

# **Prognostische Wertigkeit der PET-CT 4 Wochen nach Radioembolisation von Brustkrebslebermetastasen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Yamen Al-Khalaf**

aus Aleppo/Syrien

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Hojjat Rahim Ahmadzadehfar
2. Gutachter: Prof. Dr. Glen Ole Kristiansen

Tag der Mündlichen Prüfung: 04.12.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

*Gerne möchte ich meine Arbeit den Menschen widmen, die mir zur Seite gestanden und die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht haben.*

*Insbesondere widme ich meine Arbeit*

*meiner Mutter Sana Mahfouz,*

*meinem Vater Ahmad Al-Khalaf,*

*meinem Schwiegervater Said Bourenane,*

*meiner Ehefrau Salma Bourenane-Al-Khalaf,*

*meiner Schwiegermutter Mahbouba Djelassi und*

*meinen Kindern Ahmed Said und Yosef Al-Khalaf.*



## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>9</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>11</b>
<b>2.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms</b>	<b>11</b>
<b>2.2 Pathomorphologie des Mammakarzinoms</b>	<b>15</b>
2.2.1 Nicht-invasive Karzinome	15
2.2.2 Invasive Karzinome	15
<b>2.3 TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadien Einteilung (8. Auflage)</b>	<b>19</b>
<b>2.4 Lokalisation, Wachstum und Metastasierung des Mammakarzinoms</b>	<b>24</b>
<b>2.5 Diagnostik des Mammakarzinoms</b>	<b>25</b>
2.5.1 Bildgebende Verfahren	26
2.5.2 Ausbreitungsdiagnostik bei metastasiertem Mammakarzinom und Vorsorge	26
<b>2.6 Therapie des Mammakarzinoms</b>	<b>27</b>
<b>2.7 Therapiemöglichkeiten des hepatisch metastasierten Mammakarzinoms</b>	<b>30</b>
2.7.1 Chirurgie des metastasierten Mammakarzinoms	31
2.7.2 Medikamentöse Therapie	32
2.7.3 Strahlentherapie	32
2.7.4 Lokale Ablation	33
2.7.5 Selektiv interne Radio-Therapie (SIRT)	33
<b>2.8 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)</b>	<b>36</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>41</b>
<b>3.1 PET-CT-Bildgebung</b>	<b>43</b>
<b>3.2 Radioembolisation</b>	<b>43</b>
<b>3.3 Beurteilung der Therapieverlauf und der Toxizität</b>	<b>44</b>
<b>3.4 Statistische Analyse</b>	<b>45</b>
<b>3.5 Zentrale Ergebnisse</b>	<b>45</b>
<b>3.6 Abschlussergebnisse</b>	<b>46</b>
<b>4. Diskussion</b>	<b>51</b>

<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>59</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>60</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>63</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>77</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
ASR	engl. „age standardized rate“ hier Weltstandard
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Datasystem
BRCLM	Chemoresistant Breast Cancer Liver Metastases
BSA	Body Surface area
CI	Confidence Interval
COX-Regrission	Cox'sches Regressionmodell
CR	Complete Remission
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Event
cTNM	Klinische (prätherapeutische) Tumor, Nodes, Metastasen
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EHD	Extrahepatic Disease
EIC	Extensive intraduktale Komponente
FDG	F-2-Fluor-2-Deoxy-D-Glukose
<sup>18</sup> FDG-6-P	<sup>18</sup> FDG-6-Phosphat
FTV	Functional Tumor Volume
Glut-1	Glukosetransporter 1
GY	Gray
HER 2	Humaner epidermaler Rezeptor 2
IDC	Invasives duktales Mammakarznom
KM-MRT	Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LITT	Lasenindizierte Thermotheapie
LSO	Lutetium Oxyorthosilicate
MAA	Macroaggregated Albumin

MIRD	Medical international Radiation Dose
MRT	Magnetresonanztomographie
MTV	Metabolisches Tumervolumen
NIH	National Institutes of Health
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NOS	Not Otherwise Specified
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OS	Overall Survival
OSEM	Ordered Subset Expectation Maximization
PD	Progressive Disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression-free Survival
PR	Partielle Remission
pTNM	primär (postoperative) Tumor, Nodes, Metastasen
RE	Radioembolisation
RECIST	Response Criteria In Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
RKI	Robert Koch-Institut
ROI	Region Of Interest
SD	Stable Disease
SIRT	Selektiv Interne Radio-Therapie
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SUV	Standard Uptake Value
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TLG	Glykolyse der Tumorkläsion
TRM	Tumorregister München
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	Weltgesundheitsorganisation, engl. world health organization
<sup>99m</sup> Tc-MAA	Technetium-99m-Macroaggregated Albumin
<sup>90</sup> Y	Yttrium-90

## 1. Einleitung

Hepatische Metastasen treten bei einem hohen Anteil von Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Brustkrebs auf und sind mit einem schlechten Outcome assoziiert (Jardines et al., 1993; Zinser et al., 1987; O`Reilly et al., 1990). Die meisten Patienten mit Lebermetastasen eignen sich aufgrund extrahepatischer Erkrankungen oder einer breiten Streuung der Metastasen in der Leber nicht für eine kurative chirurgische Therapie (Haug et al., 2012). Trotz signifikanter Fortschritte bei der systemischen Chemotherapie beträgt die Überlebensrate der Patienten beim Auftreten von Lebermetastasen lediglich 60 % (Kato, Severson und Schwartz, 2001). Bei 20 % der Brustkrebspatienten trägt neben der Metastasenbildung ein Leberversagen zum Tod der Patienten bei (Zinsener et al., 1987; O`Reilly et al., 1990; Hagemester et al., 1980). Auf die Leber abzielende Therapien wie die Radioembolisation mit Yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) haben sich als palliative Therapieoptionen für Lebermetastasen verschiedener Herkunft erwiesen (Geschwind et al., 2004; Ibrahim et al., 2008; Jiao et al., 2007; Kennedy et al., 2009; Salem et al., 2006; Jakobs et al., 2008; Kennedy et al., 2007) und können die Tumormasse signifikant senken sowie das Überleben verlängern (Kennedy et al., 2009; Salem et al., 2006). Veröffentlichte Daten zu Ansprech- und Überlebensraten nach Radioembolisation von Lebermetastasen bei Brustkrebspatienten reichen von 39–61 % beziehungsweise 2–14 Monaten (Bangash et al., 2007; Coldwell et al., 2007; Jakobs et al., 2008).

Die  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose Positronen-Emissionstomographie CT (FDG-PET/CT) hat sich als vielversprechende Methode zur Überwachung der Therapieantwort und zur Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen inklusive Brustkrebs erwiesen (De Geus-Oei et al., 2008; Juweid et al., 2006; Ott et al., 2006; Farrag et al., 2010). In einer neueren Studie wurde die durch FDG-PET/CT gemessene metabolische Aktivität 3 Monate nach Radioembolisation als der einzige unabhängige Prädiktor für das Überleben von Patienten mit Brustkrebs-Lebermetastasen identifiziert (Haug et al., 2012). Jedoch wurde bisher der optimale Zeitpunkt zur Prüfung des metabolischen Ansprechens noch nicht bestimmt. Vorangegangene Studien untersuchten das Ansprechen 2–3 Monate nach der Behandlung, weil dieser Zeitraum zur Beurteilung des therapeutischen Erfolgs sinnvoll schien. Nach unse-

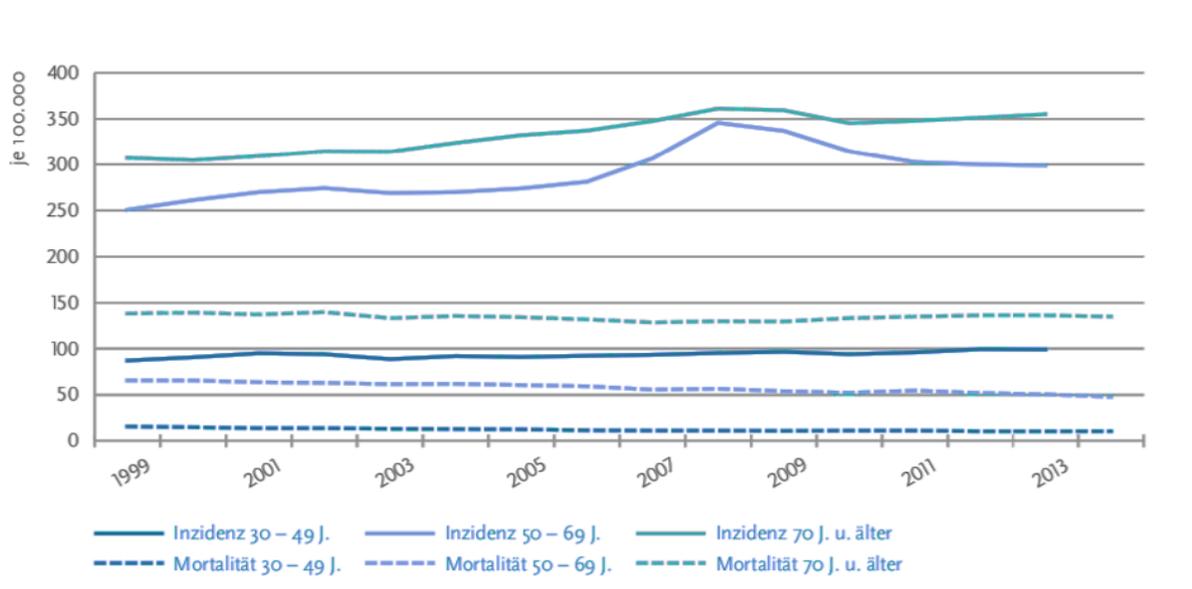
rem Wissen wurde bisher kein früherer Zeitpunkt für die Beurteilung des Stoffwechsels mit FDG-PET/CT untersucht. Das Ziel dieser Studie war es, die Rolle der Messung eines frühen (4 Wochen nach der Behandlung) metabolischen Ansprechens mittels FDG-PET/CT zur Vorhersage von Überlebensraten bei Patienten mit bevorzugt in die Leber metastasierendem Brustkrebs zu evaluieren.

Die Zielsetzung dieser Arbeit besteht in der Messung der frühen Tumorstoffwechselaktivität vier Wochen nach Radioembolisation mit Yttrium-90-Mikrosphären durch eine <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT-Analyse bei Brustkrebspatientinnen mit Lebermetastasen sowie der Evaluation der Ergebnisse als Prognosefaktor für das Gesamtüberleben.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

In den westlichen Staaten ist das Mammakarzinom der häufigste maligne Tumor der Frau und zeigt eine stetig zunehmende Inzidenz. Allein in Deutschland erkrankten im Jahr 2013 ca. 71.000 an Brustkrebs. Im Jahr 2013 waren laut einer Statistik des Robert-Koch-Instituts etwa 316.000 Frauen an Brustkrebs erkrankt. Das Mammakarzinom ist für 26,4 % aller jährlichen Malignom-Neuerkrankungen bei Frauen verantwortlich. Die kumulative Wahrscheinlichkeit, bis zum 80. Lebensjahr an einem Mammakarzinom zu erkranken, wird bei einer Frau in Deutschland auf über 10 % geschätzt. Somit steigt mit zunehmendem Alter das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Jährlich sterben 19.000 Frauen in Deutschland an Mammakarzinomen. Das Mammakarzinom ist die häufigste Todesursache bei Frauen im Alter zwischen 35 und 55 Jahren. Dabei variieren die Inzidenz und die Mortalität des Mammakarzinoms altersabhängig (Robert-Koch-Institut 2013, siehe **Tab.1** Robert Koch-Institut 2004 und **Abb.1** Zentrum für Krebsregisterdaten, Statistisches Bundesamt 2014).



**Abb. 1:** Neuerkrankungs- und Sterberaten für Frauen an Brustkrebs (ICD-10 C50) nach Altersgruppe, Deutschland, 1999–2013/2014. Quelle: Statistisches Bundesamt, Zentrum für Krebsregisterdaten

**Tab. 1:** Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms nach Altersgruppen, Deutschland 2004 (Robert Koch-Institut 2004)

<u>Alter in Jahren</u>	<u>Frauen pro 100.000</u>	
	Inzidenz	Mortalität
Bis unter 45	20,8	4,1
45 bis unter 60	186,7	47,3
60 bis unter 75	238,5	86
75 bis älter	274,7	172,5
Insgesamt	<b>112,9</b>	<b>42,3</b>

Obwohl die Ätiologie des Mammakarzinoms noch nicht vollständig verstanden ist, geht man von einer multifaktoriellen Genese aus. Dabei sind sowohl endogene als auch exogene Faktoren von Bedeutung.

Einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von Brustkrebs ist eine positive Familienanamnese. Im Allgemeinen wird ein Mammakarzinom beim Vorhandensein von zwei oder mehr Brustkrebserkrankungen bei Verwandten erstes bzw. zweiten Grades als „familiärer Brustkrebs“ eingestuft. Laut zahlreicher Studien besitzt eine Frau mit einer positiven Familienanamnese (im Vergleich zu einer Frau ohne Mammakarzinomerkrankungen in der Familie) ein 1,5- bis 2,5-fach höheres Risiko, ein Mammakarzinom zu entwickeln. Dieses Risiko variiert mit dem Alter des Erkrankungsbeginns bei den Verwandten. Je früher die Erkrankung bei den Verwandten aufgetreten ist, desto größer ist das Risiko für die Angehörigen, an Brustkrebs zu erkranken (Hankey et al. 1999; Jemal et al. 2005; Lynch et al. 1984; Marcus et al. 1994). Zusätzlich stellt das Alter ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms. Brustkrebs stellt bei Frauen im Alter über 65-Jahren eine der häufigsten Ursache. Das Auftreten von Brustkrebs bei Frauen im jüngeren Alter stellt einen ungünstigen Risikofaktor dar (Ruibal et al. 2014, Tao et al. 2014).

Eine Diagnose des Mammakarzinoms in einem frühen Stadium begünstigt die Heilung. Die Diagnose eines primären Brustkrebses ist bei jungen Frauen erschwert, da die Brustdrüsen einen vorhandenen Tumor im Anfangsstadium überdecken können. Außerdem ist die Spezifität der Mammographie aufgrund vieler falsch-positiver Befunde relativ niedrig. Zu den möglichen falsch positiven Befunden zählen z. B. Fibroadenome. Das-

selbe Problem tritt bei der Magnetresonanztomographie (MRT) und bei der konventionellen Sonographie auf. Aufgrund solcher Befunde werden viele unnötige Biopsien durchgeführt (Jackson 1990; Gilles et al. 1994).

Im Münchener Krebsregister liegt der Anteil kleiner Mammakarzinome (T1N0M0, T1N+M0, T2N0M0, T2N+M0) bei 85,9 %. Die Mastektomie galt bis Ende der 1980er Jahre als übliche Behandlung des Brustkrebses. Nach der National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference im Jahre 1991 kam es zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie der kleinen Brustdrüsenkarzinome (Anonymous 1991). Ab diesem Zeitpunkt wurden diese Stadien des Mammakarzinoms brusterhaltend operiert und nachbestrahlt. Bei einem hohen Risiko wurden zusätzliche adjuvante und systemische Therapien durchgeführt.

Einige wichtige epidemiologische Parameter des Mammakarzinoms sind der **Tab.2** zu entnehmen. Diese Daten wurden aus verschiedenen Quellen zusammengetragen und sind im Wesentlichen Mitteilungen des Tumorregisters München (TRM) entnommen (Anonymous 1997; Robert Koch-Institut 2000)

**Tab. 2:** Epidemiologische Basiszahlen des Mammakarzinoms.

Jährliche Neuerkrankungen in Deutschland (absolut) (Robert Koch-Institut 2000)	2000	47517 Frauen
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen (Robert Koch-Institut 2000)	2000	24,40 %
Rohe Inzidenz bei 42 Mio. Frauen in Deutschland (Robert Koch-Institut 2000)	2000	112,9 je 100.000 Frauen
Inzidenz (RKI) Weltstandard (ASR)	2000	64,0 je 100.000 Frauen
Rohe Inzidenz (TRM)	1998–2000	150,9 je 100.000 Frauen
Inzidenz (TRM) Weltstandard (ASR)	1998–2000	86,4 je 100.000 Frauen
Kumulative Inzidenz bis zum 74. Lebensjahr (EBCTCG 2000)	1998–2000	9,80 %
<b>Alter</b>		
Mittleres Erkrankungsalter (EBCTCG 2000)	1998–2000	63,9 Jahre
Erkrankungsalter (10 % jünger als bzw. 10 % älter als) (RKI)	ab 1994	44 Jahre bzw. 79 Jahre
Mediane Überlebenszeit (tumorabhängiger Tod) für M0 (EBCTCG 2000)	ab 1994	7,0 Jahre
Mediane Überlebenszeit (tumorabhängiger Tod) für alle inkl. M1 (EBCTCG 2000)	ab 1994	6,3 Jahre
Mittleres Sterbealter (Engel et al. 2000)	1998–2000	71,6 Jahre
<b>Überleben</b>		
5-Jahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben)	ab 1994	77,00 %
10-Jahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben)	ab 1994	61,00 %
5-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben)	ab 1994	83,00 %
10-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben)	ab 1994	70,00 %
<b>Sterbefälle</b>		
Sterbefälle an Brustkrebs in Deutschland	2000	17.814 Frauen
Anteil an krebisbedingten Sterbefällen in Deutschland	2000	17,80 %
Rohe Mortalität (RKI)	2000	42,3 je 100.000 Frauen
Mortalität (RKI) Weltstandard (ASR)	2000	19,5 je 100.000 Frauen
Rohe Mortalität (TRM)	1998–2000	47,7 je 100.000 Frauen
Mortalität (TRM) Weltstandard (ASR)	1998–2000	20,4 je 100.000 Frauen

## 2.2 Pathomorphologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist ein vom Epithel der Drüsenlobuli oder Milchgänge ausgehender bösartiger Tumor. Es zeigt eine wiete Bandbreite an unterschiedlichen molekularen, morphologischen, histopathologischen und immunhistochemischen Eigenschaften auf (Makki J et al. 2015, Kim H et al. 2016). Die Entwicklung des Mammakarzinoms erfolgt biphasisch über intraepitheliale Stadien, die nach mehrjähriger Latenz in ein infiltrierendes Karzinom übergehen (v. Fournier et al., 1980).

