

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. K. Friese

**"Therapiemonitoring durch Mammaszintigraphie mit dem  $^{99m}\text{Tc}$ -  
Sestamibi-Komplex (MIBI) bei der neoadjuvanten Chemotherapie  
fortgeschrittener Mammakarzinome"**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Nikolaus Felix Daniel Schmidt-Sibeth

aus München

2003

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. H.L. Sommer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Dühmke

Prof. Dr. K. Hahn

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

\_\_\_\_\_

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 04.12.2003

Gewidmet meiner Frau Wiltrud, meinem Sohn Tim sowie meiner Tochter Amelie, meinen  
Eltern und meiner Großmutter

1	Einleitung .....	1
1.1	Epidemiologie des Mammakarzinoms .....	1
1.2	Stellenwert der einzelnen diagnostischen Verfahren in der primären Mammakarzinomdiagnostik .....	2
1.3	Neoadjuvante Chemotherapie: NSABP B-18-Studie als Voraussetzung für deren Durchführbarkeit.....	5
1.4	Neoadjuvante Chemotherapie: Zielsetzung, Indikationen, Vorteile .....	5
1.5	Neoadjuvante Chemotherapie: Ergebnisse aktueller Studien.....	6
1.6	Brusterhaltende Therapie (BET) .....	7
1.7	Therapiemonitoring bei neoadjuvanter Chemotherapie: Sinn und Zweck.....	8
1.8	Therapiemonitoring bei neoadjuvanter Chemotherapie: aktuelle Ergebnisse.....	9
2	Zielsetzungen der Arbeit .....	11
3	Patientengut und Methoden .....	13
3.1	Patienten-Gesamtkollektiv.....	13
3.1.1	Bestimmung der Tumorgröße.....	13
3.1.2	Histologie der Tumoren.....	13
3.1.2.1	Gewebegewinnung zur prätherapeutischen Befundsicherung.....	14
3.1.2.2	Karzinome .....	14
3.1.2.3	Hormonrezeptorstatus: Östrogen- und Progesteronrezeptor .....	14
3.1.2.4	HER-2/neu Onkoprotein.....	15
3.1.3	Angewendete Chemotherapieschemata.....	15
3.1.3.1	„Münchener Neoadjuvantes ET/CMF-Protokoll“ .....	15
3.1.3.2	GEPAR-DUO .....	17
3.1.3.3	Epirubicin und Paclitaxel (60/175mg/m <sup>2</sup> KOF).....	18
3.1.3.4	Epirubicin und Cyclophosphamid (90/600 mg /m <sup>2</sup> KOF).....	18
3.1.4	An-/Nichtansprechen des Tumors auf die Chemotherapie.....	18
3.1.4.1	Chemotherapie-Responder: klinische Komplettremission (CR).....	19
3.1.4.2	Chemotherapie-Responder: pathologische Komplettremission (pCR) ...	19
3.1.4.3	Chemotherapie-Responder: pathologische Komplettremission mit restinvasiven Zellen (pINV) .....	19
3.1.4.4	Chemotherapie-Responder: klinisch partielle Remission (PR).....	19
3.1.4.5	Chemotherapie-Nonresponder: keine bzw. geringe Remission (NR) .....	19
3.1.4.6	Chemotherapie-Nonresponder: klinische Tumorprogression (PD).....	20
3.2	<sup>99m</sup> Tc-Sestamibi Komplex (MIBI) .....	20

3.2.1	Radiopharmazeutikum.....	20
3.2.2	Halbwertszeit.....	21
3.2.3	Ausscheidung aus dem Körper.....	21
3.2.4	Strahlenbelastung.....	21
3.2.5	Aufnahmetechnik, Apparate, Untersuchungsablauf.....	21
3.2.6	Untersuchungszeitpunkt: Baseline-Scan (Scan1).....	23
3.2.7	Untersuchungszeitpunkt: Scan2 und Scan3.....	23
3.2.8	Untersuchungszeitpunkt: Postchemo-Scan (Scan4).....	24
3.2.8.1	Auswertung der planaren Bilder: qualitativ visuell.....	24
3.2.8.1.1	Unterscheidung Responder vs. Nonresponder durch Restaktivität: visuell.....	25
3.2.8.1.2	Unterscheidung Responder vs. Nonresponder: visuell Differenz.....	26
3.2.8.2	Semiquantitative Auswertung der planaren Bilder.....	26
3.2.8.2.1	Unterscheidung Responder vs. Nonresponder durch Restaktivität: QplanarX.....	28
3.2.8.2.2	Unterscheidung Responder vs. Nonresponder durch Prozentwerte: QplanarX%.....	28
3.2.8.3	Semiquantitative Auswertung der SPECT-Bilder.....	28
3.2.8.3.1	Unterscheidung Responder vs. Nonresponder durch Restaktivität: QspectX.....	30
3.2.8.3.2	Unterscheidung Responder vs. Nonresponder durch Prozentwerte: QspectX%.....	30
3.3	Computerprogramme und Statistik.....	31
3.3.1	Definition richtig-positiver und richtig-negativer Testergebnisse.....	31
3.3.2	Berechnung der Sensitivität, Spezifität, der positiven (pK) und negativen (nK) Korrektheit.....	31
3.3.3	Mann-Whitney-U-Test zur Signifikanzberechnung.....	31
3.3.4	Spearman für Korrelation.....	32
3.3.5	ROC-Analyse.....	32
4	Ergebnisse.....	33
4.1	Tumorgröße.....	33
4.2	Hormonrezeptoren und HER-2/neu Onkoprotein.....	37
4.3	Response.....	37
4.3.1	Gesamt.....	37
4.3.2	Inflammatorisch n = 11.....	38

