann, als schnell und einfach zu

ermittelnder Bildgebungsparameter, den *Staging*-Prozess verbessern in dem eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss von Knochenmetastasen initiiert wird [122]. Keine signifikanten Korrelationen konnten zwischen dem molekularen Subtyp und den SUV und den ADC-Werten festgestellt werden. Dies steht im Gegensatz zu den von Koo et al. (2016) erhobenen Daten [123].

Dem können verschiedene Erklärungen zu Grunde liegen. Zum einen umfasste unsere Population nur eine kleine Anzahl von Luminal-A-Tumoren (4% vs. 60%) und eine hohe Anzahl von HER2-positiven Fällen (53% vs. 11%) [123]. Somit liegt in der hier untersuchten Population ein intermediäres bis hohes Risiko vor, was eine Differenzierung der Gruppen auf der Grundlage von SUV und ADC-Werten erschwert.

Ebenso konnten keine Korrelationen zwischen den ADC_{mean} -Werten und den immunhistochemischen Markern, dem molekularen Subtyp oder dem Tumorgrading festgestellt werden.

Dies wird unterstützt durch die Studienergebnisse durch die Forschungsgruppen von Catalano et al (2017), Incoronato et al (2018), Hegazy et al (2022) und Park et al (2016) [105, 106, 110, 124].

Ein prognostisch unabhängiger Marker für den Krankheitsverlauf sind DTC. Diese werden in etwa bei 30% der Mamma-Karzinom-Patientinnen im Knochenmark nachgewiesen [19, 20].

Um eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zu erreichen, ist ein therapeutischer Ansatz die Gabe von Bisphosphonaten. Zusätzlich zu der Verringerung von skelettbezogenen Komplikationen zeigt sich durch die Einnahme von Clodronat (Clodronsäure) eine signifikante Verringerung der Rezidivrate von Knochen- und viszeralen Metastasen [97, 125-128].

DTC sind bis dato nur über die invasive Knochenmarkspunktion nachweisbar, was über die laut Leitlinie empfohlenen Untersuchungen hinausgeht [21].

Eine Veränderung der [18F]-FDG-PET/MRT-Bildgebungsmarker (SUV und ADC) im Knochenmark bei Vorhandensein von disseminierten Tumorzellen könnte den Patientinnen eine Knochenmarksbiopsie ersparen.

Basierend auf den Daten der vorliegenden Arbeit ist eine Differenzierung von Patientinnen mit und ohne DTC durch mittels [18F]-FDG-PET/MRT erhobenen nicht

möglich. Dies ist zurückzuführen auf die pathophysiologischen Grundlagen der disseminierten Tumorzellen. Als Ruhezustand der frühen mikrometastatischen Tumorausbreitung haben disseminierte Tumorzellen keine nennenswerte Stoffwechselaktivität. Diese ist aber unerlässlich für die Akkumulation von [18F]-FDG [22, 129]. Zusätzlich bilden die disseminierten Tumorzellen, im Gegensatz zu den metabolisch aktiven Knochenmetastasen, im Knochenmark keine Zellcluster. Daher kommt es zu keiner messbaren Veränderung der [18F]-FDG-PET/MRT-Bildgebungsmarker SUV und ADC durch vorhandene disseminierte Tumorzellen. Eine Detektion erscheint aktuell durch die [18F]-FDG-PET/MRT nicht möglich zu sein.

Diese Studie hat Limitationen. Zum einen wurden nur die Daten von 136 Patientinnen in Bezug auf die Knochenmarkspunktion ausgewertet. Nichtsdestotrotz ist dies die erste Studie, die untersucht, ob eine Knochenmarkspunktion zum Nachweis von disseminierten Tumorzellen durch eine [18F]-FDG-PET/MRT Untersuchung ersetzt werden kann. Zum anderen wurde die Knochenmarksbiopsie mittels Kernnadelbiopsie entnommen. Die gewonnen histopathologischen Proben repräsentieren also möglicherweise nicht die gesamte Läsion. Dieses Problem ist bereits aus anderen Studien zum Mamma-Karzinom bekannt.

6 Schlussfolgerung und Ausblick

Die hier präsentierten Daten zeigen eine Korrelation zwischen dem Glukosemetabolismus und der Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptor bei Mamma-Karzinom-Patientinnen. Zusätzlich besteht eine Korrelation zwischen dem Glukosemetabolismus mit der Ki67-Expression und dem Tumorgrading.