### 2.2.1 Nicht-invasive Karzinome

#### Intraduktales Karzinom (Duktales Carcinoma in situ, DCIS)

Histologisch sind 85–90 % der Mammakarzinome duktaler Genese (DCIS und Invasives duktales Mammakarzinom IDC). Diese Tumoren wachsen innerhalb der anatomischen Grenzen der Milchdrüsengänge, ohne die Basalmembran zu durchbrechen (Weyerstahl und Genz 2007). Beim DCIS handelt es sich um eine präkanzeröse Läsion. Diese Gruppe von Erkrankungen ist prognostisch sehr heterogen. Die wichtigsten Prädiktoren für das biologische Verhalten sind in erster Linie der Differenzierungsgrad, der Resektionsgradstatus und die Ausdehnung der Läsion (Makki J et al. 2015, Nakagawa S et al. 2016, Lagios 1995, Fischer et al. 1995; Silverstein 1997).

#### Lobuläres Karzinom (Lobuläres Carcinoma in situ, LCIS)

Das LCIS ist eine Wucherung neoplastischer Zellen in den Läppchen der Brustdrüse, die auf die intralobulären Ductuli übergreifen kann. Es handelt sich primär um ein nicht-invasives Karzinom der weiblichen Brust. Obwohl sich das LCIS an „Ort und Stelle“ (*in situ*) befindet, kann es sich zu einem invasiven Mammakarzinom entwickeln. Das LCIS ist somit ein Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs. Das LCIS tritt in etwa 46–85 % aller Fälle multizentrisch und in etwa 30–67 % aller Fälle bilateral auf. Frauen nach der Menopause sind häufiger betroffen (Makki J et al. 2017, Nakagawa et al. 2017, Langlands F et al. 2016, Michaut M et al. 2016, S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft 2017; O'Malley und Pinder 2006).

### 2.2.2 Invasive Karzinome

Eine histologische Typisierung entsprechend der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (engl. world health organization, WHO) (vgl. **Tab.3**, WHO 2003)

ist bei allen invasiven Mammakarzinomen im Rahmen einer präoperativen Diagnostik durchzuführen. Verschiedene histologische Typen nehmen einen nachweislich günstigeren Verlauf (Ellis et al. 1992; Rosen et al. 1993). Zu den prognostisch günstigen Entitäten zählen das tubuläre, tubulo-lobuläre, papilläre, invasive kribriforme, muzinöse und das adenoid-zystische Karzinom. (Fisher et al. 1993). Das tubuläre, das papilläre und das muzinöse Karzinom weisen 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 95 % auf. Das rein kribriforme Karzinom hat eine 5-Jahres-Überlebensrate von 93 %.

**Tab. 3:** WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome (WHO 2003).

– Invasiv-duktales Karzinom, not specified tumor, (NST) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemischter Typ</li> <li>• Pleomorphes Karzinom</li> <li>• Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen</li> <li>• Karzinom mit chorionkarzinomartigen Merkmalen</li> <li>• Karzinom mit melanotischen Merkmalen</li> </ul>
– Invasives lobuläres Karzinom
– Tubuläres Karzinom
– Invasives kribriformes Karzinom
– Medulläres Karzinom
– Muzinöses Karzinom und andere Muzin-reiche Tumoren <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muzinöses Karzinom</li> <li>• Zystadenokarzinom und zylinderzelliges muzinöses Karzinom</li> <li>• Siegelringzell-Karzinom</li> </ul>
– Neuroendokrine Tumoren <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solides neuroendokrines Karzinom</li> <li>• Atypischer Karzinoidtumor</li> <li>• Kleinzelliges Karzinom</li> <li>• Großzelliges neuroendokrines Karzinom</li> </ul>
– Invasives papilläres Karzinom
– Invasives mikropapilläres Karzinom
– Apokrines Karzinom

– Metaplastische Karzinome <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rein epitheliale metaplastische Karzinome</li> <li>• Plattenepithelkarzinom</li> <li>• Adenokarzinom mit Spindelzell-Metaplasie</li> <li>• Adenosquamöses Karzinom</li> <li>• Mukoepidermoides Karzinom</li> <li>• Gemisches epithelial-/mesenchymales metaplastisches Karzinom</li> </ul>
– Lipidreiches Karzinom
– Sekretorisches Karzinom
– Onkozytäres Karzinom
– Adenoid-zystisches Karzinom
– Azinuszell-Karzinom
– Glykogen-reiches Klarzellkarzinom
– Sebazeöses Karzinom
– Inflammatorisches Karzinom

Zur Abgrenzung eines „reinen“ Karzinomtyps von gemischten Typen bietet sich gemäß den EU-Leitlinien und der WHO-Klassifikation (Amendoeira 2006; WHO 2003) folgende Faustregel an. Ein Karzinom ist einem „reinen“ Typ zuzuordnen, wenn mindestens 90 % des Tumors das jeweils charakteristische Muster aufweisen. Übersteigt der Anteil einer zweiten Komponente die 10 %-Grenze, so liegt ein gemischter Typ vor, wobei gemäß WHO (2003) bei gemischten Typen das invasive duktales Muster 10–49 % des Tumors ausmacht.

### **Invasiv duktales Karzinom**

Das Ausmaß der intraduktalen Tumorkomponente bei den invasiv duktales Mammakarzinomen spielt in der brusterhaltenden Chirurgie eine wichtige Rolle.

Es werden folgende Entitäten unterschieden:

- Invasiv duktales Karzinom mit prädominierender intraduktaler Komponente: Verhältnis von intraduktalem zu invasivem Tumoranteil mindestens 4:1, d. h. mindestens 80 % der Tumorschnittfläche werden von dem intraduktalen Tumoranteil eingenommen.

- Invasiv duktales Karzinom mit extensiver intraduktaler Komponente (EIC): Intraduktaler Tumoranteil von mindestens 25 %, der über die Grenze des invasiven Tumorteils hinausreicht.

Für die EIC wird nach Tumorektomie und primär adjuvanter Radiotherapie ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko beschrieben. Von entscheidender Bedeutung für das Rezidivrisiko nach brusterhaltender Chirurgie spielt der Abstand zum Resektionsrand (Gage et al. 1996).

### **Invasiv lobuläres Karzinom**

Das invasiv lobuläre Karzinom ist durch Kleinzelligkeit, diffuses infiltrierendes Wachstum und begleitende Desmoplasie gekennzeichnet. Von dem klassischen Erscheinungsbild werden Subgruppen mit unterschiedlichem prognostischem Verhalten abgegrenzt (alveoläre, tubulo-lobuläre, siegelringzellige, solide und pleomorphe Varianten sowie Mischtypen). Das invasiv lobuläre Karzinom verhält sich prognostisch wie das invasiv duktales Karzinom.

### **Andere invasive Karzinome**

Zur Diagnostik eines medullären Karzinoms muss der gesamte Tumor folgende Charakteristika aufweisen:

- synzytiales Wachstumsmuster (> 75 % der Tumorfläche)
- keine glanduläre Differenzierung
- diffuse lymphoplasmazelluläre Infiltration (moderat bis stark)
- mäßig bis starke Kernpleomorphie (zahlreiche Mitosen)
- zirkulär scharfe Begrenzung (Übersichtsvergrößerung)

Das typische medulläre Karzinom weist trotz des hohen Kerngradings und der hohen Mitoserate eine bessere Prognose auf als schlecht differenzierte invasiv duktales Mammakarzinome. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei bis zu 84 % (nodal-negativ) (Bässler 1997; O'Malley und Pinder 2006; WHO 2003).

Bei muzinösen Karzinomen sind Inseln relativ gleichförmiger Zellen von extrazellulärem Schleim umgeben. Für eine WHO-Klassifikation als rein muzinöses Karzinom muss der Tumor vollständig muzinös differenziert sein (WHO 2003). Dies trifft auf maximal 2 %

der invasiven Mammakarzinome zu. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 80–100 % (O'Malley und Pinder 2006; WHO 2003).

Das klassische tubuläre Karzinom, das derzeit weniger als 2 % der Mammakarzinome ausmacht, wird bei subtiler radiologischer Diagnostik häufiger gefunden. Sein Anteil an Tumoren von weniger als 1 cm Durchmesser beträgt mindestens 8 %, in reinen Screening-Populationen sogar 9–19 %. Die Diagnose eines (reinen) tubulären Karzinoms erfordert, dass der Tumor zu > 90 % aus tubulären Strukturen mit den beschriebenen strukturellen und zytologischen Kriterien besteht (WHO 2003).

Der Morbus Paget der Mamille ist eine intraepidermale Manifestation eines duktales Mammakarzinoms, dem meistens ein intraduktales Karzinom zugrunde liegt. Die Prognose wird bestimmt durch den Tumortyp, die Ausdehnung und die Metastasierung des assoziierten Karzinoms.

Bei dem inflammatorischen Mammakarzinom handelt es sich in aller Regel um gering differenzierte invasiv duktales Karzinome mit einer meist ausgeprägten Lymphangiosis carcinomatosa. Das inflammatorische Mammakarzinom erreicht selbst bei optimaler Chemotherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von höchstens 50 % und stellt damit eine prognostisch besonders ungünstige Untergruppe des Mammakarzinoms dar (Genet et al. 2007).

### **2.3 TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadien Einteilung (8. Auflage)**

Zur Beschreibung der Tumorausbreitung des Mammakarzinoms werden zwei TNM-Klassifikationen verwendet:

- die klinische (prätherapeutische) cTNM- und
- die pathologische pTNM-Klassifikation.

Die TNM-Klassifikation berücksichtigt drei, für die weitere Behandlung wichtige Merkmale der Erkrankung:

- T-Tumor (Brustkrebs): Größe und Ausbreitung des Mammakarzinoms in der Brust (in cm)
- N-Lymphknotenmetastasen: Ausschluss oder Beschreibung von Lymphknotenmetastasen und deren Ausbreitung.

- M-Fernmetastasen (Tochtergeschwülste): Ausschluss oder Beschreibung von Fernmetastasen. (UICC 2017)

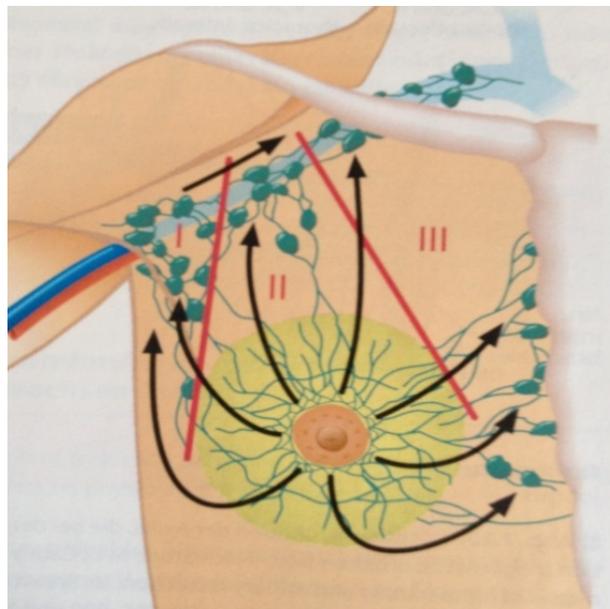
Bei der pathologischen Klassifikation (pTNM, siehe **Tab. 4**) ist das Mammakarzinom operiert und das Gewebe histologisch untersucht (pT), die Lymphknoten sind operiert und histologisch untersucht (pN) und das Gewebe aus Fernmetastasen ist histologisch untersucht (pM).

**Tab. 4:** pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms.

<b>T-Staging</b>		<b>Merkmalsausprägung</b>
pTX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0		Kein Nachweis eines Primärtumors
pTis (DCIS)		Duktales Carcinoma in situ
pTis (LCIS)		Lobuläres Carcinoma in situ
pTis (Paget)		Morbus Paget der Mamille (Adenocarcinoma in situ der Epidermis), falls Morbus Paget assoziiert mit Tumor gilt Größe des Tumors
pT1	pT1 mic	Mikroinvasion $\leq 1$ mm im größten Durchmesser
	pT1 a	Tumor 1,1–5 mm im größten Durchmesser
	pT1 b	Tumor 5,1–10,0 mm im größten Durchmesser
	pT1 c	Tumor 10,1–20,0 mm im größten Durchmesser
pT2		Tumor 20,1–50,0 mm im größten Durchmesser
pT3		Tumor 50,1 mm und mehr im größten Durchmesser
pT4	pT4a	Tumor infiltriert Brustwand, wobei der Musculus pectoralis major nicht als Brustwand zählt
	pT4b	Hautödem (peau d'orange) oder Ulzeration der Haut oder Satelliten-Hautmetastasen der ipsilateralen Brust
	pT4c	T4a und T4b liegt zusammen vor
	pT4d	inflammatorisches Mammakarzinom

Zu den regionären Lymphknoten, die beim Brustkrebs eine Rolle spielen, gehören die Lymphknoten der Axilla, infraclaviculäre Lymphknoten und supraclaviculäre Lymphknoten der gleichen Seite. Bei den axillären Lymphknoten werden drei Lymphknotenstationen unterschieden (siehe Abb. 2):

- **Level I:** Lymphknoten der unteren Axilla. Die Lymphknoten liegen anatomisch lateral des lateralen Randes des Musculus pectoralis minor (kleiner Brustmuskel).
- **Level II:** Lymphknoten der mittleren Axilla. Lymphknoten, die anatomisch zwischen dem medialen und lateralen Rand des Musculus pectoralis minor liegen, und die Lymphknoten, die zwischen dem kleinen Brustmuskel und dem großen Brustmuskel (Musculus pectoralis major) liegen. Diese Lymphknoten werden auch als Rotter-Lymphknoten bezeichnet.
- **Level III:** Apikale Lymphknoten. Lymphknoten, die medial des medialen Randes des Musculus pectoralis minor liegen, einschließlich der supraclaviculären und infraclaviculären (apikalen) Lymphknoten.



**Abb. 2:** Regionäre Lymphknoten nach Monaghan JM (1995) Mammaoperationen. In: Hirsch et. Al. (Hrsg) Atlas der gynäkologischen Operationen, 5. Auflage Thieme, Stuttgart.

Bei Infiltration der medialen Lymphknoten besteht die Möglichkeit des Einbruchs in die parasternalen und mediastinalen Lymphknoten und der Ausbildung einer Lymphangiosis

carcinomatosa der Lunge oder der Pleura. Die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen im Bereich der Arteria mammaria interna hängt von der Lage des Primärtumors und vom Axillabefall ab (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

**Tab. 5:** Lokalisation des Primärtumors und Infiltration der axillären Lymphknoten bei Befall der Lymphknoten der Arteria mammaria interna (Schmoll et al. 1999).

Lokalisation		Oben Innen (%)	Unten Innen (%)	Zentral (%)	Oben außen (%)	Unten außen (%)
Internabefall	Axilla nicht infiltriert	15	6	7	4	5
	Axilla infil- triert	45	72	46	22	19

**pN-Klassifikation:**

Die pN-Klassifikation erfordert die Resektion und histologische Untersuchung zumindest der 'Level I Lymphknoten'. Es sollten mindestens zehn Lymphknoten histologisch untersucht werden und die Zahl der untersuchten Lymphknoten sollte angegeben werden. Für die pathologische Klassifikation kann auch die Untersuchung von Sentinellymphknoten herangezogen werden (siehe Tab. 6).

**Tab. 6:** pN-Klassifikation – Lymphknotenmetastasen > 2 mm (axillar und/oder Mammaria) in Abhängigkeit von der Lokalisation. (Wittekind et al. 2002).

Mammaria-Lymphknoten	Tumorfrei	Axilla-Lymphknoten		
		1-3 LK-Befall	4-9 LK-Befall	≥ 10 LK-Befall
Tumorfrei oder nicht untersucht	pN0	pN1a	pN2a	pN3a
Nur histologisch befallen	pN1b	pN1c	pN3b	pN3b
Klinischer oder makroskopische Befund	pN2b	pN3b	pN3b	pN3b
pN3a	Metastase(n) in ≥10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (wenigstens eine > 2 mm) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten			
pN3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten			

### **pM-Klassifikation:**

Bei der pM-Klassifikation unterscheidet man drei Gruppen:

- MX Fernmetastasen wurden nicht untersucht
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

### **Stadien-Festlegung**

Das Ziel der Stadien Festlegung ist das Zusammenfassen verschiedener T-, N- und M-Klassen mit vergleichbarer Prognose. Dadurch soll die Auswahl einer optimierten Therapie erleichtert werden (siehe Tab. 7).

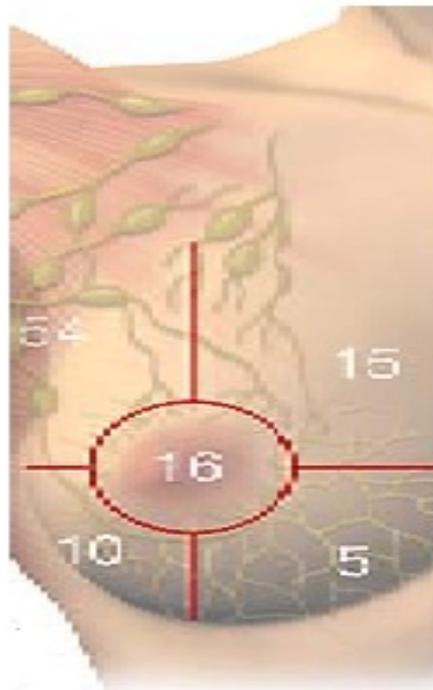
**Tab. 7:** UICC-(Union internationale contre le cancer)-Stadien I-IV 2017 Stadien Mammatumoren.

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1*	N0	M0
Stadium IB	T0, T1*	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIA	T2	N1	M0
	T3	N0	Mo
Stadium IIIA	T0, T1*, T2	N1, N2	M0
	T3		
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Alle T	N3	M0
Stadium IV	Alle T	Alle N	M1

\*Schließt T1 mit ein

#### 2.4 Lokalisation, Wachstum und Metastasierung des Mammakarzinoms

In 55 % der Fälle befindet sich das Mammakarzinom im oberen äußeren Quadranten, meist einseitig mit Bevorzugung der linken Brustdrüse (54 % linke Brust, 46 % rechte Brust, siehe Abb. 3). Abhängig von der histomorphologischen und biologischen Charakteristik des Karzinoms kann die Metastasierung bereits früh erfolgen. Zwischen der Größe des primären Tumors und der Geschwindigkeit seiner metastatischen Ausbreitung besteht eine direkte Beziehung. Das Mammakarzinom metastasiert lymphogen in die regionären Lymphknoten. Organe der hämatogenen Metastasierung sind Knochen, Lunge, Pleura, Leber und Gehirn sowie seltener Ovarien (siehe **Tab. 8**).