4.3.3	LABC n = 19 .....	38
4.3.4	Chemotherapie.....	38
4.3.5	Korrelation.....	39
4.3.6	MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung Responder vs. Nonresponder: Gesamtkollektiv n = 30 .....	40
4.3.6.1	Visuell.....	41
4.3.6.2	Semiquantitativ: planar.....	45
4.3.6.3	Semiquantitativ: SPECT.....	50
4.3.7	MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung Responder vs. Nonresponder: LABC n = 19 .....	54
4.3.7.1	Visuell.....	54
4.3.7.2	Semiquantitativ: planar.....	56
4.3.7.3	Semiquantitativ: SPECT.....	58
4.3.8	MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung Responder vs. Nonresponder: Inflammatorisch n = 11 .....	60
4.3.8.1	Visuell.....	60
4.3.8.2	Semiquantitativ: planar.....	60
4.3.8.3	Semiquantitativ: SPECT.....	61
4.3.9	MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung CR vs. NR+PR.....	62
4.3.9.1	Visuell.....	62
4.3.9.2	Semiquantitativ: planar.....	65
4.3.9.3	Semiquantitativ: SPECT.....	67
4.3.10	MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung CR vs. PR.....	70
5	Diskussion .....	72
5.1	Diskussion der Methoden.....	72
5.1.1	Tumorgröße .....	72
5.1.2	Histologie .....	73
5.1.3	Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie.....	73
5.1.4	99mTC-Sestamibi Komplex (MIBI) .....	74
5.1.5	Speicherverhalten in Abhängigkeit von der Tumorbiologie .....	74
5.1.6	Untersuchungszeitpunkte und Chemotherapie .....	75
5.1.7	Auswertung des Bildmaterials und deren Fehlerquellen.....	77
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	81
5.2.1	Chemotherapie-Response: Gesamtkollektiv.....	81
5.2.2	Hormonrezeptorstatus, HER-2 neu Onkoprotein Gesamtkollektiv.....	81

5.2.3	Chemotherapie-Response: Inflammatorisches Kollektiv .....	82
5.2.4	Chemotherapie-Response: LABC Kollektiv .....	82
5.2.5	MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung Responder vs. Nonresponder: Gesamtkollektiv n = 30 .....	82
5.2.5.1	Visuell.....	83
5.2.5.2	Semiquantitativ: planar.....	87
5.2.5.3	Semiquantitativ: SPECT.....	89
5.2.6	Zusammenfassung Gesamtkollektiv.....	90
5.2.7	MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung Responder vs. Nonresponder: LABC n = 19 .....	91
5.2.7.1	Visuell.....	91
5.2.7.2	Semiquantitativ: planar.....	92
5.2.7.3	Semiquantitativ: SPECT n = 18 .....	93
5.2.8	MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung Responder vs. Nonresponder: Inflammatorisch n = 11 .....	93
5.2.8.1	Visuell.....	93
5.2.8.2	Semiquantitativ: planar.....	94
5.2.8.3	Semiquantitativ: SPECT.....	95
5.2.8.4	Zusammenfassung Inflammatorische- und LABC-Unterkollektive .....	95
5.2.9	MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung CR vs. NR+PR.....	96
5.2.9.1	Visuell.....	96
5.2.9.2	Semiquantitativ: planar.....	99
5.2.9.3	Semiquantitativ: SPECT.....	100
5.2.9.4	Zusammenfassung Differenzierung CR vs. NR (PR und NR).....	101
5.2.10	MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung CR vs. PR.....	102
5.2.11	Abschließende Beurteilung.....	104
6	Zusammenfassung .....	107
7	Literaturverzeichnis .....	114
8	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....	122
9	Lebenslauf .....	129
10	Danksagung.....	132

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist in den westlichen Ländern die häufigste neoplastische Krankheit der Frau. Jedes Jahr kommt es weltweit zu mehr als 400000 Neuerkrankungen. In der Bundesrepublik Deutschland sind es um die 43000 Neuerkrankungen, in der Schweiz und in Österreich jeweils um die 4000.