Keine Korrelation konnte in Bezug auf die disseminierten Tumorzellen nachgewiesen werden.

Somit kann die [18F]-FDG-PET/MRT als prädiktives Instrument für einzelne immunhistochemische Biomarker und das Tumorgrading herangezogen werden und so künftig als bildgebende Biopsie unterstützen.

Als Ersatz für die Knochenmarkspunktion zum Nachweis von disseminierten Tumorzellen kann die [18F]-FDG-PET/MRT hingegen nicht eingesetzt werden.

Dennoch hat die Untersuchung der hybriden Bildgebung mittels [18F]-FDG-PET/MRT einen großen Vorteil für die Mamma-Karzinom-Patientinnen [11-13].

Bei Einführung von [18F]-FDG-PET/MRT als Standard-*Staging* Methode in führenden Tumorzentren reduzieren sich der Planungs- und Terminaufwand für die Patientinnen und auch für das Krankenhaus. Durch die hybride Bildgebung können die weiteren bildgebenden Verfahren aus dem leitlinienkonformen *Staging*, wie CT und Sonografie, stark reduziert werden.

Des Weiteren kann durch die Hybridbildgebung ein multiparametrischer Datensatz erfasst werden. Die Grenzen dieser Untersuchung sind noch nicht abschließend geklärt. Allerdings wäre es für Mamma-Karzinom-Patientinnen von großem Vorteil, wenn man histopathologische Merkmale des Mamma-Karzinoms im Rahmen des bildgebenden Verfahrens, im Sinne einer bildgebenden Biopsie, identifizieren könnte.

Die [18F]-FDG-PET/MRT ermöglicht den Rezeptorstatus sowie histopathologischen Parametern bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mamma-Karzinom einzuschätzen. Dadurch kann die personalisierte Therapieplanung mit einer zielgerichteten Therapie verbessert werden.

Eine Detektion von disseminierten Tumorzellen mittels [18F]-FDG-PET/MRT ist hingegen nicht möglich, so dass hier weiterhin eine invasive Knochenmarkspunktion durchgeführt werden muss.

Weitere Studien zu der Wertigkeit der hybriden Bildgebung mittels PET/MRT sind notwendig, um die Vorhersagbarkeit des Rezeptorstatus und der molekularen Subtypen herauszuarbeiten [15]. Dafür könnte eine genauere Auswertung mittels künstlicher Intelligenz eine Rolle spielen oder auch die Verwendung alternativer Tracer.

Es gibt bereits einige Arbeiten, die die Verwendung spezifischer Tracer nutzen. So konnte die Arbeitsgruppe von Chalkidou et al. (2024) bereits den Nutzen des Tracers [18F]-Fluorothymidin (FLT) zur Bestimmung der Ki67-Expression zeigen [130].

Des Weiteren konnten die Arbeitsgruppen von Dehdashti et al. (2018) und Bensch et al. (2018) mit Hilfe des Tracers [89Zr]-Trastuzumab HER2-positive Läsionen in der PET/CT erkennen [131, 132].