**Abb. 3:** Lokalisationshäufigkeit; Hirsch et al. (Hrsg.): Atlas der gynäkologischen Operationen, 5. Auflage Thieme, Stuttgart. MediDesign Frank Geisler.

**Tab. 8:** Erstmanifestation von Metastasen des Mammakarzinoms (Weyerstahl und Genz 2007).

Ossär	35 %
Lokorregionär	20 %
Pulmonal	20 %
Gemischt	20 %
Viszeral (meist hepatisch)	5 %

## 2.5 Diagnostik des Mammakarzinoms

Als notwendige Basisuntersuchungen gelten:

- Anamnese und Klinische Brustuntersuchung: Inspektion, Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten
- Mammographie
- Ultraschall

Bei einem auffälligen Befund der Brustuntersuchung soll die Diagnostik durch bildgebende Verfahren und ggf. eine histologische Untersuchung komplettiert werden (NICE

2009b; NZGG 2009). Bei Frauen unter 40 Jahren und einem symptomatischen Befund stellt die Sonographie die bildgebende Methode der ersten Wahl dar (Nothacker et al. 2007). Bei der Durchführung und der Befundung diagnostischer Maßnahmen sollten die Wirkungen endogener und exogener Hormone berücksichtigt werden (Turnbull et al. 2010; Albert et al. 2008).

### **2.5.1 Bildgebende Verfahren**

#### **Mammographie**

Bei Frauen über 40 Jahre und auffälligem Befund sollte eine Mammographie durchgeführt werden (NICE 2009b; NZGG 2009). Die Sensitivität der Mammographie ist bei hoher mammographischer Dichte (ACR (American College of Radiology) III und IV) nicht ausreichend, sodass eine ergänzende Sonographie durchgeführt werden sollte (Nothacker et al. 2009).

#### **Sonographie**

Die Sonographie ist eine Zusatzuntersuchung für die Abklärung unklarer Befunde (klinisch/mammographisch) und soll insbesondere zur Abklärung klinisch nicht tastbarer, mammographischer Befunde BI-RADS 0, III, IV und V eingesetzt werden (Albert et al. 2008; NICE 2009b; NZGG 2009; NICE 2009; Nothacker et al. 2007).

Die systematische und die reproduzierbare Durchuntersuchung beider Mammae und der Axillae ist das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie. Die Befunde sind reproduzierbar zu dokumentieren. (Madjar et al. 2006; Madjar 2010)

#### **Kontrastmittel-MRT (KM-MRT)**

Die Durchführung einer KM-MRT der Mammae ist zur prätherapeutischen Diagnostik routinemäßig nicht indiziert. Eine KM-MRT sollte nur dann erfolgen, wenn die Möglichkeit einer MRT-gestützten Intervention vorhanden ist (Houssami et al. 2008; Turnbull et al. 2010).

### **2.5.2 Ausbreitungsdiagnostik bei metastasiertem Mammakarzinom und Vorsorge**

Bei einem metastasierten Mammakarzinom können zur Ausbreitungsdiagnostik folgende Verfahren durchgeführt werden:

- Körperliche Untersuchung

- Biopsie vom betroffenen Organ zur histologischen Sicherung
- Bildgebende Verfahren
- Bestimmung von Tumormarkern im Serum (Scully OJ et al. 2012)

Den Leitlinien zufolge und laut Empfehlung der American Society of Oncology ist eine regelmäßige Anamnese, körperliche Untersuchung und die Durchführung von Mammographie wie folgt empfohlen:

- In den ersten drei Jahren sollte 3-6 Monate eine körperliche Untersuchung folgen. Im 4. Und 5. Jahr alle 6-12 Monate und danach jährlich.
- Eine Nachsorgemammographie sollte bei Frauen, welche eine brusterhaltende Operation bekommen haben, ein Jahr nach der initialen Mammographie sowie 6 Monate nach stattgehabter Strahlentherapie. Danach sollte eine Mammographie jährlich durchgeführt werden.

Sobald sich der klinische Verdacht auf Tumorrezidiv oder Metastasen ergibt, sind Weiterführende Diagnostik wie die Bestimmung von chemischen Parametern, von Tumormarkern (Ca 15-3 und Ca27.79), Knochenszintigraphie, einer 18 Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie, einer Computertomographie, Leberultraschall, Röntgenbild vom Thorax, einer MRT, indiziert (Scully OJ et al. 2012, Khatcheressian et al. 2013)

## **2.6 Therapie des Mammakarzinoms**

Jährlich werden neue Therapieempfehlungen in interdisziplinären onkologischen Konsilien ausgesprochen. Deshalb haben die hier aufgeführten Behandlungsstrategien keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

- I. Die operative Entfernung des Tumors gilt in der Regel als die Primärtherapie nach der Diagnose »Brustkrebs«. Dabei kann heute in 70–80 % der Fälle brusterhaltend operiert werden. Nach brusterhaltender Operation sollte die Möglichkeit einer adjuvanten Radiotherapie der Patientin in Abhängigkeit vom individuellem Risikoprofil angeboten werden. Die Adjuvante Chemotherapie senkt das Risiko eines lokalen Rezidivs in der Brust bis zu 50 %. (Mehnert et al. 2006, Holland et al. 2002)

- II. Eine brusterhaltende Therapie (BET) ist bei großen, multizentrischen oder weit ausgebreiteten Tumoren nicht möglich; in diesen Fällen muss eine Mastektomie erfolgen.
- III. Eine medikamentöse adjuvante Therapie kommt ergänzend zur Operation und ggf. zur Bestrahlung wie auch bei einer fortgeschrittenen, metastasierten Erkrankung zum Einsatz.

In der postoperativen adjuvanten Behandlung kommen Zytostatika und Hormone bzw. Antihormone zur Anwendung. Bei einer metastasierten Erkrankung kann neben Chemo- und Hormontherapie auch Trastuzumab, ein Antikörper gegen den Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2), eingesetzt werden. Zur Behandlung von Knochenmetastasen, die die Knochensubstanz zerstören können, stehen Substanzen zur Verfügung, die die Knochenauflösung gezielt hemmen (Bisphosphonate). Eine adjuvante Therapie wird heute für die überwiegende Mehrzahl der Patientinnen empfohlen. Nur bei niedrigem Rückfallrisiko kann eine solche Therapie unterbleiben.

Für die Risikoeinschätzung werden u. a. folgende Kriterien berücksichtigt:

- Tumorgroße
- Lymphknotenbefall
- Grading
- Rezeptorstatus
- Menopausenstatus
- Alter

Ein niedriges Risiko ist bei Frauen über 35 Jahren mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren von weniger als 2 cm Durchmesser, niedrigem grading (G1) und tumorfreien Lymphknoten gegeben. Nur wenn alle diese Kriterien erfüllt sind, kann nach derzeitiger Einschätzung auf eine adjuvante Therapie verzichtet werden. Eine Chemotherapie allein oder bei positivem Hormonrezeptorstatus kombiniert mit einer endokrinen Therapie kann sowohl das rezidiv freie Überleben als auch das Gesamtüberleben in allen Altersgruppen bis 70 Jahre verbessern, wobei Frauen unter 50 Jahren am meisten profitieren. (Hu and Mokbel 2001; Semiglazov and Kostetskaia 2001; Visscheret al. 2001; Adenipekun et al. 2002; Barthelmes et al. 2002; Ohsumi et al. 2002)

In Abhängigkeit von den Tumoreigenschaften werden unterschiedliche Behandlungsstrategien verfolgt:

- I. Postoperative Nachstrahlung: Nach einer modifizierten radikalen Mastektomie sowie nach einer BET ist eine Strahlentherapie bei hohem Lokalrezidivrisiko indiziert. Als Risikofaktoren gelten:
  - Infiltration des Musculus pectoralis.
  - Lymphangiosis carcinomatosa
  - G3-Tumoren
  - Multizentrität
  - ausgedehnte Lymphknotenmetastasierung
  - T4-Tumoren
  - Rezeptor-negativer Befund
- II. Kurative Operation und/oder Strahlentherapie: Lokal operable Stadien (T1-2, N0-2, M0)
- III. Adjuvante Chemotherapie: Bekämpfung von Mikrometastasierungen.
- IV. Primäre neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von einer Operation und anschließender Radiatio: Lokal fortgeschrittene Stadien (T3b, T4a und T4b).
- V. Operation mit Rezeptorbestimmung und/oder Strahlentherapie, lokale, arterielle Chemoperfusion mit Mitoxantron: Lokalrezidive
- VI. Systemtherapie: Bei metastasierenden Mammatumoren werden neben lokalen Maßnahmen wie Bestrahlung und Operation in Abhängigkeit von den Prognosekriterien unterschiedliche Therapiemodule gewählt: Hormontherapie, zytostatische Monochemotherapie, intensiviert Polychemotherapie, myeloablative Hochdosispolychemotherapie.

Die gegenwärtig empfohlenen Standardtherapien sind in Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. zusammengefasst (Possinger et al. 1997).

**Tab. 9:** Behandlungsrichtlinien für die lokalregionalen Stadien des Mammakarzinoms.

<b>Stadium</b>	<b>Standardtherapie</b>
<b>lokalisiert operabel</b>	
T1a, T1b N0 M0	BET – Axilladisektion + Bestrahlung der Brust
T1c N0 M0	BET + Axilladisektion ± adjuvante systematische Therapie + Bestrahlung der Brust
T1 N1-3 M0/T2 N0-3 M0	BET – Axilladisektion + adjuvante systematische Therapie + Bestrahlung der Brust
T3 N0-3 M0	Modifizierte radikale Mastektomie + Axilladisektion + adjuvante systematische Therapie + Bestrahlung der Brust
<b>Lokal fortgeschritten</b>	
T4a, b Nx M0	Modifizierte radikale Mastektomie + Axilladisektion + adjuvante systematische Therapie + Strahlentherapie
T4c, d Nx M0	Modifizierte radikale Mastektomie + Axilladisektion + adjuvante systematische Therapie + Strahlentherapie
<b>Lokalrezidiv</b>	
Operabel	Exzision + Nachbestrahlung (wenn noch möglich und nicht R0-reseziert wurde)
Inoperabel	Strahlentherapie Lokale Chemoperfusion + Radiatio

### 2.7 Therapiemöglichkeiten des hepatisch metastasierten Mammakarzinoms

In den letzten Jahren haben sich durch Fortschritte in der Forschung und Therapie Methoden des metastasierten Mammakarzinoms das Überleben der Patientinnen verbessert. Trotzdem stellt eine hepatische Metastasierung des Mammakarzinoms in den meisten Fällen ein lebenslimitierender Faktor dar. Etwa 60 % der Patientinnen mit Le-

bermetastasen des Mammakarzinoms sterben an Leberversagen durch lokale Ausbreitung des Tumors im Leberparenchym. (Sculle OJ et al. 2012, Coldwell DM et al. 2007). Patientinnen mit Lebermetastasen konnten unter einer lokalen Therapie durch eine retrospektive Studie von Eichbaum et al. Im Mittel ein längeres Überleben zeigen als unter systemischer Therapie. (Kostov DV et al., Eichbaum MH et al.).

### **2.7.1 Chirurgie des metastasierten Mammakarzinoms**

Eine Heilung kann nur bei Patientinnen mit auf die Leber begrenzte Metastasierung durch Resektion erzielt werden. Nach einer kurativen Leberresektion zeigen Patientinnen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 25-38 %. Trotzdem tritt ein Rezidiv von hepatischer Metastasierung in bis zu 90 % der Fälle auf. (Coldwell DM et al.).

Eine Resektion der Leber kann vorgeschlagen werden, wenn folgende sechs Kriterien erfüllt sind:

- Ein positives Ansprechen auf chemo- und endokrine Therapie.
- Ein negativer Hiliuslymphknotenstatus.
- Vollständig resezierbare Lebermetastasen.
- Ein niedriges operatives Risiko.
- Eine Größe der Lebermetastase von weniger als 40 mm.
- Keine extrahepatischen Metastasen (Mit Ausnahme von stabilen Knochenmetastasen).

(Coldwell DM et al. 2007, Mariani P et al. 2013, Kostov DV et al. 2013)

Dabei zeigt die Entfernung von Lebermetastasen einen positiven Effekt und ist mit Überlebensvorteil verbunden. Allerdings begrenzt ein Lokalrezidiv in der Leber oder eine viszerale Streuung den Therapieerfolg drastisch.

Für die Meisten Patientinnen stellt jedoch eine Entfernung der Lebermetastasen bedingt durch Größe, Lokalisation oder Anzahl keine therapeutische Option. (Kostov DV et al. 2013, Popperl G et al. 2005, Bathe OF et al. 1999).

### 2.7.2 Medikamentöse Therapie

Bei einem metastasierten Mammakarzinom verlängert eine Chemotherapie das Überleben und verzögert einen Tumorprogress. Bei Mammakarzinom mit Lebermetastasen ist diese mit einem schlechteren Ansprechen auf eine Chemotherapie und mit kürzerem Überleben bezeichnet. Zum Einsatz kommen zytotaxische Medikamente wie Anthrazykline, Taxane und 5-Fluoruracil.

Asymptomatische Patientinnen mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom und vorhandener Östrogenrezeptorexpression können eine endokrine/antihormonelle Therapie erhalten. Aus der Gruppe der Östrogenrezeptorhemmern wird Tamoxifen bei Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom nach den Wechseljahren eingesetzt. Weiterhin kommen Enzymaromatasenhemmer wie Letrozol, Anastrozol und Exemestan, welche den Spiegel von Östrogen senken, zum Einsatz. Als Kombination mit anderen Chemotherapien kann eine antiangiöse Therapie mit Bevacizumab eingesetzt werden. Bevacizumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper und blockiert das Wachstum von neuen Blutgefäßen im Tumor durch Hemmung der Endothelvermehrung. Ebenfalls ist Trastuzumab zur Therapie des hepatisch metastasierten Mammakarzinoms zugelassen. Trastuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, welcher die Proliferation von Tumor mit HER2-Überexpression blockiert. Dieser Antikörper kann als Einzelmedikament oder in Kombination mit z.B. Taxane gegeben werden. Bei den meisten Patientinnen kommt es trotz anfänglichen Ansprechens auf eine Kombinationstherapie zu dem Progresse innerhalb 12-24 Monate. (Scully OJ et al. 2012, Bathe OF et al. 1999, Eichbaum MH et al. 2006, Khatcheressian JI et al. 2013, Coldwell DM et al. 2007, Pagani O et al. 2010).

### 2.7.3 Strahlentherapie

Der oxidative Stress und Schäden am Teilungsapparat während der externen Radiotherapie führen zum Zelluntergang der Tumorzellen. Sie wird meistens als Kombination mit einer Chemotherapie durchgeführt. Das normale Lebergewebe zeigt eine niedrige Toleranz gegenüber ionisierender Strahlung. Hierbei ist die maximal zugelassene Dosis für das gesamte Leberparenchym 35 Gy. Es sind aber zur Zerstörung Mammakarzinommetastasen mehr als 70 Gy nötig. Durch Verabreichung von Yttrium-90 (<sup>90</sup>Y) Mikrosphären als Strahlenquellen können disseminierte Metastasen besser erreicht werden. (Coldwell DM et al. 2007, Brown NS et al. 2001).

#### **2.7.4 Lokale Ablation**

Hierzu stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, die nur bei Patientinnen mit einer begrenzten Anzahl an Lebermetastasen angewendet werden. Zu diesen Verfahren gehören Mikrowellenablation, Kryotherapie, Radiofrequenzablation und die direkte chemische Injektion. Die Leberchemoarterienembolisation ist geeignet für Patientinnen mit höherer Anzahl von Lebermetastasen bei kleinen Tumoren. Die Radiofrequenzablation wird für die Behandlung von primär und sekundär malignen Lebertumoren verwendet. Hier wird eine dünne Elektrode mit Hilfe bildgebender Verfahren in den abzutragenden Tumor angebracht. Hierzu kommt es zu einem Zellschaden durch Ionenbewegung, die in Wärme umgewandelt werden und anschließend zu einer Koagulationsnekrose.

Ebenso können mit der transarteriellen Chemoembolisation kurz genannt TACE primär und sekundär Lebertumoren behandelt werden. TACE wird standardmäßig bei nicht resezierbaren fortgeschrittenen Leberkarzinomen eingesetzt. Hierzu wird das zu embolisierende Material gezielt in die tumorversorgende Arterie injiziert, was zu einem Verschluss in dem Tumorgefäß kommt und damit zu Infarkten und Nekrosen der Tumorzellen.

Eine Alternative stellt die laserinduzierte Thermotherapie LITT als schonendes Therapieverfahren zur lokalen Behandlung bösartiger Lebertumoren, wenn eine Operation keine Option darstellt. Ein Laserapplikator wird in das Gewebe mit Hilfe bildgebender Verfahren an das zu behandelnde Gewebe angebracht. Das Laserlicht mit einer Wellenlänge von 1064 nm wird über Glasfaser gezielt auf das Tumorgewebe übertragen. Das Gewebe wird erwärmt und zerstört. (Coldwell D et al. 2007, Solbiati L et al. 2001, Hoffmann RT et al. 2011, Lammer J et al. 2010, Kan XF et al. 2016, Swedish Council on Health Technology Assessment A. 2011)

#### **2.7.5 Selektiv interne Radio-Therapie (SIRT)**

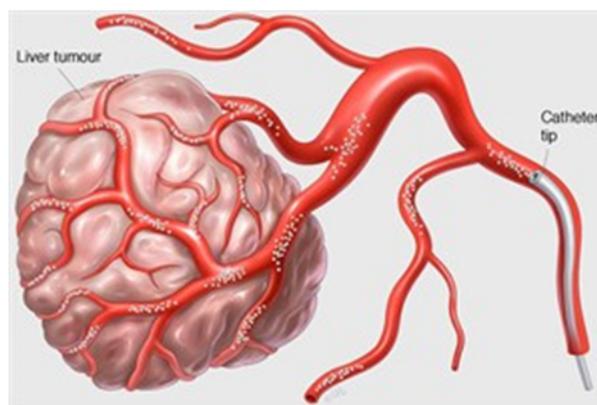
Die SIRT ist eine interdisziplinäre Therapie für die Behandlung von nicht operierbarem Leberkrebs, insbesondere bei fortgeschrittenen Formen primärer Lebertumoren und Lebermetastasen als Folge von Tumoren in anderen Organen wie Darm, Lunge, Brust, Haut, Bauchspeicheldrüse und Magen. Die nuklearmedizinische Therapie beruht auf dem Einbringen kleiner radioaktiver Kügelchen („Mikrosphären“, Produktname: SIR-Spheres<sup>®</sup>, siehe Abb. 4) in das Tumorgewebe der Leber. Bei einer SIRT werden über einen kleinen Katheter mehrere Millionen Kügelchen mit einem Durchmesser von ca. 40 µm verabreicht, der zuvor von der Leiste aus in die Leberarterie gelegt wurde.