Hinsichtlich der Inzidenz und der Mortalität besteht in ganz Europa und weltweit ein Nord-Süd-Gefälle zu Ungunsten des Nordens.

25,9 Prozent aller weiblichen malignen Erkrankungen macht dabei das Mammakarzinom aus. In Westeuropa ist es sogar die häufigste Todesursache der Frauen zwischen dem 35. und dem 45. Lebensjahr (49).

In Deutschland erkrankt in etwa jede zehnte Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Die kumulative Inzidenz bis zum 74. Lebensjahr betrug in Deutschland 1996/97 9,3 Prozent. Der Mittelwert des Erkrankungsalters lag bei 61,9 Jahren. 1998 sind in Gesamtdeutschland nach Angaben des statistischen Bundesamtes 17692 Frauen an Brustkrebs verstorben.

Bei der Auswertung einer Feldstudienkohorte durch das Tumorzentrum München wurde bei 43 Prozent der in dieses Register aufgenommenen Patientinnen ein postoperatives Tumorstadium von mindestens pT2 diagnostiziert. Das relative Fünfjahresüberleben betrug für diese Patientinnengruppe 75,5 % und das Zehnjahresüberleben 57,3 % (14).

Zu den fortgeschrittenen Karzinomen mit inflammatorischer Komponente wurden keine eigenständigen Daten erhoben. Sie wurden mit T4d eingestuft und fielen somit in die pT4-Gruppe, die mit insgesamt 5 % angegeben wurde. Das relative Fünfjahresüberleben wurde hier mit 45,5 %, das Zehnjahresüberleben nur noch mit 26,3 % eingestuft. Die Prognose ist aber eher noch schlechter einzustufen, weil in der Regel auch eine Lymphangiosis carcinomatosa vorlag (24).

Da die Tumorgröße ein Prognosefaktor mit gesicherter klinischer Relevanz ist, ist eines der Ziele der Mammadiagnostik eine möglichst frühe Erkennung von Karzinomen.

Zu den weiteren Prognosefaktoren gehörten auch noch die beiden anderen in das TNM-Stadium einbezogenen Kenngrößen wie der axilläre Lymphknotenbefall und die Fernmetastasierung, desweiteren die Morphologie (Kerngrading, histologischer Typ,



peritumorale Lymphangiosis carcinomatosa oder Gefäßinvasion) und die Steroidhormonrezeptoren (Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor) (24).

## **1.2 Stellenwert der einzelnen diagnostischen Verfahren in der primären Mammakarzinomdiagnostik**

Die ideale Art und Weise einer Screeningmethode sowie die weitere Abklärung bei suspekten Herdbefunden in der Mamma, ist immer noch Gegenstand der Diskussion.

Die Mammographie ist die uneingeschränkte Methode zur frühzeitigen Erkennung des Mammakarzinoms. Sie besitzt eine sehr hohe Sensitivität und ist als einziges Verfahren in der Lage, In-situ- und invasive- Karzinome in einem sehr frühen Stadium, z.B. durch die Darstellung von gruppiertem Mikrokalk, nachzuweisen und zu differenzieren (56). Sie ist weiterhin das einzige Verfahren, das nachweislich eine Reduktion des Mortalitätsrisikos durch Brustkrebs unter Beweis gestellt hat. Als Ergebnis verschiedener internationaler Studien wird die Mortalitätssenkung bei Frauen zwischen 40 und 74 Jahren im Allgemeinen mit 25 bis 31 Prozent angegeben (69).

Die hochauflösende Sonographie hat ihren Stellenwert vor allem als ergänzende Methode bei positivem Tastbefund und negativer Mammographie. Auch ist sie als primäre bildgebende Methode bei jungen Frauen mit strahlensensiblem und dichtem Parenchym sowie zur Differenzierung zwischen soliden und liquiden Raumforderungen einsetzbar. Eine exakte Differentialdiagnose zwischen benignen und malignen soliden Tumoren ist nur sehr eingeschränkt möglich (56). Die Mammasonographie ist vor allem für die Größenbestimmung von Lymphknotenmetastasen hilfreich (25). Die Genauigkeit der Differenzierung zwischen einem benignen und einem malignen Befund durch den Ultraschall alleine, ist gegenwärtig aber noch nicht ausreichend (42). Aus diesem Grund sollte dieser immer zusammen mit der Mammographie eingesetzt werden, da eine Trennung der beiden Untersuchungsmethoden als Nachteil für die Patientin angesehen werden muss (38).

Mit der Dopplersonographie und Power-Dopplersonographie wird die Hypervaskularisation von Mammatumoren erfasst. Die Dopplersonographie zeigt jedoch nur eine geringe Trennschärfe der Werte von benignen und malignen Veränderungen in der Brust. Diese Methode erlangte bisher keine nennenswerte diagnostische Bedeutung. Auch die Power-Dopplersonographie sollte nur als zusätzliche Methode zur artdiagnostischen Differenzierung umschriebener Läsionen oder auffälliger Areale eingesetzt werden (38).