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Naghavi, M., et al., *Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. The Lancet, 2017. **390**(10100): p. 1151-1210.
2. Kaatsch, P., et al., *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 2013, Robert Koch-Institut. p. 150.
3. *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*, in *S3-Leitlinie Mamma-Karzinom*, D.K. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF), Editor. 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL.
4. Giuliano, A.E., et al., *Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(4): p. 290-303.
5. Bundesausschuss, G., *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie/KFE-RL)*. 2009.
6. Antoch, G., A. Bockisch, and M. Forsting, *PET/CT in der Onkologie*. Radiologie up2date, 2004. **4**(4): p. 355-370.
7. Morawitz, J., et al., *Comparison of nodal staging between CT, MRI, and [(18)F]-FDG PET/MRI in patients with newly diagnosed breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022. **49**(3): p. 992-1001.
8. Grueneisen, J., et al., *Evaluation of PET and MR datasets in integrated 18F-FDG PET/MRI: A comparison of different MR sequences for whole-body restaging of breast cancer patients*. Eur J Radiol, 2017. **89**: p. 14-19.
9. Sawicki, L.M., et al., *Evaluation of ¹⁸F-FDG PET/MRI, ¹⁸F-FDG PET/CT, MRI, and CT in whole-body staging of recurrent breast cancer*. Eur J Radiol, 2016. **85**(2): p. 459-65.
10. Bruckmann, N.M., et al., *A Role of PET/MR in Breast Cancer?* Semin Nucl Med, 2022. **52**(5): p. 611-618.
11. Kirchner, J., et al., *Local and whole-body staging in patients with primary breast cancer: a comparison of one-step to two-step staging utilizing (18)F-FDG-PET/MRI*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. **45**(13): p. 2328-2337.
12. Bruckmann, N.M., et al., *Prospective comparison of CT and 18F-FDG PET/MRI in N and M staging of primary breast cancer patients: Initial results*. PLoS One, 2021. **16**(12): p. e0260804.
13. Bruckmann, N.M., 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**(11): p. 8714-8724.
14. Mann, R.M., N. Cho, and L. Moy, *Breast MRI: State of the Art*. Radiology, 2019. **292**(3): p. 520-536.

15. Morawitz, J., et al., *Prospective Correlation of Prognostic Immunohistochemical Markers With SUV and ADC Derived From Dedicated Hybrid Breast 18F-FDG PET/MRI in Women With Newly Diagnosed Breast Cancer*. Clin Nucl Med, 2021. **46**(3): p. 201-205.
16. Rosenkrantz, A.B., et al., *Current Status of Hybrid PET/MRI in Oncologic Imaging*. AJR Am J Roentgenol, 2016. **206**(1): p. 162-72.
17. Harbeck, N. and M. Gnant, *Breast cancer*. Lancet, 2017. **389**(10074): p. 1134-1150.
18. Tan, T.J., et al., *What is the role of immunotherapy in breast cancer?* Chin Clin Oncol, 2018. **7**(2): p. 13.
19. Hartkopf, A.D., et al., *Simultaneous Detection of Disseminated and Circulating Tumor Cells in Primary Breast Cancer Patients*. Cancer Res Treat, 2016. **48**(1): p. 115-24.
20. Friberg, S. and A. Nyström, *Cancer Metastases: Early Dissemination and Late Recurrences*. Cancer Growth Metastasis, 2015. **8**: p. 43-9.
21. Hartkopf, A.D., et al., *Circulating Tumor Cells in Early-Stage Breast Cancer*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2011. **71**(12): p. 1067-1072.
22. Pantel, K., R.H. Brakenhoff, and B. Brandt, *Detection, clinical relevance and specific biological properties of disseminating tumour cells*. Nat Rev Cancer, 2008. **8**(5): p. 329-40.
23. Kirchner, J., *Habilitationsschrift*. 2020.
24. Quick, H.H., *Integrated PET/MR*. J Magn Reson Imaging, 2014. **39**(2): p. 243-58.
25. Antoch, G. and A. Bockisch, *Combined PET/MRI: a new dimension in whole-body oncology imaging?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36 Suppl 1**: p. S113-20.
26. Townsend, D.W., *Combined positron emission tomography-computed tomography: the historical perspective*. Semin Ultrasound CT MR, 2008. **29**(4): p. 232-5.
27. Antoch, G., et al., *Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging*. Radiology, 2003. **229**(2): p. 526-33.
28. Antoch, G., et al., *Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology*. Jama, 2003. **290**(24): p. 3199-206.
29. Bar-Shalom, R., et al., *Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management*. J Nucl Med, 2003. **44**(8): p. 1200-9.
30. Lardinois, D., et al., *Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography*. N Engl J Med, 2003. **348**(25): p. 2500-7.
31. Magometschnigg, H.F., 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**(11): p. 1656-1665.