**Abb. 4:** Substanz mit SIR-Spheres® vor der Behandlung (Foto: ©SIRTeX).

Die SIRT-Partikel bleiben dann im gut durchbluteten Kapillarbett der Tumorgewebe hängen. Dies führt zu einer Reduktion der Blutversorgung des Tumors, zusätzlich gibt die in den SIRT-Partikeln enthaltene radioaktive Substanz Yttrium-90 (siehe Tab. 10) über mehrere Tage hinweg (Halbwertszeit ca. 64 Stunden) Strahlung ab (siehe Abb. 5). Diese Beta-Strahlung zeigt eine hohe lokale Wirkung bei einer begrenzten Reichweite von nur ca. 1 cm. Dadurch wird eine maximale Strahlenwirkung im Tumor unter Schonung der umliegenden gesunden Leberanteile gewährleistet.

Je stärker das Tumorgewebe in der Leber aus der Leberarterie mit Blut versorgt wird, umso erfolgversprechender ist eine Behandlung mit SIRT-Partikeln.



**Abb. 5:** Wirkungsmechanismus SIR-Spheres®: Yttrium-90 markierte Mikrokügelchen erreichen über Kapillaren das Tumorgewebe und unterbrechen die Blutversorgung (<http://www.sirtex.com/media/8168/hepaticarteryspheres.jpg>).

In wissenschaftlichen Studien wurde der Therapieerfolg der SIRT für folgende hepatische Tumorarten nachgewiesen:

- Hepatozelluläres Karzinom
- Lebermetastasen beim Kolorektalen Karzinom
- Lebermetastasen beim Mammakarzinom
- Lebermetastasen bei neuroendokrinen Tumoren

Vor der SIRT muss im Einzelfall geprüft werden, ob diese Therapieform in Frage kommt und ob die Einschlusskriterien erfüllt sind. Bei der Indikationsstellung sind folgende Informationen zu berücksichtigen:

- Art des Tumors (z. B. Bericht des Pathologen, Arztbriefe)
- Zusammenstellung der bisher erfolgten Behandlungen (möglichst exakte Aufstellung der durchgeführten Chemotherapien, der entsprechenden Behandlungszeiträume und des Erfolges der Behandlung)
- Aktuelle Computertomographie von Brust- und Bauchraum
- Aktuelle Laborwerte (Tumormarker-Labor, Leberwerte, Bilirubin)

Wünschenswert ist darüber hinaus eine Begründung des betreuenden Onkologen, warum eine SIRT befürwortet wird.

Stellt sich nach Durchsicht der Unterlagen heraus, dass die SIRT eine therapeutische Option darstellt, sind weitere stationäre Untersuchungen nötig. Hierzu gehören eine ausführliche Bestimmung von Laborwerten, eine Kernspintomographie (MRT) der Leber (und/oder des Ganzkörpers) sowie eine Ganzkörper PET/CT-Untersuchung mit  $^{18}\text{F}$ -2-Fluor-2-Deoxy-D-Glukose ( $^{18}\text{F}$ FDG, radioaktiv markierter Zucker). Die beiden letztgenannten Untersuchungen haben zum Ziel, die aktuelle Ausdehnung und Ausprägung des Leberbefalls festzustellen und einen Befall anderer Organe auszuschließen.

Zudem wird die Gefäßversorgung der Leber mittels einer Angiographie visualisiert. Gefäße, die von der Leberarterie zu anderen Organen (z. B. Magen, Dünndarm) ziehen und so unter Umständen für die SIRT ein Problem darstellen, können dadurch identifiziert und anschließend verschlossen werden. Zudem wird im Rahmen dieser Untersu-

chung die eigentliche Therapie durch Einspritzen eines schwach radioaktiven Stoffes (Technetium-99m-Macroaggregated Albumin, MAA) mit ähnlichen Eigenschaften wie die therapeutischen Mikrosphären simuliert. Diese Substanz verursacht jedoch keine schädigende Strahlung. Durch diese Simulation kann die Verteilung der Therapiesubstanz im Vorfeld abgeschätzt werden und ein Shunt z. B. in die Lunge oder in den Magen ausgeschlossen werden.

Die eigentliche Behandlung erfolgt nach stationärer Aufnahme in eine nuklearmedizinische Therapiestation. Wie schon in der MAA-Testkatheter-Untersuchung führen die Radiologen aus der interventionellen Radiologie zur Vorbereitung der Behandlung erneut eine Gefäßdarstellung der Leber durch und verschließen – falls erforderlich – kleine Gefäßäste, um mit einem hohen Maß an Sicherheit einen Abstrom der Therapiesubstanz in andere Organe auszuschließen. Dann verabreicht der Nuklearmediziner über den Katheter langsam und portionsweise die Therapiesubstanz (ca. über 30–60 Minuten) gesondert in die rechte und die linke Leberarterie unter Prüfung der jeweiligen Flussverhältnisse. Nach Beendigung der Injektion wird der Katheter entfernt und der Patient muss 4–7 Stunden Bettruhe einhalten. Direkt nach der Therapie soll die regelrechte Verteilung der SIRT-Partikel in der Leber szintigraphisch dargestellt werden, um eine Verschleppung der SIRT-Partikel in andere Organe auszuschließen (Stubbs et al. 2001; Lim et al. 2005; Popperl et al. 2005; Welsh et al. 2006).

**Tab. 10:** Fakten über Yttrium.

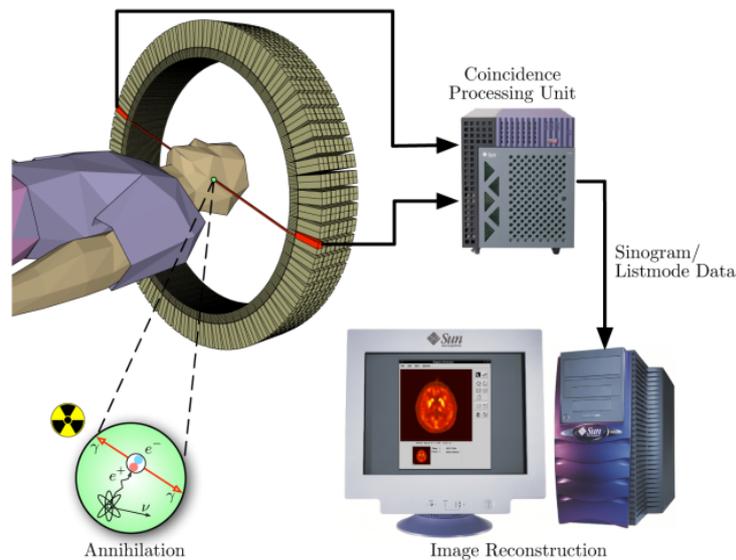
Name, Symbol, Ordnungszahl	Yttrium, Y, 39
Serie	Übergangsmetalle
Aussehen	silbrig weiß
Atommasse	88,9
Strahlungsenergie	2.26 MeV
Halbwertszeit	64,1 h

## 2.8 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Das Prinzip der PET-Untersuchung besteht darin, Koinzidenzen zwischen zwei gegenüberliegenden Detektoren aufzuzeichnen. Aus der zeitlichen und räumlichen Verteilung registrierter Zerfallsereignisse wird auf die räumliche Verteilung eines Radiopharmakons im Körperinneren geschlossen und eine Serie von Schnittbildern errechnet.

Zu Beginn einer PET-Untersuchung wird dem Patienten ein Radiopharmakon (meist  $^{18}\text{F}$ FDG) verabreicht beispielsweise durch Injektion in eine Armvene. Die im PET verwendeten Radionuklide emittieren Positronen ( $\beta^+$ -Strahlung). Bei der Wechselwirkung eines Positrons mit einem Elektron (Annihilation) im Körper werden zwei hochenergetische Photonen (Energie 511 keV, entsprechende Frequenz etwa 120 EHz, also langwellige Gammastrahlung) in genau entgegengesetzte Richtungen, also mit einem Winkel von 180 Grad zueinander, ausgesandt. Das PET-Gerät enthält viele ringförmig um den Patienten angeordnete Detektoren für die Photonen.

Bei der „Single photon emission computed tomography“ (SPECT) wird ein Kollimator für die Bestimmung der Strahlenrichtung der zu messenden Photonen benötigt. Dieser kann nur 1/10000 der emittierten Photonen nachweisen, weil er einen Großteil der entstehenden Photonen ausblendet. Bei der PET kann dagegen durch das Messprinzip der Koinzidenz auf eine physikalische Kollimation verzichtet werden, was zu einer um einen Faktor von ca. 100 verbesserten Ausbeute, höheren Zählraten und somit zu einer verbesserten Bildstatistik mit höherer Bildqualität und gesteigerter räumlicher Auflösung führt. Da die Absorption der Photonen nur von der Dicken des durchstrahlten Gewebes, nicht jedoch vom Entstehungsort der Photonen abhängt, ermöglicht eine PET zudem eine genaue Quantifizierung der Tracerverteilung im Untersuchungsvolumen, was mit der SPECT nicht möglich ist (Bernd et al. 2007). Das Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie ist in Abb.6 dargestellt.



**Abb. 6:** Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie (Langer et al., 2003).

### **Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)**

Da in PET-Bildern in erster Linie Stoffwechselprozesse aufgezeigt werden, lassen sich Aktivitätsanreicherungen anatomisch nicht immer gut lokalisieren. Hinzu kommt noch die begrenzte Ortsauflösung von etwa 4–6-mm. Ein PET/CT-Gerät kombiniert eine hohe Ortsauflösung (von bis zu 0,3 mm) und die detailreiche Anatomiedarstellung des CT-Geräts mit der hohen Sensitivität der Messung von Stoffwechselaktivitäten aus der PET. Hierbei handelt es sich um einen Zusammeneinsatz von CT und PET, damit eine Anatomiedarstellung vom CT mit aus der PET Stoffwechsellinformation in einer Diagnostikform kombiniert wird. Nach einer PET/CT-Untersuchung werden die Bilder mittels spezieller Software kombiniert und fusioniert.

Die von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) anerkannten Indikationen zur Durchführung einer PET beim Mammakarzinom sind:

- Restaging
- Therapieverlauf
- Therapieregimeänderung beim metastasierten Mammakarzinom. (DGN)

Die Bezeichnung SUV steht für „standardized uptake value“ und dient in der PET zur physiologischen Quantifizierung der Anreicherung von Radiopharmaka. Bei einer PET-Untersuchung beschreibt der SUV-Wert mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG quantitativ den Glukosestoffwechsels eines Tumors. Der SUV-Wert berechnet sich aus folgender Formel:

- $SUV = (\text{Aktivitätskonzentration}[\text{Bq/g}] \times \text{Körpergewicht}[\text{g}]) / \text{applizierte Aktivität}[\text{Bq}]$  (Harald Schicha et al)

Definitionsgemäß ist der SUV-Wert bei homogener Verteilung gleich 1. Eine vermehrte Anreicherung spricht für Werte größer als 1, somit beschreiben Werte weniger als 1 eine verminderte Speicherung. Allerdings ist zu beachten, dass <sup>18</sup>F-FDG im gesunden Körper nicht gleich verteilt wird und daher Werte zwischen 1-2 für die meisten Organe physiologisch anzusehen. Erhöhte Werte über 2 können Hinweise auf Erkrankungen wie z.B. Malignome oder entzündliche Reaktionen geben.

SUV<sub>mean</sub>, SUV<sub>max</sub> und SUV<sub>peak</sub> sind SUV-Parameter, welche sich bewährt, um über den Behandlungserfolg innerhalb einer Studiengruppe eine Aussage zu treffen. SUV<sub>max</sub> entspricht dem maximalen SUV-Wert einer Tumorregion. (Boellaard R et al.) (Kraak, N.C., et al.) (Nahmias et al.) (Nakamoto, Y., et al.)

Der Glukosestoffwechsel eines Tumors kann mit Hilfe des SUV in der <sup>18</sup>F-FDG Positronen-Emission-Tomographie quantifiziert werden. Diese Beurteilung spielt in der Diagnose, dem Grading, dem Staging und der Nachsorge eine bedeutende Rolle (Matthias R. Benz et al) (Rakheja, R., et al) (Charest, M., et al.) (Folpe, A.L., et al.) (Tateishi, U., et al.)

### **<sup>18</sup>FDG (<sup>18</sup>F-2-Fluor-2-Deoxy-D-Glukose)**

Das <sup>18</sup>FDG ist das mit Abstand am häufigsten verwendeten Radiopharmakon bei der PET. Im PET lässt sich mit diesem Tracer der regionale Glukoseverbrauch messen. Die Messmethode kommt u. a. in der Kardiologie, der Neurologie und der Onkologie zum Einsatz.

Das <sup>18</sup>FDG wird von den Tumorzellen wie Glukose passiv mittels verschiedener Glukosetransporter (z. B. Glut-1) aus dem Blut aufgenommen. FDG kann aber von den Zellen nach Phosphorylierung zu FDG-6-Phosphat (FDG-6-P) nicht weiter verstoffwechselt werden und reichert sich in den Geweben an (metabolic trapping). Die Messung des Zerfalls von <sup>18</sup>FDG-6-P erlaubt Rückschlüsse über die aufgenommene Menge an <sup>18</sup>FDG. Stoffwechselaktive Gewebe mit einer erhöhten Aufnahme von Glukose/FDG (z. B. Tumorgewebe), können so identifiziert werden. Mit Hilfe des Standardized uptake value-(SUV)-Wertes wird die Stoffwechselaktivität eines Tumors quantitativ be-

schrieben.  $^{18}\text{F}$ FDG wird für die Diagnose, das Staging, die Therapiekontrolle und Therapieeinstellung verwendet (Hernandez-Pampaloni et al. 2006; Mavi et al. 2006; Wang et al. 2006; Yu 2006).

### **FDG-PET und Mammakarzinome**

Die FDG-PET kann zur Erkennung von primären Mammatumoren eingesetzt werden. Beim Screening ist aber die Anwendung dieser Methode durch eine niedrige Sensitivität bei Läsionen  $<1$  cm eingeschränkt.

Eine FDG-PET wird bei primären Tumoren bei folgenden Indikationen empfohlen:

Bei Hochrisikopatienten im Rahmen des präoperativen Stagings zur Beschaffung weiterer funktioneller Informationen bei Läsionen  $<1$  cm zusätzlich zur konventionellen Bildgebung.

- Bei unklaren mammographischen Befunden  $> 2$  cm.
- Zum Ausschluss von Fernmetastasen. Durch eine FDG-PET kann eine unnötige axilläre Lymphknotendissektion verhindert werden.
- Zum Staging einer axillären Lymphknotenbeteiligung.

Der Einsatz einer FDG-PET ist auch bei rezidivierenden Erkrankungen zur Erkennung von Lymphknotenmetastasen und zum Ausschluss bzw. zur Bestätigung von Fernmetastasen sinnvoll. Zusätzlich ergibt sich mit der FDG-PET eine Möglichkeit der Therapiekontrolle, weil ein Therapieansprechen mit einer abnehmenden Glukoseutilisation einhergeht (Ruhlmann 1998).

### 3. Ergebnisse

Diese retrospektive Studie umfasst 25 konsekutiv rekrutierte Patientinnen (25 Frauen, Durchschnittsalter 58 Jahre, Altersspanne 40–74 Jahre) mit bevorzugt in die Leber metastasierendem Brustkrebs, die mit einer Radioembolisation mit  $^{90}\text{Y}$ -Mikroshpären behandelt wurden, nachdem mindestens drei Chemotherapie-Zyklen fehlgeschlagen waren. Die Entscheidung für die Radioembolisation basierte auf einem multidisziplinären Konsens. Alle Patientinnen zeigten eine progressiv voranschreitende Metastasierung der Leber und erfüllten die allgemeinen Indikationskriterien für eine Radioembolisation (Kennedy et al., 2007; Salem et al., 2006; Ahmadzadehfar et al., 2010). 23 Patientinnen (92 %) wiesen eine bilobäre und 2 Patientinnen (8 %) eine unilobäre Verteilung der Metastasen in der Leber auf. 14 Patientinnen (56 %) zeigten eine ausgedehnte hepatische Tumorlast, d. h. > 50 % des gesamten Lebervolumens waren durch Metastasen ersetzt, und 21 Patientinnen (84 %) extrahepatische Erkrankungen. Die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Behandlung sind in Tab. 11 zusammengefasst.