Die kontrastgestützte Magnetresonanzmammographie (MRT) weist bei der Diagnostik invasiver Karzinome eine im Vergleich zur Mammographie noch höhere Sensitivität auf. Eine Einschränkung in der Primärdiagnostik ergibt sich jedoch aus der vergleichsweise geringen Spezifität und der geringen Sensitivität bei In-situ-Karzinomen (32;56). Der Einsatzbereich der MRT ist die Untersuchung von Patientinnen mit Implantaten, bei mammographisch eingeschränkter Beurteilbarkeit nach vorangegangenen Operationen mit und ohne anschließender Radiatio und in Fällen mit diskrepanten Befunden aller anderen bildgebenden Diagnostikverfahren. Fernab der genannten Fragestellungen ist diese Methode in der Primärdiagnostik des Mammakarzinoms ebenfalls nur als additives Verfahren zur Mammographie und ggf. Sonographie zu verwenden (50).

Seit einigen Jahren sind die nuklearmedizinischen Diagnostikverfahren verstärkt in der Diskussion. Hierzu zählen die Positronenemissionstomographie mit Fluorin-18 Fluorodeoxyglukose ( $^{18}\text{F}$ -FDG-PET) und die Technetium-99m Sestamibi (MIBI) Szintimammographie.

Die bisherigen Ergebnisse deuten daraufhin, dass auch die PET keinen Platz in der Primärdiagnostik des Mammakarzinoms hat. Die Einsatzmöglichkeiten scheinen ebenfalls die Abklärung unklarer Befunde in der konventionellen Mammadiagnostik zu sein, da die Methode eine hohe Spezifität und einen hohen positiven Vorhersagewert aufweist (56). In einer weiteren Arbeit von Schirrmeister wurde die Methode als das derzeit sensitivste nichtinvasive Untersuchungsverfahren beim Nachweis axillärer und interner Lymphknotenmetastasen angesehen. Ein weiterer Vorteil gegenüber den anderen Methoden soll die gleichzeitig zur Beurteilung des Primärtumors durchführbare Möglichkeit der Ganzkörperuntersuchung und somit des Fernmetastasenscreenings sein (45). Im Vergleich mit den bisherigen konventionellen Methoden zum Metastasenscreening wie Röntgen Thorax, Abdomensonographie und Skelettszintigraphie, wies die PET sogar eine höhere Genauigkeit auf, was auch für die Lymphknotenmetastasen galt (46).

Hinsichtlich der Detektion von LK-Metastasen werden in nächster Zeit auch Studien erwartet, die eine Kombination von PET und Computertomographie (PET-CT) untersuchen. Diese Möglichkeit erscheint interessant, betrachtet man die hohen Kosten für jede einzelne dieser Untersuchungen. Eine Kombination beider Verfahren und somit vielleicht sogar eine Verbesserung der Diagnosemöglichkeit könnte diese Kosten relativieren.

Die MIBI-Szintimammographie ist eine Methode, die in vielen Studien in der Mitte der 90er Jahre als gute Methode zur Lösung der diagnostischen Probleme beim Mammakarzinom galt (8;29;44;54;65). Die hier angegebenen Sensitivitäten für die Primärdiagnostik von Mammakarzinomen bewegten sich zwischen 78,1 % und 95,8 %. Die Spezifitäten betragen 83,0 % bis 90,3 %.

Eine Auswertung weiterer Studien nahmen Tiling et al. im Jahre 2002 vor. Hier wurden Daten aus Publikationen von 1994 bis 1996 zusammengefasst. Die Sensitivitäten lagen zwischen 84,0 % und 94,0 %, die Spezifitäten zwischen 83,0 % und 100,0 %. Diese allesamt sehr optimistischen Daten entstanden vermutlich aufgrund einer starken Präselektion des Patientenguts mit einer hohen Prävalenz für Mammakarzinome. Als nächstes wurden von Tiling in derselben Arbeit mehrere Multizenterstudien und Untersuchungen ausgewertet, die sich an gezielten klinischen Fragestellungen orientierten. Hierbei zeigte sich, dass eine deutliche Abnahme der Sensitivität bei nicht palpablen Befunden sowie bei Tumoren unter einem Zentimeter (cm) Größe vorlag (62).

Über die Indikation des Einsatzes der Mammaszintigraphie wurde immer wieder heftig diskutiert. Vom „Ausschuss Mammadiagnostik“ der Deutschen Röntgengesellschaft und von der Deutschen Gesellschaft für Senologie wurde der Methode kein Stellenwert in der Diagnostik des Mammakarzinoms eingeräumt (40). Zu dieser Äußerung nahmen daraufhin Tiling, Palmedo, Biersack und Claussen mit Artikeln in der Zeitschrift „Fortschritt Röntgenstrahlen“ Stellung. Jeder von ihnen sah jedoch sehr wohl Indikationen für die Mammaszintigraphie in der Mammadiagnostik (64).