32. Fukui, M.B., et al., *Combined PET-CT in the head and neck: part 2. Diagnostic uses and pitfalls of oncologic imaging*. Radiographics, 2005. **25**(4): p. 913-30.
33. Gu, P., et al., *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**(1): p. 164-74.
34. Khalil, H.I., S.A. Patterson, and D.M. Panicek, *Hepatic lesions deemed too small to characterize at CT: prevalence and importance in women with breast cancer*. Radiology, 2005. **235**(3): p. 872-8.
35. Hahn, K. and T. Pfluger, *Is PET/CT necessary in paediatric oncology? Against*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006. **33**(8): p. 966-8.
36. Brix, G., D. Nosske, and U. Lechel, *Radiation exposure of patients undergoing whole-body FDG-PET/CT examinations: an update pursuant to the new ICRP recommendations*. Nuklearmedizin, 2014. **53**(5): p. 217-20.
37. Buchbender, C., et al., *Oncologic PET/MRI, part 2: bone tumors, soft-tissue tumors, melanoma, and lymphoma*. J Nucl Med, 2012. **53**(8): p. 1244-52.
38. Buchbender, C., et al., *Oncologic PET/MRI, part 1: tumors of the brain, head and neck, chest, abdomen, and pelvis*. J Nucl Med, 2012. **53**(6): p. 928-38.
39. Catana, C., et al., *Simultaneous acquisition of multislice PET and MR images: initial results with a MR-compatible PET scanner*. J Nucl Med, 2006. **47**(12): p. 1968-76.
40. Pichler, B.J., et al., *Performance test of an LSO-APD detector in a 7-T MRI scanner for simultaneous PET/MRI*. J Nucl Med, 2006. **47**(4): p. 639-47.
41. Carney, J.P., et al., *Method for transforming CT images for attenuation correction in PET/CT imaging*. Med Phys, 2006. **33**(4): p. 976-83.
42. Kinahan, P.E., et al., *Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner*. Med Phys, 1998. **25**(10): p. 2046-53.
43. Kinahan, P.E., B.H. Hasegawa, and T. Beyer, *X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners*. Semin Nucl Med, 2003. **33**(3): p. 166-79.
44. Martinez-Möller, A., 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**(4): p. 520-6.
45. Kim, J.H., et al., *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**(12): p. 1878-82.
46. Heusch, P., 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**(5): p. 870-6.
47. Paulus, D.H., et al., *Whole-Body PET/MR Imaging: Quantitative Evaluation of a Novel Model-Based MR Attenuation Correction Method Including Bone*. J Nucl Med, 2015. **56**(7): p. 1061-6.

48. Oehmigen, M., et al., *Impact of improved attenuation correction featuring a bone atlas and truncation correction on PET quantification in whole-body PET/MR*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. **45**(4): p. 642-653.
49. Balyasnikova, S., et al., *PET/MR in oncology: an introduction with focus on MR and future perspectives for hybrid imaging*. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2012. **2**(4): p. 458-74.
50. Beiderwellen, K., et al., *[(18)F]FDG PET/MRI vs. PET/CT for whole-body staging in patients with recurrent malignancies of the female pelvis: initial results*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. **42**(1): p. 56-65.
51. Beiderwellen, K., et al., *Whole-body [¹⁸F]FDG PET/MRI vs. PET/CT in the assessment of bone lesions in oncological patients: initial results*. Eur Radiol, 2014. **24**(8): p. 2023-30.
52. Drzezga, A., et al., *First clinical experience with integrated whole-body PET/MR: comparison to PET/CT in patients with oncologic diagnoses*. J Nucl Med, 2012. **53**(6): p. 845-55.
53. Eiber, M., et al., *Performance of whole-body integrated 18F-FDG PET/MR in comparison to PET/CT for evaluation of malignant bone lesions*. J Nucl Med, 2014. **55**(2): p. 191-7.
54. Sawicki, L.M., 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**(1): p. 15-20.
55. Sawicki, L.M., 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**(4): p. 582-6.
56. Beiderwellen, K., et al., *Depiction and characterization of liver lesions in whole body [¹⁸F]-FDG PET/MRI*. Eur J Radiol, 2013. **82**(11): p. e669-75.
57. Krüger, S., et al., *Brain metastasis in lung cancer. Comparison of cerebral MRI and 18F-FDG-PET/CT for diagnosis in the initial staging*. Nuklearmedizin, 2011. **50**(3): p. 101-6.
58. al., K.G.M.e., *Diffusionsbildgebung: Technik und klinische Anwendung*. Radiologie up2date 2017; 17: 83–103 2017.
59. DeSantis, C.E., et al., *International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015. **24**(10): p. 1495-506.
60. Ginsburg, O., et al., *Breast cancer early detection: A phased approach to implementation*. Cancer, 2020. **126 Suppl 10**(Suppl 10): p. 2379-2393.
61. Albert, U.S., H. Altland, and V. Duda, *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland*. 2008.
62. Rhiem, K. and R.K. Schmutzler, *Risikofaktoren und Prävention des Mammakarzinoms*. Der Onkologe, 2015. **21**(3): p. 202-210.
63. Meindl, A., et al., *Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts*. Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(19): p. 323-30.
64. e.V., A.g.O., *Optionen der primären Prävention*. Guidelines Breast 2021.