**Tab. 11:** Patientencharakteristika der Studienkohorte zum Therapiezeitpunkt.

<b>Variable</b>	n	%
<b>Alter</b> (Durchschnitt 58 Jahre, 34-80 Jahre)	25	100
≤60 Jahre	16	58
>60 Jahre	9	42
<b>Gesundheitsstatus</b>		
ECOG <2	18	72
ECOG ≥2	7	28
<b>Vorbehandlungen</b>		
Palliative Chemotherapie	25	100
>2 Zyklen	19	76
>3 Zyklen	10	40
TACE / RFA	3	12
<b>Hepatische Tumorlast</b>		
<25 % des Lebervolumens	3	12
25–50 % des Lebervolumens	8	32
>50 % des Lebervolumens	14	56
<b>Extrahepatische Erkrankungen</b>		
EHD vorhanden	21	84
Knochenmetastasen	16	64
EHD nicht vorhanden	4	16

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; TACE, Transarterielle Chemoembolisati-  
on; RFA, Radiofrequenzablation; EHD, extrahepatische Erkrankungen

### 3.1 PET-CT-Bildgebung

Die Ganzkörper-FDG-PET/CT wurde 1–2 Wochen vor sowie 4 Wochen nach der Behandlung durchgeführt, wobei dasselbe Protokoll verwendet wurde. Die Patientinnen wurden angewiesen, 6 Stunden vor der Gabe von  $^{18}\text{F}$ -FDG nüchtern zu bleiben. Die Aufnahmen von der Basis des Schädels bis zu den Oberschenkeln (5–7 Bettpositionen) erfolgten 60–90 Minuten nach der Injektion von 300–400 MBq  $^{18}\text{F}$ -FDG. Die Darstellung des Dünndarms erfolgte über die Gabe von 1 Liter verdünntem ionischem Kontrastmittel 30–60 Minuten vor der Untersuchung. Der kombinierte PET-CT Scanner (Biograph 2, Siemens Medical Solutions Inc., Hoffman Estates, Illinois, USA) enthielt einen Doppeldetektor-Spiral-CT und einen hochauflösenden PET-Scanner mit einem axialen Sichtbereich von 16,2 cm und einem Lutetium-Oxyorthosilicat-(LSO)-Kristalldetektor (6,45 x 6,45 x 25 mm). Das CT wurde für die Attenuationskorrektur und für die anatomische Lokalisation mit folgenden Parametern durchgeführt: 60 mAs, 130 kV, 0,8 s/Röhrendrehung, 5 mm Schichtdicke, 5 mm Schichtabstand und 8 mm/s Tischvorschub. Zur Darstellung der Gefäße und des Parenchyms wurden 140 ml jodiertes Kontrastmittel (Ultravist 300; Schering, Berlin, Germany) über einen automatischen Injektor (XD 5500; Ulrich Medical Systems, Ulm, Germany) mit einer Startverzögerung von 50 s verabreicht. Direkt nach der CT-Bilderfassung wurden die PET-Daten erhoben (5 min pro Bettposition). Die Übereinstimmung der zeitlichen Auflösung lag bei 500 ps mit einem Fenster von 4,5 nsec. Die Sensitivität betrug 5,7 cps/kBq bei 400 keV. Die um die Attenuation korrigierten PET-Daten wurden mit Hilfe des standardisierten iterativen OSEM-(standardized ordered-subset expectation maximization) -Algorithmus mit 2 Iterationen und 8 Subsets und einem 5 mm Gauß-Filter rekonstruiert. Der standardisierte Aufnahmewert (engl. standardized uptake value, SUV) wurde durch die Messung der FDG-Aufnahme mit einer ROI-(region-of-interest) -Technik bestimmt. Als Zielläsionen wurden Tumoren mit den höchsten SUV-(SUV<sub>max</sub>)-Werten ausgewählt.

### 3.2 Radioembolisation

Vor der Radioembolisation wurden routinemäßig intra-abdominale und übermäßige pulmonäre Ablagerungen (pulmonale Shunt-Fraktion) über ein diagnostisches Angiogramm mit Echo-Planar- und SPECT/CT  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Aufnahmen nach einer intraarteriellen In-

jektion von 200–400 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA ausgeschlossen. Anomale Gefäße wurden vor der MAA-Injektion durch “coils” embolisiert, um den erwarteten Blutfluss bei der Behandlung sicherzustellen. Die Radioembolisation wurden innerhalb von 1–2 Wochen nach der diagnostischen Angiographie durchgeführt. 21 Patientinnen wurden mit Mikrosphären aus Harz (SIR-Spheres; SIRTEX Medical, Lane Cove, Australia) und 4 Patientinnen mit Mikrosphären aus Glas (TheraSphere, Nordion Inc., Canada) behandelt. Die Dosierung der Aktivität erfolgte bei den Patientinnen mit Harz-Mikrosphären nach der BSA-(body surface area) -Methode und bei den mit Glassphären behandelten Patientinnen mit der vom Hersteller zur Verfügung gestellten MIRD-basierten Methode (Standard-Zieldosis 120 Gy). Um einen adäquaten Durchfluss sicherzustellen und um eine extrahepatische Ablagerung der Mikrosphären zu vermeiden, wurde die Radioembolisation mit Harz-Mikrosphären unter zeitweiser oder ständiger Röntgenkontrolle durchgeführt. Bei einer deutlichen Verringerung des Durchflusses oder bei einem relevanten Blutstau wurde die Behandlung unabhängig von der zu diesem Zeitpunkt applizierten Aktivitätsmenge abgebrochen. Die restliche Aktivität wurde mit einer kürzlich beschriebenen Methode berechnet (Ahmadzadehfar et al., 2013). Die Behandlung der Leber erfolgte in einer einzigen Sitzung (Gesamtleber n=10 Patientinnen; unilobär n=2 Patientinnen) oder getrennt für die beiden Leberlappen hintereinander (n=13 Patientinnen). Nach der Behandlung wurde die  $^{90}\text{Y}$ -Bremsstrahlung aufgezeichnet, um die Akkumulation im Zielgewebe zu dokumentieren. Die standardisierte Begleitmedikation beinhaltete 4 mg Dexamethason für 2 Tage, 8 mg Ondansetron i. v. während der Behandlung und 40 mg Pantoprazol täglich für 2 Monate.

### **3.3 Beurteilung der Therapieverlauf und der Toxizität**

4 Wochen (26–32 Tage) nach der Radioembolisation wurde ein erneutes Staging durchgeführt. Das Nachuntersuchungsprotokoll beinhaltete eine körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen (inklusive Leberfunktionstests), CT und/oder MRI in Abhängigkeit von der Aufnahmetechnik bei Behandlungsbeginn sowie ein FDG-PET/CT. Die metabolische Aktivität nach Radioembolisation wurde über die relativen Änderungen des  $\text{SUV}_{\text{max}}$  im FDG-PET/CT bestimmt. Für die Einteilung der Patientinnen in Responder und Non-Responder wurde eine Grenze bei einer SUV-Reduktion von 50 % festgelegt, eine SUV-Abnahme um weniger als 50 % und SUV-Zunahmen wurden als fehlende

Antwort interpretiert. Die Toxizität wurde durch ausführliche Leberfunktionstest und durch Blutbilduntersuchungen während der Nachuntersuchung überwacht. Nach der Behandlung auftretende symptomatische und gastrointestinale Toxizität wurden sorgfältig mit Hilfe klinischer Diagramme beurteilt. Zur Klassifizierung der Toxizität wurde die "Common Terminology Criteria of Adverse Events" (CTCAE) Version 3.0 verwendet.

### **3.4 Statistische Analyse**

Die statistische Analyse wurde mit dem SPSS-Softwarepaket (Version 19.0, SPSS, Inc.) durchgeführt. Das Überleben wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und der Cox-Regression analysiert. Das Gesamtüberleben (engl. overall survival, OS) wurde ab dem Zeitpunkt der ersten Radioembolisationssitzung bestimmt. Der Tod einer Patientin wurde unabhängig von der Ursache bei der Bestimmung des OS mit einbezogen. Das Überleben wurde unter Berücksichtigung verschiedener Variablen analysiert und mit dem Log-rank-Test verglichen. Ein  $p < 0,05$  wurde als signifikant eingestuft. Die multivariate Cox-Regression wurde für die Bestimmung des Risikoquotienten (engl. hazard ratio) und der 95 % Konfidenzintervalle (CI) für verschiedene Parameter verwendet.

### **3.5 Zentrale Ergebnisse**

Das mediane OS in der Gruppe mit weit fortgeschrittenen Metastasen betrug 7 Monate (95 % CI, 5–9). Alle Patientinnen zeigten 4 Wochen nach der Behandlung eine Reduzierung der  $SUV_{max}$  (mediane  $\Delta SUV_{max}$ :  $-49 \pm 26$  %). Patientinnen mit einer  $> 50$  %igen  $SUV_{max}$ -Verringerung überlebten länger (mediane OS 13 Monate, 95 % CI 8–18) als die übrigen Patientinnen (mediane OS 4 Monate, 95 % CI 2-6;  $p = 0,001$ ). Von allen zu Behandlungsbeginn untersuchten Faktoren wie Alter, Gesundheitszustand oder Vorhandensein extrahepatischer Erkrankungen erwies sich ausschließlich die hepatische Tumormast als signifikanter Prognosefaktor für das OS ( $p = 0,02$ ).

### 3.6 Abschlussergebnisse

Die Patientinnen wurden mit einer durchschnittlichen Aktivität von  $1,9 \pm 0,4$  GBq  $^{90}\text{Y}$ -Mikrosphären behandelt. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 26 Monate. Die dokumentierte akute Toxizität war im Detail: Müdigkeit bei 11 (45 %), Übelkeit bei 12 (48 %), Erbrechen bei 4 (16 %), Fieber bei 2 (8 %) und vorübergehende abdominelle Schmerzen bei 14 (56 %) Patientinnen.

Eine milde Leberfunktionsbeeinträchtigung (Grad 1–2) wurde bei 16 Patientinnen (64 %) dokumentiert. Zwei Patientinnen entwickelten eine signifikante Lebervergiftung Grad 3 (1 x basierend auf der Bilirubin-Bestimmung, 1 x basierend auf den Leber-Transaminase- und Bilirubin-Bestimmung) innerhalb einer Woche nach der Behandlung. Eine Lebervergiftung Grad 4 wurde nicht beobachtet. Die Leberfunktionsparameter erreichten bei fast allen wieder Normalwerte. Lediglich eine Patientin mit einer Grad 2 Lebervergiftung verstarb 8 Wochen nach der Radioembolisation aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung. Die transiente hepatische Toxizität (n=18, > Grad 1) korrelierte nicht mit einem kürzeren Überleben.

In Tab. 12 sind die jeweiligen Parameter und zugehörigen Testergebnisse in Abhängigkeit verschiedener Prädiktoren abgebildet.

**Tab. 12:** Univariate Analyse von potenziellen Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben.

	N (%)	Gesamtüberleben [Monate]	Log- rank- Test
		Median (95 % CI)	<i>p</i>
<b>Alle Patienten</b>	25		
<b>Alter</b>			
≤60 Jahre	16 (64 %)	7 (3-11)	0,974
>60 Jahre	9 (36 %)	6 (4-7)	
<b>ECOG</b>			
≤2	18 (72 %)	7 (6-8)	0,718
>2	7 (28 %)	5 (3-7)	

<b>Hepatische Tumorlast</b>			
≤50 % des totalen Lebervolumens	11 (44 %)	12 (2-23)	0,020
>50 % des totalen Lebervolumens	14 (56 %)	5 (3-7)	
<b>EHD</b>			
Vorhanden	21 (84 %)	6 (4-8)	0,221
Nicht vorhanden	4 (16 %)	14 (4-24)	
<b>Verabreichte Aktivität</b>			
≤2 GBq	17 (68 %)	7 (4-22)	0,327
>2 GBq	8 (32 %)	5 (3-9)	
<b>Bilirubin*</b>			
Grad ≤1	19 (76 %)	7 (4-10)	0,401
Grad >1	6 (24 %)	6 (1-17)	
<b>Albumin*</b>			
Grad ≤1	20 (80 %)	7 (4-10)	0,661
Grad >1	5 (20 %)	4 (2-6)	
<b>Leberenzyme (ALT, AST) *</b>			
Grad ≤1	16 (64 %)	6 (3-9)	0,778
Grad >1	9 (36 %)	7 (3-11)	
<b>Leberfunktionsbeeinträchtigungen**</b>			
Grad ≤1	7 (28 %)	5 (4-6)	0,888
Grad >1	18 (72 %)	7 (4-10)	

EHD, extrahepatische Erkrankungen; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group;

\*= Werte zum Therapiezeitpunkt basierend auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE);

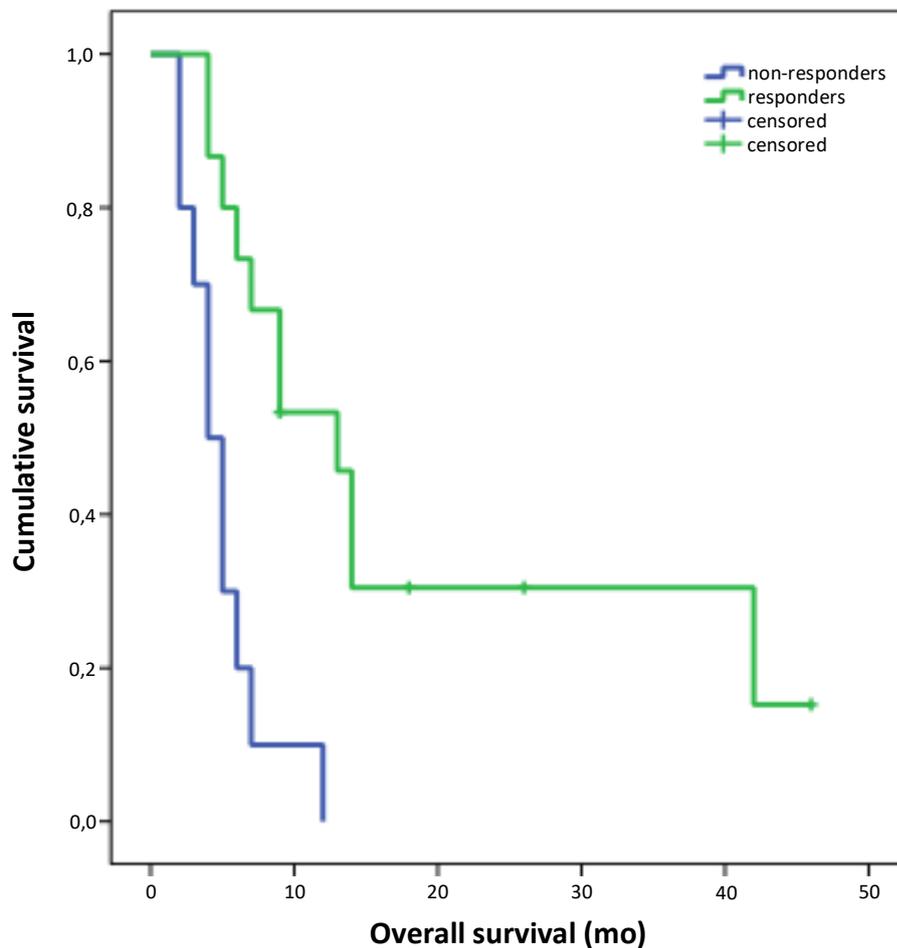
\*\*= jede Leberfunktionsbeeinträchtigung zum Therapiezeitpunkt (höchster Grad nach CTCAE)

Eine gastroduodenale Ulzeration (CTCAE Grad 2–3), die bei nicht detektierbarer extrahepatischer Verteilung der Mikrosphären offensichtlich mit der Behandlung zusammenhing, wurde bei 2 Patientinnen (8 %) gefunden. In diesen Fällen war eine konservative Behandlung zur Symptomkontrolle ausreichend. Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende Todesfälle kamen nicht vor und 4 Patientinnen lebten zur Zeit der Analyse noch.

Das mediane OS nach der Embolisation betrug 7 Monate (95 % CI, 5–9). Von allen untersuchten Parametern, wie Alter, Gesundheitszustand und extrahepatische Erkrankungen

gen, hatte ausschließlich die hepatische Tumorlast einen signifikanten Einfluss auf das OS ( $p=0,02$ , Tabelle 11). Alle nachfolgend genannten Tabellen sind im Anhang dieser Arbeit einsehbar. Die Messung der Stoffwechselaktivität mit FDG-PET/CT zeigte bei allen Patientinnen eine posttherapeutische  $SUV_{max}$ -Reduktion (durchschnittliche  $\Delta SUV_{max} = -49 \pm 26 \%$ ). Eine Klassifizierung über diesen Parameter ( $SUV_{max}$ -Verringerung  $> 50 \%$  im PET 4 Wochen nach der Behandlung) identifizierte Patientinnen mit einer frühen Reaktion der Stoffwechselaktivität und einem signifikant längeren OS (Median 13 Monate, 95 % CI 8–18) als die übrigen Patientinnen (Median 4 Monate, 95 % CI 2–6;  $p=0,001$ ).

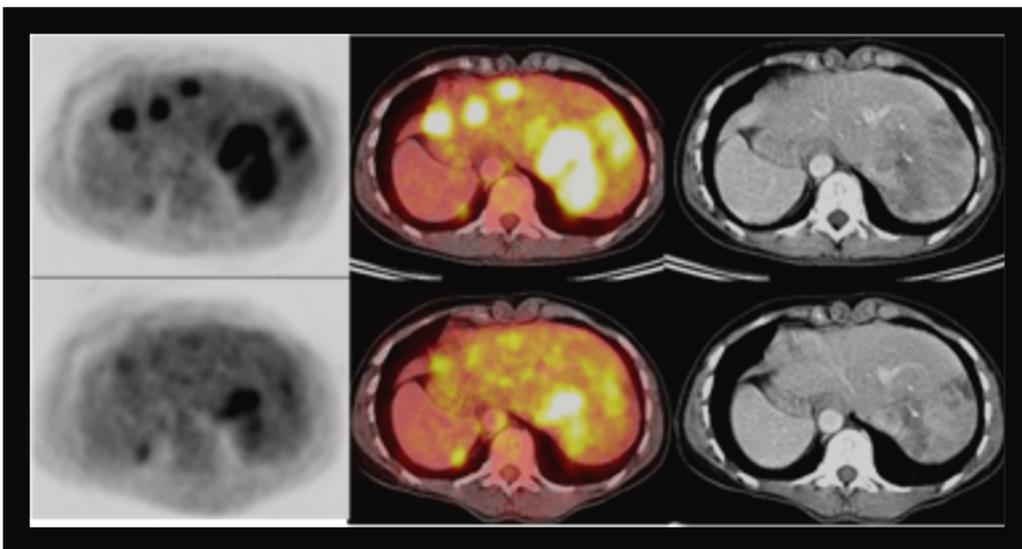
Eine Übersicht zum Gesamtüberleben eingeteilt nach der frühen Stoffwechselaktivität in Diagrammform ist in Abb. 7 dargestellt.