Biersack und Palmedo forderten, die Methode als Möglichkeit zur Zusatzdiagnostik bei beispielsweise jüngeren Patientinnen mit dichtem Drüsenkörper oder einer bereits vortherafierten Brust (BET) mit niedriger Prävalenz für ein Mammakarzinom oder einer „Knotenbrust“ bei Zustand nach multiplen Biopsien und niedriger Toleranz zu weiteren Biopsien selektiv einzusetzen.

Claussen sah die Szintigraphie als eine willkommene Zusatzmethode bei der Mammadiagnostik an.

Tiling schlug einen Einsatz der Mammaszintigraphie zur Abklärung von unklaren oder vermutlich benignen Befunden sowie beim Therapiemonitoring von Karzinomen unter neoadjuvanter Chemotherapie vor.

### **1.3 Neoadjuvante Chemotherapie: NSABP B-18-Studie als**

#### **Voraussetzung für deren Durchführbarkeit**

Die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie ist gerechtfertigt, da in der NSABP B-18 Studie von 1988 gezeigt wurde, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen krankheitsfreiem Überleben (DFS), fernmetastasenfreiem Überleben (DDFS) und dem Gesamtüberleben im Vergleich zweier Gruppen von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Mammakarzinomen (LABC) gab, die entweder vor oder nach der Operation mit dem Schema Adriamycin (A) und Cyclophosphamid (C) behandelt wurden (21).

Die prä- und die postoperative Chemotherapie ist somit als gleichwertige Therapie ohne Unterschiede für die Prognose der Patientin zu sehen.

Auf diesem Ergebnis basierten nun viele neue Studien, die versuchten, das optimale Therapieschema herauszufinden, um den Patientinnen alle Vorteile dieser neuen Therapieart zukommen zu lassen.

### **1.4 Neoadjuvante Chemotherapie: Zielsetzung, Indikationen, Vorteile**

Indikationen für die neoadjuvante Chemotherapie sind das lokal Fortgeschrittene oder das Inflammatorische Mammakarzinom. Bei diesen ausgeprägten Karzinombefunden wird häufig, nach erfolgter Chemotherapie, die Operation mit einer Resektion im Gesunden (R0) überhaupt erst möglich (31).

Eine weitere Idee ist auch die Anwendung bei kleineren Tumoren, um eine Tumorgößenreduktion zur Erhöhung der Rate der brusterhaltenden Operationen (BET) zu erreichen, was wiederum für die Patientin eine geringere psychische und physische Belastung bedeutet (s.u.).

Ein zusätzlicher Vorteil ist die Visualisierung des Therapieeffektes für die Patientin, was neben der in-vivo-Kontrollmöglichkeit des Ansprechens des Tumors auf die Chemotherapie für den Arzt und den Gewinn neuer prädiktiver Faktoren auch eine weitere entscheidende psychologische Komponente für die Patientin haben dürfte, was wiederum deren Compliance erhöht. Auch lässt sich die Hypothese aufstellen, dass das Ansprechen des Primärtumors parallel mit der Elimination von Mikrometastasen verläuft (39).

Das wichtigste Kriterium für die klinische Effektivität einer neoadjuvanten Chemotherapie, ist das Erreichen einer kompletten histopathologischen Remission und somit eine Verbesserung sowohl des rezidivfreien- als auch des Gesamtüberlebens.

## 1.5 Neoadjuvante Chemotherapie: Ergebnisse aktueller Studien

Schon in einer frühen Studie von 1986 über das Ansprechen von Tumoren bei neoadjuvanter Chemotherapie, bei der drei Zyklen FAC verabreicht wurden, bewiesen Feldmann et al., dass es je nach Ausprägung der makroskopischen pathologischen Response zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Inflammatorischen Karzinomen und LABC kam. Patientinnen ohne makroskopisch erkennbaren Resttumor hatten ein 5- Jahres Gesamtüberleben von 93 % im Vergleich zu Patientinnen mit einer partiellen Remission, bei denen es nur 30 % waren (16).

Eine weitere Auswertung der Daten aus der NSABP-B-18-Studie bestätigte dies und differenzierte das pathologische Ansprechen noch einmal genauer. Bewiesen wurde, dass die Heilungsrate direkt von der pathologischen Komplettremission (pCR) abhängig war. Bei Patientinnen mit einer pCR war ein signifikant ( $p < 0,0001$ ) besseres DFS, ein rezidivfreies Überleben (RFS), ein DDFS und ein Gesamtüberleben festgestellt worden. Das RFS nach fünf Jahren betrug 86 %. Dem gegenüber standen Patientinnen mit einer klinischen Komplettremission (cCR) mit 80 % und Patientinnen mit noch vorhandenen restinvasiven Tumorzellen (pINV) mit 77 %. Bei einer klinischen Partialremission (PR) betrug die RFS 68 % und bei einer Nichtantwort des Tumors auf die Chemotherapie (NR) 64 % (17).