65. Koo, M.M., et al., *Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis*. *Cancer Epidemiol*, 2017. **48**: p. 140-146.
66. Sinn, H.P. and H. Kreipe, *A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition*. *Breast Care (Basel)*, 2013. **8**(2): p. 149-54.
67. Lebeau, A. and C. Denkert, [*Updated WHO classification of tumors of the breast: the most important changes*]. *Pathologe*, 2021. **42**(3): p. 270-280.
68. Elston, C.W. and I.O. Ellis, *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up*. *Histopathology*, 1991. **19**(5): p. 403-10.
69. Hammond, M.E., et al., *American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(16): p. 2784-95.
70. Nofech-Mozes, S., et al., *Systematic review on hormone receptor testing in breast cancer*. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2012. **20**(3): p. 214-63.
71. Nofech-Mozes, S., et al., *Cancer care Ontario guideline recommendations for hormone receptor testing in breast cancer*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2012. **24**(10): p. 684-96.
72. Varga, Z., et al., *How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists*. *PLoS One*, 2012. **7**(5): p. e37379.
73. Coates, A.S., et al., *Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015*. *Ann Oncol*, 2015. **26**(8): p. 1533-46.
74. Brennan, M. and N. Houssami, *Newly diagnosed early breast cancer - an update on pre-operative assessment and staging*. *Aust Fam Physician*, 2012. **41**(11): p. 871-4.
75. Health, D.o., *National Clinical Guideline - Diagnosis, staging and treatment of patients with Breast Cancer*. National Clinical Guideline 2015. **No. 7. 2015**.
76. Sun, Z., et al., *Comparison of whole-body PET/PET-CT and conventional imaging procedures for distant metastasis staging in patients with breast cancer: a meta-analysis*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2015. **36**(6): p. 672-6.
77. Banys-Paluchowski, M., et al., *Circulating and Disseminated Tumour Cells in Breast Carcinoma: Report from the Consensus Conference on Tumour Cell Dissemination during the 38th Annual Meeting of the German Society of Senology, Berlin, 14 June 2018*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2019. **79**(2): p. 177-183.
78. Arnez, Z.M., et al., *Breast reconstruction by the free transverse gracilis (TUG) flap*. *Br J Plast Surg*, 2004. **57**(1): p. 20-6.
79. *AGO_2023D_Gesamtdat*.
80. *<AGO_Brustkrebs_2019.pdf>*.