**Abb. 7:** Gesamtüberleben eingeteilt nach der frühen Stoffwechselaktivität (Quelle: Sabet et al., 2019).

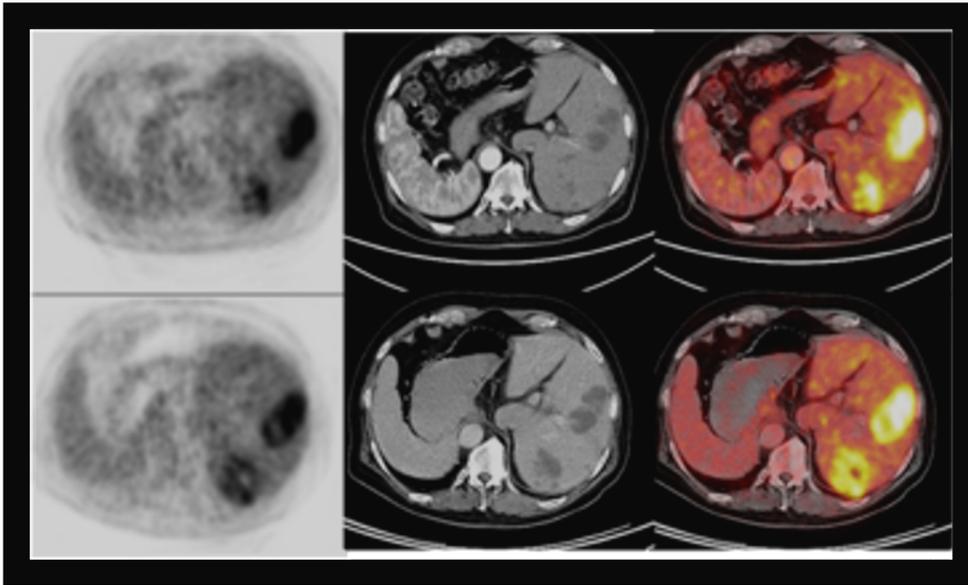
In Abb.8 ist ergänzend dazu die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT-Darstellung einer Patientin mit bevorzugt in die Leber metastasierendem Brustkrebs, die ein frühes Ansprechen auf die Radioembolisationsbehandlung zeigt ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  Reduzierung  $> 50\%$  im 4-Wochen-Nachbehandlung-PET) abgebildet. Die PET-CT-Bilder wurden dabei jeweils zu zwei verschiedenen Zeitpunkten erstellt: einmal zum Therapiezeitpunkt (obere Reihe) und 4 Wochen nach der Therapie (untere Reihe). Aufgezeigt wird dabei jeweils die Aktivitätsreduktion zwischen erstem und zweitem Untersuchungszeitpunkt. Von links nach rechts sind die Maximumintensitätsprojektion sowie die transaxialen PET/CT-Bilder (CT, fusioniertes PET/CT, PET) einsehbar.

Die Patientin überlebte nach der Radioembolisation 18 Monate.



**Abb. 8:**  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT-Darstellung einer Patientin mit bevorzugt in die Leber metastasierendem Brustkrebs, die ein frühes Ansprechen auf die Radioembolisationsbehandlung zeigt ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  Reduzierung  $> 50\%$  im 4-Wochen-Nachbehandlung-PET).

Im zweiten Fallbeispiel einer Patientin mit bevorzugt in die Leber metastasierendem Brustkrebs sind ebenfalls die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT-Bilder zum Therapiezeitpunkt (oben) und 4 Wochen nach Radioembolisation (unten) dargestellt. Deutlich zu erkennen ist hier, dass keine signifikante Aktivitätsreduktion nachweisbar ist ( $< 50\%$  SUV-Reduktion) (vgl. Abb. 9).

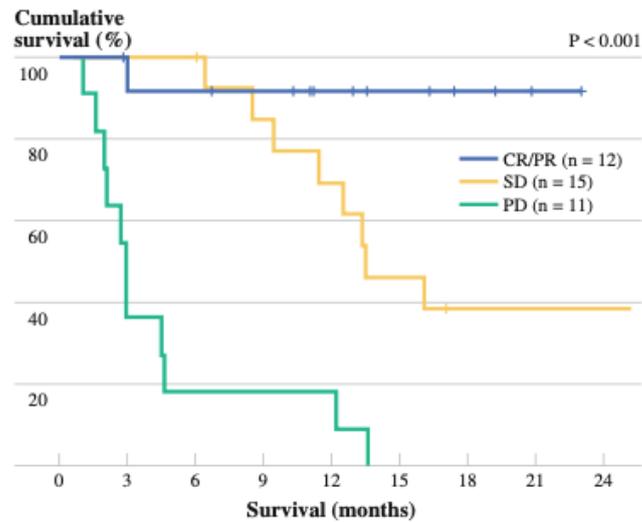


**Abb. 9:**  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT-Bilder zum Therapiezeitpunkt (oben) und 4 Wochen nach Radioembolisation (unten) bei einer Patientin mit bevorzugt in die Leber metastasierendem Brustkrebs, die keine signifikante Aktivitätsreduktion zeigt (< 50 % SUV-Reduktion). Aufgrund des schlechten Ansprechens der Therapie auf die Patienten, schritt der Krankheitsverlauf bei dieser Patientin sehr viel schneller fort, was zur Folge hatte, dass sie bereits 5 Monate nach der Radioembolisation durch das Voranschreiten der Erkrankung starb.

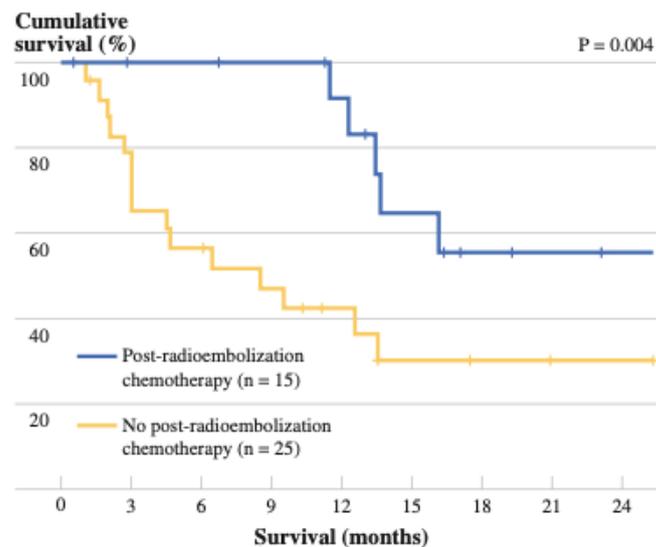
#### 4. Diskussion

Zwischen 2006 - 2013 untersuchten Akshat et al. 40 an Brustkrebs erkrankte und lebermetastasierte Patientinnen. In der Studie „Yttrium-90 Radioembolization for Unresectable, Chemoresistant Breast Cancer Liver Metastases: A Large Single-Center Experience of 40 Patients“ betrug das mediane Follow-up 11,2 (Bereich 0,6–30,5) Monate und das mediane Überleben nach der Radioembolisation im Jahr 90 betrug 13,6 Monate, mit einem 24-monatigen Überleben von 39 %. Bei der Nachuntersuchung von 38 Patientinnen, die über einen Behandlungsmonat hinaus überlebten, wurde bei zwei Patientinnen (5 %) ein vollständiges Ansprechen (CR) auf die Behandlung beobachtet, bei 10 Patientinnen (26 %) ein partielles Ansprechen (PR), stabil war die Krankheit (SD) bei 15 Patientinnen (39 %) und progressiv (PD) bei 11 Patientinnen (29 %). Zwei Faktoren waren mit einem verbesserten Überleben bei multivariater Analyse verbunden: CR / PR für die Behandlung (vs. SD vs. PD;  $p < 0,001$ ) und Chemotherapie nach Radioembolisation (vs. Ó Gesellschaft für Chirurgische Onkologie 2013 Erster Eingang: 2. August 2013; Online veröffentlicht am 15. Dezember 2013 A.Saxena, MBBS, BMedSc E-Mail: akshat16187@gmail.com keine Chemotherapie;  $p = 0,004$ ). 16 Patientinnen (40 %) entwickelten nach der Behandlung eine klinische Toxizität; Alle Komplikationen waren geringfügig (Grad I / II) und konnten ohne aktive Intervention behoben werden.

Fazit: Diese Studie liefert unterstützende Belege für die Sicherheit und Wirksamkeit der Y90-Radioembolisierung bei der Behandlung von nicht resezierbaren, chemoresistenten BRCLM. Weitere prospektive Untersuchungen sind erforderlich, um die Eignung dieser Behandlung für diese Population zu beurteilen Abb. 10 und Abb. 11.



**Abb. 10:** stratifiziert nach radiologischer Reaktion auf Y90-Radioembolie: Ann Surg Oncol (2014) 21:1296–1303.

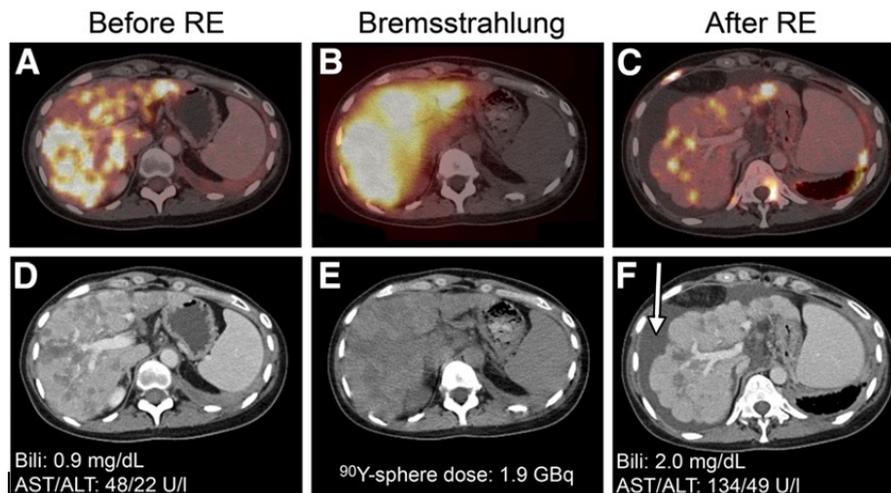


**Abb. 11:** Gesamtüberleben, stratifiziert nach Verabreichung der Chemotherapie nach Y90-Radioembolisation: Ann Surg Oncol (2014) 21:1296–1303.

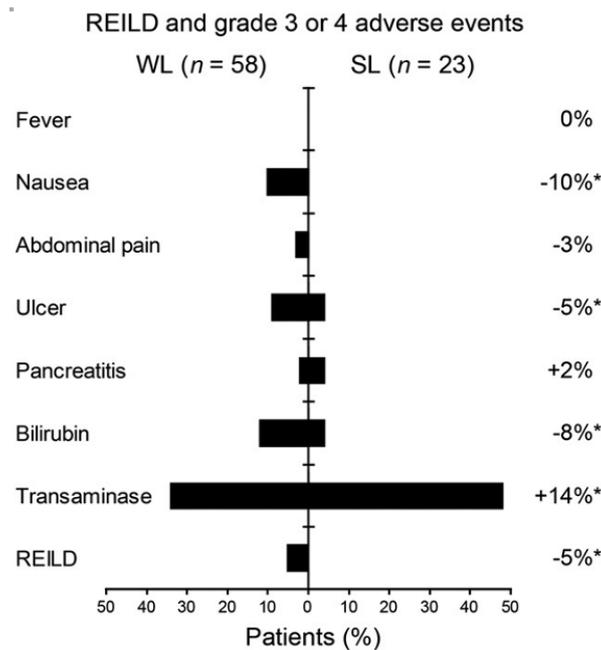
Im Jahr 2016 veröffentlichten Wolfgang p. Fendler et. Al. in the journal für Nuclear Medicine Eine Studie über 81 Patientinnen „Safety, Efficacy, and Prognostic Factors After Radioembolization of Hepatic Metastases from Breast Cancer: A Large Single-Center Experience in 81 Patients“.

Die Studie kommt zur Schlussfolgerung, dass die Radioembolisierung von Lebermetastasen bei Brustkrebs ermutigende lokale Ansprechraten mit einer geringen Häufigkeit

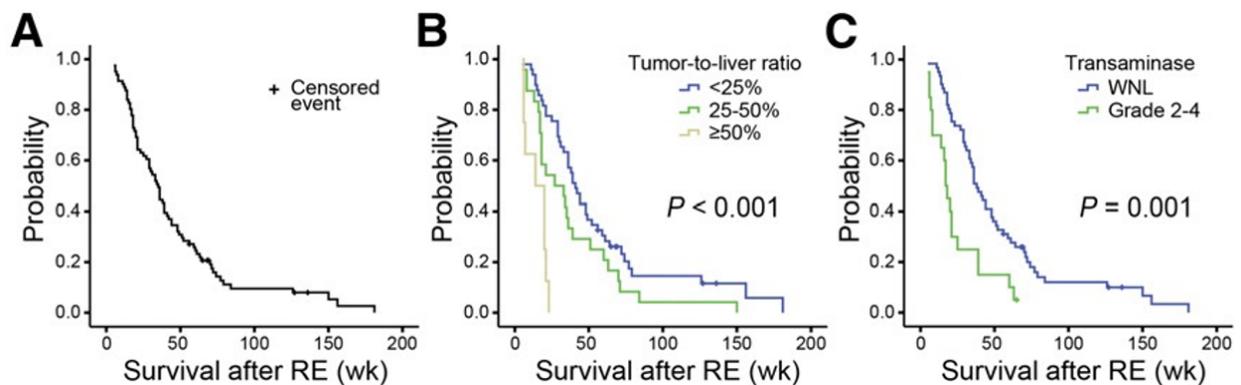
schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigt, insbesondere bei Patientinnen mit sequentieller Laborbehandlung oder ohne vorherige angiosuppressive Therapie. Hohe Leberkrebsbelastung und Lebertransaminasespiegel zu Studienbeginn weisen auf ein schlechtes Ergebnis hin.



**Abb. 12:** Eine 39-jährige Patientin mit neuem Aszites nach Radioembolisation (RE) von WL in einer Sitzung. Axiale CT- und fusionierte  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET / CT-Bilder werden zu Beginn (A und D) und 12 Wochen nach der Radioembolisation (C und F) gezeigt. Die jeweiligen Serumspiegel von Bilirubin (Bili), AST und ALT sind angegeben. Die Follow-up-CT zeigt eine Leberzirrhose mit Auftreten von Aszites (Pfeil). Die Patientin entwickelte eine Toxizität 2. Grades, starb jedoch 23 Wochen nach der Radioembolisation an der Tumorprogression. (B und E) Axiale niedrig dosierte CT und fusionierte Bremsstrahlung SPECT (B) nach Radioembolisation von WL: J Nucl Med. 2016; 57:517-523.



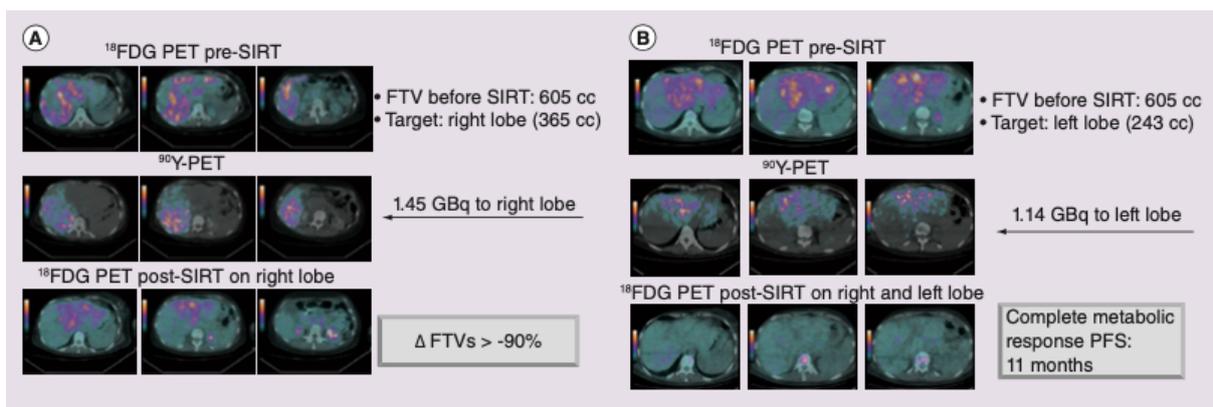
**Abb. 13:** Inzidenz von Fortschritten nach Behandlungsgruppen (n = 81). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (d. H. Inzidenztoxizität SL minus WL) ist dargestellt, wobei diejenigen über 5 % mit \* markiert sind: J Nucl Med. 2016;57:517-523.



**Abb. 14:** OS nach Radioembolisation (RE) für eine gesamte Studienkohorte (A), getrennt durch Tumor-Leber-Verhältnis (B) und Transaminase-Toxizität (C). LOG-Rang P ist gegeben. WNL = mit normalen Grenzen: J Nucl Med. 2016;57:517-523.

Roberto Cianni und Giuseppe Pelle veröffentlichten im Jahr 2014 eine Studie über 52 Brustkrebspatientinnen mit Lebermetastasen von insges. 671 mit SIRT therapierte Patienten "Evidence-based integration of selective internal radiation therapy into the management of breast cancer liver metastases": Bei Patienten mit therapierefraktärer Erkrankung wurden klinisch relevante Überlebensraten und hohe Ansprechraten nachgewiesen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Leberbeteiligung und erhalte-

nem Leistungsstatus. Die Studie stößt an, dass das Überleben bei diesen chemoresistenten Patienten einer wirksamen Chemotherapie vergleichbar oder sogar überlegen ist. Den meisten Patienten, die auf SIRT ansprechen, werden weitere Behandlungslinien angeboten, da sich die Krankheitskontrolle in der Leber ändern kann die Prognose des Patienten von arm bis fair. Das „One-Size-Fits-All“-Modell sollte bei metastasierendem Brustkrebs nicht mehr angewendet werden. Die individuellen Behandlungsansätze richten sich nach dem Leistungsstatus und dem Krankheitsprofil der Patientin. Multizentrische Phase II / III-Studien sind für die prospektive Bewertung von SIRT als First- oder Second-Line-Ansatz in Kombination mit Chemotherapie und / oder Hormontherapie erforderlich, wobei die Reihenfolge der Behandlung bei Patientinnen mit aggressiven versus indolente Erkrankungen zu berücksichtigen ist. Bei der Studie scheint SIRT mit Y-90-Harz-Mikrosphären ein wirksames Verfahren zur Behandlung von Lebermetastasen bei Brustkrebs in der Bergungssituation zu sein.



**Abb. 15:** Vor- und nach Behandlung von Fluor-18-Fluordesoxyglucose-PET bei einer Patientin, die eine sequentielle lobuläre interne Strahlentherapie erhielt. Die Behandlung wurde anfänglich (A) dem rechten und dann (B) dem linken Lappen verabreicht. FTV: Functional tumor volume, PFS: Progression-free survival; SIRT: selective internal radiation therapy.: *Future Oncol.* (2014) 10(15s), 93–95.