Unterdessen sind noch einige andere große Studien mit neoadjuvanten Protokollen angelaufen oder schon beendet worden, von denen bereits einige Ergebnisse abgeleitet werden konnten. Im Folgenden soll auf drei von ihnen eingegangen werden.

Die Gepar-Duo-Studie, aus deren Kollektiv auch zwei Patientinnen in dieser Promotionsarbeit stammten, ist abgeschlossen. Die Daten wurden auf dem „4. Mailänder Brustkrebskongress“ im Juni 2002 und auf dem „San Antonio Breast Cancer Symposium“ im Dezember 2000 vorgestellt. Das Therapieprotokoll ist im Methodenteil dieser Arbeit genauer aufgeführt.

Im sequentiellen Arm (AC-DOC) wurde in 14,1 % der Fälle eine pCR beobachtet, im dosisintensivierten und intervallverkürzten Arm (ddAT) lag die Rate bei 7,1 %. Bezog man die postoperativen ductalen In-situ-Karzinome (DCIS) mit ein, so lagen die Zahlen bei 22,4 % vs. 11,5 %. Die BET Raten betragen 74,9 % vs. 65,5 %. Eine von Lymphknoten-Metastasen freie Axilla (pN0) erreichte man in 60,7 % vs. 55,4 % (27). Diese Überlegenheit ging allerdings zu Lasten einer höheren Grad III/IV Toxizität.

Eine weitere Studie, die zwischen Dezember 1995 und Dezember 2000 durchgeführt wurde, war die NSABP-B-27-Studie.

Eingeschlossen waren hier Tumore von klinisch größer als 2 cm (>T1c), mit sowohl negativen als auch positiven axillären Lymphknoten. Die Studie enthielt drei Therapiearme, wobei in zweien jeweils vier Zyklen AC gegeben wurden, und bei dem dritten noch vier Zyklen Taxotere 100 folgten.

Eine pCR wurde in den AC Armen bei 9,8 % (DCIS 3,9 %), und in dem Arm AC plus Taxotere bei 18,7 % (DCIS 6,9 %) erreicht. Zu einer Erhöhung der BET kam es nicht (63 % zu 61 %), wohl deshalb, weil kleinere Tumore (15 % kleiner als 2 cm) mit einbezogen waren. Eine Reduktion der befallenen axillären Lymphknoten wurde erreicht (48,5 % vs. 40,5 %). Auch hier wurde das bessere Ergebnis durch einen erhöhten Grad an Toxizität erkauft (67).

Eine weitere Studie, aus der auch Patientinnen dieser Arbeit stammten, ist das „Münchener AGO Protokoll“. Es lief zwischen Januar 1998 und Mai 2002. Das Therapieprotokoll ist im Methodenteil genauer dargestellt.

Im Standardarm betrug hier die Rate der pCR 6 % (DCIS 4 %) und im intensivierten Arm 13 % (DCIS 6 %). Die Rate der von Lymphknotenmetastasen freien Axillae wurde im Standardarm auf 41 %, und im intensivierten Arm auf 50 % gesteigert. Bei der BET war das Verhältnis 61 % vs. 50 % (53).

Zusammenfassend ließ sich sagen, dass die Auswahl der Substanzen und die Dauer der Therapie einen signifikanten Einfluss auf die Komplettremissionsrate zu haben scheinen. Es bleibt abzuwarten, ob die Ergebnisse von Studien mit anderen Substanzen und Anwendungszeiträumen auch wirklich eine Erhöhung des Gesamtüberlebens bei Erhöhung der pCR-Rate nach sich ziehen.

## **1.6 Brustert haltende Therapie (BET)**

Eine weitere Voraussetzung, dass die neoadjuvante Chemotherapie auch bei den Patientinnen eine immer größere Akzeptanz findet, ist die Möglichkeit der Steigerung der brusterhaltenden Operationen.

Dass eine BET unter gewissen Voraussetzungen überhaupt möglich ist, ohne einen Nachteil für die Patientin hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens zu haben, zeigte die NSABP B-06 Studie.

Ergebnisse dieser Studie änderten die Zielsetzung der Mammakarzinom-Chirurgie. Sie entwickelte sich weg von dem Halsted'schen Gedanken, dass ausgedehntere und somit radikalere Operationen kurativer wären, hin zu der bis heute vertretenen und bewiesenen These, dass nahezu alle Patientinnen mit primären invasiven Mammakarzinomen im Stadium I und II mit einer Mamma PE und anschließender Radiatio behandelt werden sollten (17).