81. Sinn, P., et al., *Multigene Assays for Classification, Prognosis, and Prediction in Breast Cancer: a Critical Review on the Background and Clinical Utility*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2013. **73**(9): p. 932-940.
82. <AGO_2022D_12_Neoadjuvante_systemische_Therapie_schwarz_REF.pdf>.
83. Onkologie, D.G.f.H.u., *Mammakarzinom der Frau*. Guideline, 2018.
84. Umutlu, L., et al., *Multiparametric Integrated (18)F-FDG PET/MRI-Based Radiomics for Breast Cancer Phenotyping and Tumor Decoding*. Cancers (Basel), 2021. **13**(12).
85. Harbeck, N., *Fr,hes Mammakarzinom: Exzellente Heilungsraten bei wenig aggressiver Therapie*. Dtsch Arztebl International, 2015. **112**(20): p. -16-.
86. Harbeck, N., et al., *Personalized treatment of early-stage breast cancer: present concepts and future directions*. Cancer Treat Rev, 2010. **36**(8): p. 584-94.
87. *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. Jama, 2013. **310**(20): p. 2191-4.
88. Jannusch, K., et al., *Correlation between Imaging Markers Derived from PET/MRI and Invasive Acquired Biomarkers in Newly Diagnosed Breast Cancer*. Cancers (Basel), 2023. **15**(6).
89. Oehmigen, M., et al., *Integrated PET/MR breast cancer imaging: Attenuation correction and implementation of a 16-channel RF coil*. Med Phys, 2016. **43**(8): p. 4808.
90. Kartmann, R., et al., *Integrated PET/MR imaging: automatic attenuation correction of flexible RF coils*. Med Phys, 2013. **40**(8): p. 082301.
91. Kinahan, P.E. and J.W. Fletcher, *Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy*. Semin Ultrasound CT MR, 2010. **31**(6): p. 496-505.
92. Cerfolio, R.J., et al., *The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **130**(1): p. 151-9.
93. Heusch, P., et al., *Correlation of the apparent diffusion coefficient (ADC) with the standardized uptake value (SUV) in hybrid 18F-FDG PET/MRI in non-small cell lung cancer (NSCLC) lesions: initial results*. Rofo, 2013. **185**(11): p. 1056-62.
94. Prat, A., et al., *Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer*. Breast, 2015. **24 Suppl 2**: p. S26-35.
95. van't Veer, L.J., S. Paik, and D.F. Hayes, *Gene expression profiling of breast cancer: a new tumor marker*. J Clin Oncol, 2005. **23**(8): p. 1631-5.
96. Fehm, T., et al., *A concept for the standardized detection of disseminated tumor cells in bone marrow from patients with primary breast cancer and its clinical implementation*. Cancer, 2006. **107**(5): p. 885-92.
97. Kasimir-Bauer, S., et al., *Different prognostic value of circulating and disseminated tumor cells in primary breast cancer: Influence of bisphosphonate intake?* Sci Rep, 2016. **6**: p. 26355.

98. Borgen, E., et al., *Standardization of the immunocytochemical detection of cancer cells in BM and blood: I. establishment of objective criteria for the evaluation of immunostained cells*. *Cytotherapy*, 1999. **1**(5): p. 377-88.
99. Shipitsin, M., et al., *Molecular definition of breast tumor heterogeneity*. *Cancer Cell*, 2007. **11**(3): p. 259-73.
100. Almendro, V. and G. Fuster, *Heterogeneity of breast cancer: etiology and clinical relevance*. *Clin Transl Oncol*, 2011. **13**(11): p. 767-73.
101. Marusyk, A. and K. Polyak, *Tumor heterogeneity: causes and consequences*. *Biochim Biophys Acta*, 2010. **1805**(1): p. 105-17.
102. Moisand, A., et al., *Hormone Receptor Signaling and Breast Cancer Resistance to Anti-Tumor Immunity*. *Int J Mol Sci*, 2023. **24**(20).
103. Roy, M., et al., *Molecular Classification of Breast Cancer*. *PET Clin*, 2023. **18**(4): p. 441-458.
104. Uğurluer, G., et al., *Correlation between 18F-FDG Positron-Emission Tomography 18F-FDG Uptake Levels at Diagnosis and Histopathologic and Immunohistochemical Factors in Patients with Breast Cancer*. *J Breast Health*, 2016. **12**(3): p. 112-118.
105. Catalano, O.A., et al., *PET/MR in invasive ductal breast cancer: correlation between imaging markers and histological phenotype*. *Br J Cancer*, 2017. **116**(7): p. 893-902.
106. Incoronato, M., et al., *Relationship between functional imaging and immunohistochemical markers and prediction of breast cancer subtype: a PET/MRI study*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. **45**(10): p. 1680-1693.
107. Bogner, W., et al., *Diffusion-weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0 T: how does selection of diffusion protocols affect diagnosis?* *Radiology*, 2009. **253**(2): p. 341-51.
108. Jeh, S.K., et al., *Correlation of the apparent diffusion coefficient value and dynamic magnetic resonance imaging findings with prognostic factors in invasive ductal carcinoma*. *J Magn Reson Imaging*, 2011. **33**(1): p. 102-9.
109. Park, S.H., H.Y. Choi, and S.Y. Hahn, *Correlations between apparent diffusion coefficient values of invasive ductal carcinoma and pathologic factors on diffusion-weighted MRI at 3.0 Tesla*. *J Magn Reson Imaging*, 2015. **41**(1): p. 175-82.
110. Park, E.K., et al., *Additional Value of Diffusion-Weighted Imaging to Evaluate Prognostic Factors of Breast Cancer: Correlation with the Apparent Diffusion Coefficient*. *Iran J Radiol*, 2016. **13**(1): p. e33133.
111. Choi, S.Y., et al., *Correlation of the apparent diffusion coefficient values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer*. *Br J Radiol*, 2012. **85**(1016): p. e474-9.
112. Li, J., et al., *[Correlation and Influencing Factors of SUVmax and Ki-67 in Non-Hodgkin Lymphoma]*. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2022. **30**(1): p. 136-140.
113. Surov, A., H.J. Meyer, and A. Wienke, *Associations Between PET Parameters and Expression of Ki-67 in Breast Cancer*. *Transl Oncol*, 2019. **12**(2): p. 375-380.