In einer prospektiven Studie an 30 Brustkrebspatientinnen mit therapierefraktären Lebermetastasen, die mit Y-90-Harz-Mikrosphären behandelt wurden, berichten Jakobs et al. von einer mittleren Gesamtüberlebenszeit von 11,7 Monaten mit einem Trend zu einem längeren Überleben bei Patientinnen ohne extrahepatische Erkrankung im Vergleich zu Patientinnen mit extrahepatischer Erkrankung (16 vs. 9,6 Monate). Diese Studie berichtete über eine hohe PR-Rate nach RECIST von 61 % und eine stabile Erkrankung (SD) bei weiteren 35 % der Patientinnen, was zu einer mittleren Gesamtüberle-

benszeit von 23,1 Monaten bei partiellen Respondern gegenüber 5,7 Monaten bei Nicht-Respondern führte. Im Jahr 2007 berichteten Coldwell et al. über ermutigende Ergebnisse bei der Behandlung von 44 Brustkrebspatientinnen mit Leberläsionen unter Verwendung von Y-90-Harz-Mikrosphären. Alle Läsionen erwiesen sich in der Angiographie als hypervaskulär und als hervorragende Kandidaten für eine SIRT. Bei der Bildgebung 12 Wochen nach SIRT betrug die von RECIST ermittelten Ansprechraten für PR 41 %, für SD 47 % und für progressive Erkrankung 5 %. Als die Autoren eine Nachuntersuchung mittels PET-Computertomographie durchführten, hatten 95 % der Patientinnen eine PR und 5 % eine SD. Andere unerwünschte Ereignisse sind Cholezystitis und gastroduodenale Ulzera, die durch strahlenbedingte Entzündung nach unbeabsichtigter Abgabe der Mikrokügelchen an den Magen-Darm-Trakt verursacht werden. Kleinere Komplikationen sind postprocedurale Bauchschmerzen und Übelkeit, die normalerweise spontan oder nach Standardmedikamenten abklingen.

Unsere Studie liefert die ersten Hinweise für die prognostische Relevanz der FDG-PET/CT-basierten Analyse der frühen Reaktion der Stoffwechselaktivität nach Radioembolisation für das Überleben. Die Möglichkeit der Beurteilung des Metabolismus mittels FDG-PET/CT wurde bereits für diverse Behandlungsschemata und Tumorentitäten untersucht. Einige Studien belegen den prognostischen Wert der Reaktion der Stoffwechselaktivität nach Radioembolisation für bevorzugt in die Leber metastasierende Entitäten, wie kolorektale Karzinome (Wong et al., 2002; Szyszko et al., 2007; Zerizer et al., 2012), Gallengangskarzinome (Haug et al., 2011) und Brustkrebs (Haug et al., 2012). In einer neueren Studie wurde die über FDG-PET/CT-bestimmte Veränderung der  $SUV_{max}$  vor und 3 Monate nach einer SIRT als einziger unabhängiger Prädiktor für das Überleben identifiziert (Haug et al., 2012).

Die hier durchgeführte retrospektive Studie mit Brustkrebspatientinnen zeigt, dass bereits 4 Wochen nach einer Radioembolisation die FDG-PET/CT-Analyse ein prädiktives Potential besitzt. Bislang war unklar, ob die Bestimmung des FDG-Stoffwechsels zu einem so frühen Zeitpunkt nach der Radiotherapie sinnvoll ist, da der durch die Bestrahlung induzierte Anstieg des Glukosemetabolismus potenziell die Darstellung der Stoffwechselvorgänge verzerrt und zu falsch positiven Befunden führen kann (Castelluci et al., 2005 Vallbohmer et al., 2009; Castaldi et al., 2012). Interessanterweise beeinträch-

tigt das kurze posttherapeutische Intervall bis zur Messung der Stoffwechselaktivität die erfolgreiche Vorhersage des Outcomes mit einem deutlich verbesserten OS ( $p=0,001$ , Abbildung 7) für Responder verglichen mit Non-Responder nicht. Die Abbildungen 8 und 9 zeigen die übereinstimmende Vorhersage zum Outcome basierend auf den molekularen Bildtechniken.

Bei der Suche nach anderen potenziellen prognostischen Faktoren zeigten der Gesundheitszustand der Patientinnen (ECOG score  $>1$ ) und das Alter zum Therapiezeitpunkt ( $>60$  Jahre) keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben in unserer Kohorte. Weiter war das Auftreten extrahepatischer Erkrankungen nicht mit einem schlechteren Outcome assoziiert, was die Bedeutung dieses Parameters für die Selektion von für eine Radioembolisation geeigneten Kandidaten bei Patienten mit bevorzugt in die Leber metastasierendem Brustkrebs abschwächt. Jedoch korrelierte eine hohe hepatische Tumorlast ( $>50$  % des Gesamtlebervolumens) mit einem kürzeren Gesamtüberleben (12 Monate, 95 % CI 2–23 versus 5 Monate, 95 % CI 3–7,  $p=0,020$ ). Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen früherer Studien überein (Bangash et al., 2007; Cianni et al., 2013). Dabei sollte bemerkt werden, dass in unserer Kohorte 56 % der Patientinnen eine derartig hohe Tumorlast ( $>50$  % des Lebervolumens) zeigten, während in den Vergleichsstudien nur 0–20 % der Patienten betroffen waren. Dieser Unterschied erklärt möglicherweise das kürzere mediane OS in unserer Studie.

Insgesamt wurde die Behandlung gut toleriert. Die beobachteten gastroduodenalen Ulzerationen ( $n=2$ ) zeigte nur einen CTCAE-Grad 2–3 und war problemlos durch konservative Maßnahmen behandelbar. Die hepatische Toxizität (Grad 1–3) war fast ausnahmslos reversibel (17/18 Patienten) und nicht mit einem verringerten Überleben assoziiert. Jedoch stellt die Unterscheidung der verzögerten, behandlungsinduzierten Abnahme der Leberfunktion von dem natürlichen Verlauf der Tumorprogression ein generelles Problem bei der Evaluierung des Outcomes nach Radioembolisation als Salvage-Therapie besonders in dieser intensiv vorbehandelten Gruppe von Patienten mit metastasierendem Brustkrebs dar.

Die vorliegende Studie zeigt verschiedene Limitationen. Erstens schränkt der retrospektive Charakter der Studie die möglichen Schlussfolgerungen ein. Zweitens limitiert die relativ kleine Zahl der Patienten in der Studienkohorte die statistische Analyse. Drittens war die in der Studie verwendete Methode zur Quantifizierung der FDG-Aufnahme ein-

fach ( $SUV_{max}$  der Zieltumorläsionen) und berücksichtigte komplexere Parameter, wie die Glykolyse der Tumorläsion (TLG) oder das metabolische Tumervolumen (MTV) nicht. Ein Ziel dieser Untersuchung war es jedoch, die einfachste Standardmethode ohne komplizierte Software zu verwenden, damit sie in allen Zentren mit PET/CT reproduziert werden kann.

## 5. Zusammenfassung

Die Therapie des lebermetastasierten Mammakarzinoms mit SIRT erscheint als effektive Methode zur Bekämpfung der Tumorausbreitung. Die besten Ergebnisse werden durch ein frühes Eingreifen, eine niedrige Tumorlast der Lebermetastasen und eine geringe extrahepatische Tumorlast erzielt. Im Vergleich zur Chemotherapie ist die Therapie besser verträglich und mit weniger Nebenwirkungen verbunden.

Eine frühe Evaluierung der Stoffwechselaktivität mittels FDG-PET/CT, 4 Wochen nach der Radioembolisation, kann als aussagekräftiger Biomarker zur Abschätzung des Überlebens von Patienten mit bevorzugt in die Leber metastasierendem Brustkrebs dienen. Bestätigen weitere Studien diese Ergebnisse, könnte diese frühe Messung als wertvoller prognostischer Test genutzt und der zeitnahe Einsatz an die Reaktion angepasster Behandlungsstrategien erleichtert werden.

Die Untersuchung liefert erste Hinweise darauf, dass die Messung der frühen Stoffwechselaktivität der Lebermetastasen bei Brustkrebs als Prognosefaktor für das Überleben nach Radioembolisation geeignet ist. Sollte sich dieser Befund in größeren Studien bestätigen, könnte die posttherapeutische FDG-PET/CT nach 4 Wochen zur Anpassung der Behandlung verwendet werden.

Es ist jedoch zu beachten, dass die Studie nur ein begrenztes Spektrum an Betrachtungen zulässt, da die verfügbaren Indikatoren eingeschränkt waren und aufgrund der retrospektiven Methodenauswahl kein nachträgliches Erheben bestimmter Werte möglich war. Der Stichprobenumfang war ebenfalls begrenzt. Um die Ergebnisse zu validieren, sind daher weiterführende Untersuchungen mit einem größeren Stichprobenumfang notwendig, bei denen zusätzliche Parameter berücksichtigt werden können.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Neuerkrankungs- und Sterberaten für Frauen an Brustkrebs (ICD- 10 C50) nach Alters- gruppe, Deutschland, 1999–2013/2014. Quelle: Statistisches Bundesamt, Zentrum für Krebsregisterdaten .....	11
Abb. 2: Regionäre Lymphknoten nach Monaghan JM (1995) Mammaoperationen. In: Hirsch et. Al. (Hrsg) Atlas der gynäkologischen Operationen, 5. Auflage Thieme, Stuttgart.....	21
Abb. 3: Lokalisationshäufigkeit; Hirsch et al. (Hrsg.): Atlas der gynäkologischen Operationen, 5. Auflage Thieme, Stuttgart. MediDesign Frank Geisler. ....	25
Abb. 4: Substanz mit SIR-Spheres® vor der Behandlung (Foto: ©SIRTeX).....	34
Abb. 5: Wirkungsmechanismus SIR-Spheres®: Yttrium-90 markierte Mikrokügelchen erreichen über Kapillaren das Tumorgewebe und unterbrechen die Blutversorgung ( <a href="http://www.sirtex.com/media/8168/hepaticarteryspheres.jpg">http://www.sirtex.com/media/8168/hepaticarteryspheres.jpg</a> ). ....	34
Abb. 6: Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie (Langer et al., 2003). ....	38
Abb. 7: Gesamtüberleben eingeteilt nach der frühen Stoffwechselaktivität (Quelle: Sabet et al., 2019). ....	48
Abb. 8: <sup>18</sup> F-FDG-PET/CT-Darstellung einer Patientin mit bevorzugt in die Leber metastasierendem Brustkrebs, die ein frühes Ansprechen auf die Radioembolisationsbehandlung zeigt (SUV <sub>max</sub> Reduzierung > 50 % im 4-Wochen-Nachbehandlung-PET).....	49
Abb. 9: <sup>18</sup> F-FDG-PET/CT-Bilder zum Therapiezeitpunkt (oben) und 4 Wochen nach Radioembolisation (unten) bei einer Patientin mit bevorzugt in die Leber metastasierendem Brustkrebs, die keine signifikante Aktivitätsreduktion zeigt (< 50 % SUV-Reduktion). ....	50
Abb. 10: stratifiziert nach radiologischer Reaktion auf Y90-Radioembolie: Ann Surg Oncol (2014) 21:1296–1303. ....	52
Abb. 11: Gesamtüberleben, stratifiziert nach Verabreichung der Chemotherapie nach Y90-Radioembolisation: Ann Surg Oncol (2014) 21:1296–1303. ....	52
Abb. 12: Eine 39-jährige Patientin mit neuem Aszites nach Radioembolisation (RE) von WL in einer Sitzung. Axiale CT- und fusionierte <sup>18</sup> F-FDG-PET / CT-Bilder werden zu Beginn (A und D) und 12 Wochen nach der Radioembolisation (C und F) gezeigt. Die jeweiligen Serumspiegel von Bilirubin (Bili), AST und ALT sind	

- angegeben. Die Follow-up-CT zeigt eine Leberzirrhose mit Auftreten von Aszites (Pfeil). Die Patientin entwickelte eine Toxizität 2. Grades, starb jedoch 23 Wochen nach der Radioembolisation an der Tumorprogression. (B und E) Axiale niedrig dosierte CT und fusionierte Bremsstrahlung SPECT (B) nach Radioembolisation von WL: J Nucl Med. 2016; 57:517-523..... 53
- Abb. 13: Inzidenz von Fortschritten nach Behandlungsgruppen (n = 81). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (d. H. Inzidenztoxizität SL minus WL) ist dargestellt, wobei diejenigen über 5 % mit \* markiert sind: J Nucl Med. 2016;57:517-523. .... 54
- Abb. 14: OS nach Radioembolisation (RE) für eine gesamte Studienkohorte (A), getrennt durch Tumor-Leber-Verhältnis (B) und Transaminase-Toxizität (C). LOG-Rang P ist gegeben. WNL = mit normalen Grenzen: J Nucl Med. 2016;57:517-523. .... 54
- Abb. 15: Vor- und nach Behandlung von Fluor-18-Fluordesoxyglucose-PET bei einer Patientin, die eine sequentielle lobuläre interne Strahlentherapie erhielt. Die Behandlung wurde anfänglich (A) dem rechten und dann (B) dem linken Lappen verabreicht.FTV: Functional tumor volume, PFS: Progression-free survival; SIRT: selective internal radiation therapy.: Future Oncol. (2014) 10(15s), 93–95. .... 55

## 7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms nach Altersgruppen, Deutschland 2004 (Robert Koch-Institut 2004) .....	12
Tab. 2: Epidemiologische Basiszahlen des Mammakarzinoms. ....	14
Tab. 3: WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome (WHO 2003). ....	16
Tab. 4: pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms. ....	20
Tab. 5: Lokalisation des Primärtumors und Infiltration der axillären Lymphknoten bei Befall der Lymphknoten der Arteria mammaria interna (Schmoll et al. 1999).....	22
Tab. 6: pN-Klassifikation – Lymphknotenmetastasen > 2 mm (axillar und/oder Mammaria) in Abhängigkeit von der Lokalisation. (Wittekind et al. 2002). ....	23
Tab. 7: UICC-(Union internationale contre le cancer)-Stadien I-IV 2017 Stadien Mammatumoren. ....	24
Tab. 8: Erstmanifestation von Metastasen des Mammakarzinoms (Weyerstahl und Genz 2007). ....	25
Tab. 9: Behandlungsrichtlinien für die lokalregionalen Stadien des Mammakarzinoms.	30
Tab. 10: Fakten über Yttrium.....	36
Tab. 11: Patientencharakteristika der Studienkohorte zum Therapiezeitpunkt. ....	42
Tab. 12: Univariate Analyse von potenziellen Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben. ....	46

## 8. Literaturverzeichnis

Adenipekun, A., O. B. Campbell, et al. (2002). "Radiotherapy in the management of early breast cancer in Ibadan: outcome of chest wall irradiation alone in clinically nodes free axilla." *Afr J Med Med Sci* 31: 345-347

Ahmadzadehfar H, Biersack HJ, Ezziddin S. Radioembolization of liver tumors with yttrium-90 microspheres. *Semin Nucl Med* 2010; 40: 105–121

Ahmadzadehfar H, Haslerud T, Reichmann K et al. Residual activity after radioembolization of liver tumours with 90Y resin microspheres. A safe calculation method. *Nuklearmedizin Nuclear medicine* 2013; 53

Ahmadzadehfar H, Haslerud T, Reichmann K, Meyer C, Habibi E, Fimmers R, Muck- le M, Sabet A, Biersack HJ, Ezziddin S. Residual activity after radioembolization of liver tumours with 90Y resin microspheres. A safe calculation method. *Nuklearmedizin* 2013; 53

Akshat Saxena, Jada Kapoor, Baerbel Meteling, David L. Morris and Lourens Bester. Yttrium-90 Radioembolization for Unresectable, Chemoresistant Breast Cancer Liver Metastases: A Large Single-Center Experience of 40 Patients. *Ann Surg Oncol* (2014) 21:1296–1303

Albert U.S., und die Mitglieder der Planungskommission und Arbeitsgruppenleiter der Konzertierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008. München: Zuck- schwerdt Verlag, 2008

Amendoeira I. Quality assurance guidelines for pathology: Open biopsy and resec- tion specimens. In: Perry NM, editor. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Office for Official Publications of the European Com- munities, 2006: 256-311

Anonymous, NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991; 265:391-395

Anonymous, Todesursachenstatistik in Deutschland-Reihe 4. In: Statistisches Bundesamt. Gesundheitswesen: Ausgaben für Gesundheit. Fachserie 12, Stuttgart: Metzler Poeschel, 1997

Bangash AK, Atassi B, Kaklamani V et al. 90Y radioembolization of metastatic breast cancer to the liver: toxicity, imaging response, survival. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 621–628

Bangash AK, Atassi B, Kaklamani V, Rhee T, Yu M, Lewandowski R, Sato K, Ryu R, Gates V, Newmann S, Mandal R, Gradishar W, Omary R, Salem R 90Y radioembolization of metastatic breast cancer to the liver: toxicity, imaging response, survival. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 621-628

Barker HE, Paget JT, Khan AA et al. The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence. *Nature reviews Cancer* 2015; 15: 409–425

Barthelmes, L., A. Al-Awa, et al. (2002). "The role of lymph node sampling and radiotherapy in the management of the axilla in early breast cancer." *Breast* 11: 236- 240

Bässler R. Mamma. In: Remmele W, editor. *Pathologie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1997

Bernd J. Krause, Andreas K. Buck, Markus Schwaiger: *Nuklearmedizinische Onkologie*. ecomed Medizin, 2007, ISBN 978-3-609-76308-8, S. 20

Boellaard R, K.N., Hoekstra OS, Lammertsma AA, Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med*, 2004: p. 45:1519-27

Castaldi P, Rufini V, Bussu F, Micciché F, Dinapoli N, Autorino R, Lango M, De Corso E, Almadori G, Galli J, Paludetti G, Giordano A, Valentini V. Can "early" and "late" <sup>18</sup>F-FDG PET-CT be used as prognostic factors for the clinical outcome of patients with locally advanced head and neck cancer treated with radio-chemotherapy? *Radiother Oncol* 2012; 103: 63-68

Castellucci P, Nanni C, Farsad M, Alinari L, Zinzani P, Stefoni V, Battista G, Valentini D, Pettinato C, Marengo M, Boschi S, Canini R, Baccarani M, Monetti N, Franchi R, Rampin L, Fanti S, Rubello D. Potential pitfalls of 18F-FDG PET in a large series of patients treated for malignant lymphoma: prevalence and scan interpretation. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 689-694