Diese Daten bewiesen, dass kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des DFS, und des DDFS zwischen einer totalen Mastektomie, einer Lumpektomie sowie einer Lumpektomie mit anschließender Radiatio der Restbrust bestand. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsmethoden waren in der kumulativen Inzidenz eines ipsilateralen Mammakarzinom-Rezidivs (IMKR) zu sehen, die bei alleiniger Lumpektomie 35 % betrug. Deshalb gehörte die Bestrahlung der Restbrust bei einer BET zwingend zur Therapie dazu. Durch diese Zusatztherapie konnte die IMKR-Rate auf 10 % gesenkt werden (18). Diese Daten wurden ein Jahr später noch einmal bestätigt. Eine erneute Auswertung wurde notwendig, nachdem bekannt wurde, dass nicht existente Fälle zum Zwecke der Steigerung der Fallzahlen vom Team des St. Luc Hospitals in Montreal in diese Studie eingebracht worden waren (19).

Eine nochmalige Auswertung des Datenmaterials im Jahre 2001 ergab ein Absinken der IMRK-Rate bei alleiniger Lumpektomie von 36 % auf 12 % durch eine adjuvante Strahlentherapie (22).

Desweiteren berichtete Fisher über die Reduzierung einer IMKR nach BET und postoperativer systemischer Therapie (17), womit die heute angewendete „Drei-Säulen-Therapie“ aus Operation, Strahlentherapie und systemischer Therapie abgeleitet wurde, und somit auch die Weichen in Richtung präoperativer Chemotherapie gestellt wurden.

## **1.7 Therapiemonitoring bei neoadjuvanter Chemotherapie:**

### **Sinn und Zweck**

Die präoperative Chemotherapie verlangt nach einer Diagnostik der Tumorresponse, da hiervon die sich anschließende Therapie wie die Operation und die weitere systemische adjuvante Therapie abhängt. Eine frühzeitige Kontrolle des Ansprechens gibt dem behandelnden Arzt die Möglichkeit, das Regime ggf. frühzeitig ändern zu können, um bei den Patientinnen eine pCR oder zumindest eine Tumorgrößenreduktion und somit eine bessere Resektabilität des Tumors mit brusterhaltender Therapie zu ermöglichen.

Schwächen der klinischen Untersuchung als Möglichkeit der Verlaufskontrolle lagen in der schwierigen Differenzierungsmöglichkeit zwischen einer bei Ansprechen des Tumors häufig vorkommenden Fibrosierung des Gewebes und dem Vorliegen eines Residualtumors. So wurden in einer Studie von Feldmann et al. neun von fünfzehn Patientinnen mit makroskopisch nicht auffälligen Residualtumoren im postoperativen Präparat in der klinischen Untersuchung vor der Operation als Residualtumoren eingestuft (16).

Dieselben Schwierigkeiten traten bei der Mammographie alleine oder in Kombination mit dem Tastbefund auf (11;48). Die klinische Responseeinteilung unter alleiniger Bestimmung der Tumorgöße, und somit auch die Aussage über das DFS der Patientin, war in beiden Studien deutlich schlechter als die pathologische Responseeinteilung am OP-Präparat, die eine genauere Aussage hinsichtlich des DFS erlaubte.

Mit den klinischen Untersuchungsmethoden Mammographie, Ultraschall und Tastuntersuchung ist es zudem normalerweise erst nach Abschluss des dritten Zyklus der Chemotherapie möglich gewesen, eine Response oder Nonresponse nachzuweisen (31;63).

Deshalb erschien es sinnvoll, eine Untersuchungsmethode für das Therapiemonitoring zu wählen, die nicht alleine die Tumorgöße, sondern zusätzlich auch die Vitalität des Tumors darstellte. Die hierzu in der Mammadiagnostik bereits eingesetzten Verfahren sind die kontrastmittelgestützte MRT, die Doppler- und Power-Dopplersonographie sowie die nuklearmedizinischen Diagnostiken der <sup>18</sup>F-FDG-PET und MIBI-Szintimammographie.

Alle genannten Verfahren sind bereits in der Primärdiagnostik des Mammakarzinoms mit sehr unterschiedlichem Erfolg eingesetzt und in Studien geprüft worden (s.o.).

## **1.8 Therapiemonitoring bei neoadjuvanter Chemotherapie: aktuelle Ergebnisse**

Zum Zwecke des apparativen Therapiemonitorings bei der neoadjuvanten Chemotherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit und ohne inflammatorischer Komponente, sind bereits alle oben genannten Untersuchungsmethoden schon einmal validiert worden.

Studien von Mankoff und Maini zeigten, dass die Mammaszintigraphie im Gegensatz zu der routinemäßig durchgeführten Mammographie, der Mammasonographie und der Tastuntersuchung dazu geeignet war, ein Therapiemonitoring durchzuführen (35;36). Weitere Studien bestätigten dies (5;51;63).



Nachdem also die Voraussetzungen für ein Therapiemonitoring mit der Mammaszintigraphie gegeben waren, wurde nun in weiterführenden Studien der Versuch unternommen, diese Methode feiner zu differenzieren.