114. <Degree of SUVmax correlates with Ki-67 index in patients with breast cancer.pdf>.
115. Kitajima, K., et al., *Correlation of the SUVmax of FDG-PET and ADC values of diffusion-weighted MR imaging with pathologic prognostic factors in breast carcinoma*. Eur J Radiol, 2016. **85**(5): p. 943-9.
116. Nakamura, K., et al., *The SUVmax of 18F-FDG PET correlates with histological grade in endometrial cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2010. **20**(1): p. 110-5.
117. Sanli, Y., et al., *Increased FDG uptake in breast cancer is associated with prognostic factors*. Ann Nucl Med, 2012. **26**(4): p. 345-50.
118. Yerushalmi, R., et al., *Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential*. Lancet Oncol, 2010. **11**(2): p. 174-83.
119. Haroon, S., et al., *Ki67 index in breast cancer: correlation with other prognostic markers and potential in pakistani patients*. Asian Pac J Cancer Prev, 2013. **14**(7): p. 4353-8.
120. Group, E.B.C.T.C., *Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials*. Lancet Oncol, 2022. **23**(3): p. 382-392.
121. Slamon, D.J., et al., *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2*. N Engl J Med, 2001. **344**(11): p. 783-92.
122. Afkari, H., et al., *Correlation between ER, PR, HER-2, and Ki-67 with the risk of bone metastases detected by bone scintigraphy in breast cancer patients: A cross sectional study*. Ann Med Surg (Lond), 2021. **67**: p. 102532.
123. Koo, H.R., et al., *18F-FDG uptake in breast cancer correlates with immunohistochemically defined subtypes*. Eur Radiol, 2014. **24**(3): p. 610-8.
124. Hegazy, R. and H. Azzam, *Value of apparent diffusion coefficient factor in correlation with the molecular subtypes, tumor grade, and expression of Ki-67 in breast cancer*. Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, 2022. **53**(1): p. 198.
125. Diel, I.J., et al., *Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment*. N Engl J Med, 1998. **339**(6): p. 357-63.
126. Diel, I.J., et al., *Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow: a long-term follow-up*. Ann Oncol, 2008. **19**(12): p. 2007-11.
127. Hoffmann, O., et al., *Effect of ibandronate on disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with primary breast cancer: a pilot study*. Anticancer Res, 2011. **31**(10): p. 3623-8.
128. Hoffmann, O., et al., *Evaluation of the prognostic significance of disseminated tumor cells in the bone marrow of primary, non-metastatic breast cancer patients after a 7-year follow-up*. Arch Gynecol Obstet, 2015. **292**(5): p. 1117-25.
129. Schindlbeck, C., et al., *Comparison of circulating tumor cells (CTC) in peripheral blood and disseminated tumor cells in the bone marrow (DTC-BM) of breast cancer patients*. J Cancer Res Clin Oncol, 2013. **139**(6): p. 1055-62.

130. Chalkidou, A., et al., *Correlation between Ki-67 immunohistochemistry and 18F-fluorothymidine uptake in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis*. Eur J Cancer, 2012. **48**(18): p. 3499-513.
131. Dehdashti, F., et al., *Evaluation of [(89)Zr]trastuzumab-PET/CT in differentiating HER2-positive from HER2-negative breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2018. **169**(3): p. 523-530.
132. Bensch, F., et al., *(89)Zr-trastuzumab PET supports clinical decision making in breast cancer patients, when HER2 status cannot be determined by standard work up*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. **45**(13): p. 2300-2306.