Charest, M., et al., FDG PET/CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas: a retrospective review of 212 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009. 36(12): p. 1944-51

Cianni R, Pelle G, Notarianni E, Saltarelli A, Rabuffi P, Bagni O, Filippi L, Cortesi E. Radioembolisation with (90)Y-labelled resin microspheres in the treatment of liver metastasis from breast cancer. *Eur Radiol* 2013; 23: 182-189

Cianni R, Pelle G. Evidence-based integration of selective internal radiation therapy into the management of breast cancer liver metastases. *Future Oncol.* (2014) 10(15s), 93–95

Coldwell DM, Kennedy AS, Nutting CW. Use of yttrium-90 microspheres in the treatment of unresectable hepatic metastases from breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 800-804

Collaborative Group for Study of Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast Cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58.209 women with breast cancer and 101.986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358: 1389-1399

De Geus-Oei LF, van Laarhoven HW, Visser EP, Hermsen R, Van Hoorn BA, Kamm YJ, Krabbe PF, Corstens FH, Punt CJ, Oyen WJ. Chemotherapy response evaluation with FDG-PET in patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 348-352

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

EBCTCG, Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer Trialists` Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1757-1770

Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20:479-489

Engel J, Schmidt M, Shubert-Fritschle K, Tretter W und Hötzel D, Jahresbericht 1999 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München – Schwerpunkt; Gynäkologische Tumoren. In München, Bern, Wien, New York, Zuckschwerdt, 2000)

Engel J, Schubert-Fritschle K und Hötzel D. *Epidemiologie. Manual Mammakarzinome* 2001:1-8

Engel, J. and D. Holz (2001). "[Risk and prognosis of corpus carcinomas after tamoxifen treatment of breast carcinoma]." *Strahlenther Onkol* 177: 371

Farrag A, Ceulemans G, Voordeckers M, Everaert H, Storme G. Can 18F-FDG-PET response during radiotherapy be used as a predictive factor for the outcome of head and neck cancer patients? *Nucl Med Commun* 2010; 31: 495-501

Fischer ER, Costantino J, Fischer B, Paleker AS, Remond C und Mamounas E, Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17

Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993; 71:2507-2514

Folpe, A.L., et al., (18 F) fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a predictor of pathologic grade and other prognostic variables in bone and soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res*, 2000. 6(4): p. 1279-87

Frey B, Rubner Y, Wunderlich R et al. Induction of abscopal anti-tumor immunity and immunogenic tumor cell death by ionizing irradiation implications for cancer therapies. *Current medicinal chemistry* 2012; 19: 1751–1764

Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL, Eberlein T, Love SM, Gelman R, Harris JR und Connolly JL, Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996; 78:1921- 1928

Genet D., Lejeune C., Bonnier P., Aubard Y., Venat-Bouvet L., Adjadj D. J., Martin J., Labourey J. L., Benyoub A., Clavere P., Lebrun-Ly V., Juin P., Piana L., Tubiana-Mathieu N. Concomitant intensive chemoradiotherapy induction in non-metastatic inflammatory breast cancer: long-term follow-up. *Br J Cancer* 2007; 97(7):883-887

Geschwind JF, Salem R, Carr BI et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S194-205

Geschwind JF, Salem R, Carr BI, Soulen MC, Thurston KG, Goin KA, Van Buskirk M, Roberts CA, Goin JE. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S194-205

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und RKI, Krebs in Deutschland, 5. Auflage, Saarbrücken 2006

Gilles, R., J. M. Guinebretiere, et al. (1994). "Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging." *Radiology* 191(3): 625- 631

Hagemeister FB J., Buzdar AU, Luna MA, Blumenschein GR. Causes of death in breast cancer: a clinicopathologic study. *Cancer* 1980; 46: 162-167

Hankey, B. F., L. A. Ries, et al. (1999). "The surveillance, epidemiology, and end results program: a national resource." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8(12): 1117-1121

Harald Schicha, O.S., Nuklearmedizin, Basiswissen und klinische Anwendung. Vol. 7. Auflage. 2013, Stuttgart: Schattauer GmbH.

Haug AR, Heinemann V, Bruns CJ, Hoffmann R, Jakobs T, Bartenstein P, Hacker M. 18F-FDG PET independently predicts survival in patients with cholangiocellular carcinoma treated with 90Y microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1037- 1045

Haug AR, Tiega Donfack BP, Trumm C, Zech C, Michl M, Laubender RP, Uebleis C, Bartenstein P, Heinemann V, Hacker M. 18F-FDG PET/CT predicts survival after radioembolization of hepatic metastases from breast cancer. *J Nucl Med* 2012; 53: 371-377

Hernandez-Pampaloni, M., A. Takalkar, et al. (2006). "F-18 FDG-PET imaging and correlation with CT in staging and follow-up of pediatric lymphomas." *Pediatr Radiol* 36(6): 524-531

Hirsch HA, Käser O, Iklé FA (1995) Eingriffe bei Mastitis. In: Hirsch HA, Käser O, Iklé FA (Hrsg) Atlas der gynäkologischen Operationen, 5. Aufl. Thieme, Stuttgart New York, S 461

Houssami, N., S. Ciatto, et al. (2008). "Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer." *J Clin Oncol* 26(19): 3248-3258

Hu, J. C. and K. Mokbel (2001). "Does c-erbB2/HER2 overexpression predict adjuvant tamoxifen failure in patients with early breast cancer?" *Eur J Surg Oncol* 27(4): 335-337

Ibrahim SM, Lewandowski RJ, Sato KT et al. Radioembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a clinical review. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1664–1669

Ibrahim SM, Lewandowski RJ, Sato KT, Gates VL, Kulik L, Mulcahy MF, Ryu RK, Omary RA, Salem R. Radioembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a clinical review. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1664-1669

Interdisziplinäre S3-Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 3. Aktualisierung 2017; 85

Intraductal Carcinoma (ductal Carcinoma in Situ). The national Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators. *Cancer* 1995; 75:1310-1319

Jackson VP. "The role of US in breast imaging." *Radiology* 177(2) 1990: 305-311

Jakobs TF, Hoffmann RT, Dehm K, Trumm C, Stemmler HJ, Tatsch K, La Fougere C, Murthy R, Helmberger T, Reiser M. Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 1187-1195

Jakobs TF, Hoffmann RT, Fischer T, Stemmler HJ, Tatsch K, La Fougere C, Murthy R, Reiser MF, Helmberger TK. Radioembolization in patients with hepatic metastases from breast cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 683-690

Jardines L, Callans LS, Torosian MH. Recurrent breast cancer: presentation, diagnosis, and treatment. *Semin Oncol* 1993; 20: 538-547

Jiao LR, Szyszko T, Al-Nahhas A, Tait P, Canelo R, Stamp G, Wasan H, Lowdell C, Philips R, Thillainayagam A, Bansi D, Rubello D, Limongelli P, Woo K, Habib NA. Clinical and imaging experience with yttrium-90 microspheres in the management of unresectable liver tumours. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 597-602

Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30

Jiao LR, Szyszko T, Al-Nahhas A et al. Clinical and imaging experience with yttrium-90 microspheres in the management of unresectable liver tumours. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 597-602

Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006; 354: 496-507

Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006; 354: 496-507

Krak, N.C., et al., Effects of ROI definition and reconstruction method on quantitative outcome and applicability in a response monitoring trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005. 32(3): p. 294-301

Kato I, Severson RK, Schwartz AG. Conditional median survival of patients with advanced carcinoma: surveillance, epidemiology, and end results data. *Cancer* 2001; 92: 2211–2219

Kato I, Severson RK, Schwartz AG. Conditional median survival of patients with advanced carcinoma: surveillance, epidemiology, and end results data. *Cancer* 2001; 92: 2211-2219

Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, Benson A 3rd, Espat J, Bilbao JI, Sharma RA, Thomas JP, Coldwell D. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 13-23

Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, Nutting C, Sangro B, Wertman D, Garafalo M, Liu D, Coldwell D, Savin M, Jakobs T, Rose S, Warner R, Carter D, Sapareto S, Nag S, Gulec S, Calkins A, Gates VL, Salem R. Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin 90Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1494-1500

Kim BM, Hong Y, Lee S et al. Therapeutic Implications for Overcoming Radiation Resistance in Cancer Therapy. *International journal of molecular sciences* 2015; 16: 26880–26913

Krebs in Deutschland. 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Saarbrücken, 2004

Lagios MD, Heterogeneity of duct carcinoma in Situ (DCIS): relationship of grade and subtype analysis to local recurrence and risk of invasive transformation. *Cancer Lett* 1995; 90:97-102

Langer J, Habil H I, Van den Hof J, Development of a Parallel Computing Optimized Head Movement Correction Method in Positron-Emission-Tomography 2003

Lim, L., P. Gibbs, et al. (2005). "Prospective study of treatment with selective internal radiation therapy spheres in patients with unresectable primary or secondary hepatic malignancies." *Intern Med J* unterstreichen ??35: 222-227

Lynch, H. T., W. A. Albano, et al. (1984). "Genetic predisposition to breast cancer." *Cancer* 53(3 Suppl): 612-622

Madjar, H. (2010). "Role of Breast Ultrasound for the Detection and Differentiation of Breast Lesions." *Breast Care (Basel)* 5(2): 109-114

Madjar, H., R. Ohlinger, et al. (2006). "[BI-RADS-analogue DEGUM criteria for findings in breast ultrasound--consensus of the DEGUM Committee on Breast Ultrasound]." *Ultraschall Med* 27(4): 374-379

Marcus, J. N., P. Watson, et al. (1994). "Pathology and heredity of breast cancer in younger women." *J Natl Cancer Inst Monogr*(16): 23-34

Matthias R. Benz, S.M.D., Correlation Between Glycolytic Phenotype and Tumor Grade in Soft-Tissue Sarcomas by 18 F-FDG PET. 2010

Mavi, A., M. Urhan, et al. (2006). "Dual time point 18F-FDG PET imaging detects breast cancer with high sensitivity and correlates well with histologic subtypes." *J Nucl Med* 47(9): 1440-1446

Nahmias, C. and L.M. Wahl, Reproducibility of standardized uptake value measurements determined by 18F-FDG PET in malignant tumors. *J Nucl Med*, 2008. 49(11): p. 1804-8

Nakamoto, Y., et al., Reproducibility of common semi-quantitative parameters for evaluating lung cancer glucose metabolism with positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose. *Mol Imaging Biol*, 2002. 4(2): p. 171-8

NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009b

NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009a

Nothacker, M., Lelgemann, M., Giersiepen, K., and Weinbrenner, S. Evidenzbericht 2007 zur S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland. 2007

Nothacker, M., V. Duda, et al. (2009). "Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review." *BMC Cancer* 9: 335

NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009

O'Reilly SM, Richards MA, Rubens RD. Liver metastases from breast cancer: the relationship between clinical, biochemical and pathological features and survival. *Eur J Cancer* 1990; 26: 574-577

O'Malley BA, Pinder SE. *Breast Pathology*. Philadelphia PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2006

O'Reilly SM, Richards MA, Rubens RD. Liver metastases from breast cancer: the relationship between clinical, biochemical and pathological features and survival. *Eur J Cancer* 1990; 26: 574–577

Ohsumi, S., S. Takashima, et al. (2002). "Breast-conserving therapy consisting of wide excision, axillary dissection, and radiotherapy for early-stage breast cancer: the experience of the National Shikoku Cancer Center." *Biomed Pharmacother* 56 Suppl 1: 196s-200s

Ott K, Weber W, Siewert JR. The importance of PET in the diagnosis and response evaluation of esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2006; 19: 433-442

Popperl, G., T. Helmberger, et al. (2005). "Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in patients with nonresectable liver tumors." *Cancer Biother Radiopharm* 20(2): 200-208.

Possinger K, Schmoll H J, und Höffken K, Mammakarzinom der Frau. In: Schmoll HJ, Höffken K. und Possinger K. HRSG.. Kompendium Internistische Onkologie, Teil 2.2. Aufl., Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1997: 931-1001

Rakheja, R., et al., Correlating metabolic activity on 18F-FDG PET/CT with histopathologic characteristics of osseous and soft-tissue sarcomas: a retrospective review of 136 patients. *AJR Am J Roentgenol*, 2012. 198(6): p. 1409-16

Riffle S, Hegde RS. Modeling tumor cell adaptations to hypoxia in multicellular tumor spheroids. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR* 2017; 36: 102

Robert Koch Institute 2004 (2001). "Tamoxifen for early breast cancer." *Nurs Times* 97(25): 41

Robert Koch-Institut, Krebskrankheiten, (2000) <http://www.rki.de>

Rosen P. P., Groshen S., Kinne D. W., Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11:2090-2100

Ruhlmann Jürgen; Peter Oehr; Hans-Jürgen Biersack. – Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Budapest; Hongkong; London; Mailand; Paris; Singapur; Tokio; PET in der Onkologie: Grundlagen und klinische Anwendungen Springer, 1998; 3- 540-64632-9

Sabet, A., Ries, M., Al-Khalaf, Y., Meyer, C., Rudlowski, C., Simon, B., Khreish, F. & Ezziddin, S. (2019). Early metabolic response assessment of breast cancer liver metastases: 4-week posttreatment FDG PET predicts survival after 90Y microsphere radioembolization. *Nuklearmedizin - NuclearMedicine*, 58(03), 242–248. <https://doi.org/10.1055/a-0891-7650>

Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90yttrium micro-spheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 2: special topics. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 1425–1439

Salem R, Thurston KG. Radioembolization with <sup>90</sup>Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 1251- 1278

Salem R, Thurston KG. Radioembolization with <sup>90</sup>yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 2: special topics. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 1425-1439

Salem R, Thurston KG. Radioembolization with yttrium-90 microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: part 3: comprehensive literature review and future direction. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 1571-1593

Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. Kompendium internistische Onkologie. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1999

Semiglazov, V. F. and T. V. Kostetskaia (2001). "[Tamoxifen--"golden standard" in the treatment of patients with early breast cancer]." *Vopr Onkol* 47(1): 108-112

Siewert Rüdiger, D. Oertli, F. Harder 2006; 74:522-427

Silvesterstein MJ, Predicting residual disease and local recurrence in Patients with ductal carcinoma in situ. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997; 89:1330-1331

Statistisches Bundesamt, Zentrum für Krebsregisterdaten (o.D.), Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten für Frauen an Brustkrebs (ICD-10 C50) für alte (ABL) und neue (NBL) Bundesländer nach Altersgruppe, Zentrum für Krebsregisterdaten, 1999-2013/2014

Stubbs, R. S., R. J. Cannan, et al. (2001). "Selective internal radiation therapy (SIRT) with <sup>90</sup>Yttrium microspheres for extensive colorectal liver metastases." *Hepatogastroenterology* 48(38): 333-337

Sun R, Sbai A, Ganem G et al. [Non-targeted effects (bystander, abscopal) of external beam radiation therapy: an overview for the clinician]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2014 ; 18: 770–778

Szyszkowski T, Al-Nahhas A, Canelo R, Habib N, Jiao L, Wasan H, Pagou M, Tait P. Assessment of response to treatment of unresectable liver tumours with <sup>90</sup>Y microspheres: value of FDG PET versus computed tomography. *Nucl Med Commun* 2007; 28: 15-20

Tateishi, U., et al., Glut-1 expression and enhanced glucose metabolism are associated with tumour grade in bone and soft tissue sarcomas: a prospective evaluation by [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006. 33(6): p. 683-91

Thomas Weyerstahl, Thomas Genz, *Gynäkologie und Geburtshilfe* 2007; 348-396; 978-3-13-125343-9

Tumorregister München (TRM), Jahresberichte 1999 bis 2001/2002

Turnbull, L., S. Brown, et al. (2010). "Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial." *Lancet* 375(9714): 563-571

UICC, International Union Against Cancer 2003

Vallbohmer D, Holscher AH, Dietlein M, Bollschweiler E, Baldus SE, Monig SP, Metzger R, Schicha H, Schmidt M. [<sup>18</sup>F]-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg* 2009; 250: 888-894

Visscher, D. W., P. Nanjia-Makker, et al. (2001). "Tamoxifen suppresses histologic progression to atypia and DCIS in MCF10AT xenografts, a model of early human breast cancer." *Breast Cancer Res Treat* 65(1): 41-47

Von Fournier D, Hoeffken W, Junkemann H, Bauer M, Kühn W (1980) mammary carcinomas, *Cancer* 45:2198

Wang, Q., L. L. Huang, et al. (2006). "[<sup>18</sup>F-FDG imaging by coincidence circuit SPECT with low-dose CT in preoperative assessment of pulmonary lesions]." *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 28(12): 924-927

Welsh, J. S., A. S. Kennedy, et al. (2006). "Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) for liver metastases secondary to colorectal adenocarcinoma." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66(2 Suppl): S62-73

WHO. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. IARC Press 2003; Lyon:9-112

Wittekind C., Compton C.C., Greene F.L., Sobin L.H (2002). "TNM residual tumor classification revisited." *Cancer* 94(9): 2511-2516

Wolfgang P. Fendler, Hanna Lechner, Andrei Todica, Karolin J. Paprottka, Philipp M. Paprottka, Tobias F. Jakobs, Marlies Michl, Peter Bartenstein, Sebastian Lehner and Alexander R. Haug. Safety, Efficacy, and Prognostic Factors After Radioembolization of Hepatic Metastases from Breast Cancer: A Large Single-Center Experience in 81 Patients. *J Nucl Med*. 2016; 57:517-523

Wong CY, Salem R, Raman S, Gates VL, Dworkin HJ. Evaluating 90Y-glass microsphere treatment response of unresectable colorectal liver metastases by [18F] FDG PET: a comparison with CT or MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 815-820

Yu, S. (2006). "Review of F-FDG Synthesis and Quality Control." *Biomed Imaging Interv J* 2(4): e57

Zerizer I, Al-Nahhas A, Towey D, Tait P, Ariff B, Wasan H, Hatice G, Habib N, Barwick T. The role of early (1)(8) F-FDG PET/CT in prediction of progression-free survival after (90)Y radioembolization: comparison with RECIST and tumour density criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 1391-1399

Zinser JW, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Smith TL, Frascini G. Clinical course of breast cancer patients with liver metastases. *J Clin Oncol* 1987; 5: 773-782

## **9. Danksagung**

*Ein großer Dank an Prof. Dr. med. Hojjat RahimAhmadzadehfar für seine großartige Unterstützung und Hilfe*