Ziel der weiteren Differenzierung war es, die Speicheränderungen in Bezug auf eine ausreichende Signifikanz mit der klinischen- und der pathologischen Response zu überprüfen. Dies gelang Mankoff et al. Er stellte sowohl einen signifikanten Speicherabfall für die pathologisch makroskopischen Therapieresponder als auch für die histopathologischen Responder inklusive des prognoseverbessernden Faktors pCR fest, die auch den deutlichsten Speicherabfall aufzeigten (36). In der Regel war dies nach zwei Monaten Chemotherapie möglich.

Ein weiterer Vorteil der Szintigraphie war die Möglichkeit zur Bestimmung des Multidrug-Resistance-Gens (MDR1-Gen). Dieses Gen war mit der gesteigerten Expression eines transmembranen Proteins, dem sogenannten p-Glycoprotein (Pgp), korreliert, das durch das MDR1-Gen kodiert wurde. Je mehr Pgp in der Membran zu finden war, desto schneller wurde ein Chemotherapeutikum wieder aus der Zelle ausgeschleust. Ein Erreichen der therapeutischen Dosen war dann nicht möglich (52).

Del Veccio und Savatore zeigten, dass eine schnelle Clearance von MIBI aus dem Tumor ( $\leq 204$  Minuten) mit einer Multidrugresistance einhergeht und somit ein schlechteres oder sogar ein Ausbleiben des Ansprechens des Tumors auf eine Chemotherapie vorhersagen kann (9;44).

## **2 Zielsetzungen der Arbeit**

Die immer populärer werdende Methode der neoadjuvanten Chemotherapie benötigt eine bestmögliche Responsekontrolle durch apparative Diagnostikmethoden, um gegebenenfalls auf ein Nichtansprechen des Tumors schnellstmöglich reagieren zu können.

Die bislang eingesetzten klinischen Untersuchungsmethoden haben nach wie vor Schwächen in der Sensitivität und Spezifität. Eine deutliche Anhebung dieser Test-Qualitätsmerkmale muss inzwischen von einer Untersuchungsmethode gefordert werden.

Außerdem sollte es sich in Zeiten der Verknappung finanzieller Mittel im Gesundheitswesen nicht nur um eine gute, sondern auch um eine kosteneffektive Methode handeln. Sinnvoll ist ebenso, eine möglichst große Menge von relevanten Informationen durch eine Untersuchung zu erhalten. Dies könnte zum Beispiel die präoperative Gewinnung von prädiktiven Faktoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens sein sowie das Vorliegen einer pCR. Auch das Entdecken einer MDR könnte sinnvoll sein. Weiterhin muss eine Entscheidung, ob eine BET möglich ist oder nicht, getroffen werden können.

In dieser Promotionsarbeit wurde anhand einer eigenständigen Auswertung digitalen Mammaszintigrammmaterials von 30 Brustkrebspatientinnen, die nach dem neoadjuvanten Chemotherapieprinzip therapiert wurden, versucht, zu prüfen, ob die Methode zum Nachweis folgender Fragestellungen geeignet war:

1. Bestand die Möglichkeit eines Therapiemonitorings hinsichtlich einer Therapieresponse oder einer Therapienonresponse vor Beginn und nach Abschluss der Chemotherapie im Gesamtkollektiv der fortgeschrittenen Mammamalignome und in den Untergruppen der inflammatorischen- sowie der invasiven-Karzinome?
2. Konnte ein Therapiemonitoring der genannten Kollektive auch schon zu möglichst frühen Zeitpunkten während der Chemotherapie erreicht werden?
3. Bot eine Methode zur Auswertung der Szintigraphie (visuell- visuell Differenz, planar, planar%, SPECT, SPECT%) Vorteile in der Genauigkeit der Testergebnisse?
4. Gab es Unterschiede zwischen der Genauigkeit der Methoden im Vergleich zweier Subgruppen mit fortgeschrittenen invasiven Karzinomen und solchen mit inflammatorischer Komponente?
5. War es möglich, eine CR im Gesamtkollektiv nach Abschluss oder auch schon während der Chemotherapie zu diagnostizieren?

6. War eine Differenzierung im Gesamtkollektiv zwischen den einzelnen histopathologischen Responsearten wie pCR, pINV und PR möglich?

## **3 Patientengut und Methoden**

### **3.1 Patienten-Gesamtkollektiv**

Die Gesamtzahl der Fälle bestand aus n = 30 Patientinnen. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs lag bei 49,67 Jahren (min. 28 / max. 71) zum Zeitpunkt des Baseline-Scans.

Bei den Therapierespondern (n = 11) lag das mittlere Alter bei 49,01 (min. 34 / max. 59) Jahren, das der Therapienonresponder (n = 19) bei 50,00 (min. 28 / max. 71) Jahren.

#### **3.1.1 Bestimmung der TumorgroÙe**

Die AusgangstumorgroÙe war immer größer als 2 cm (> T2). In die Auswertung wurde der größte vom Untersucher angegebene Durchmesser des Tumors übernommen. Er wurde klinisch entweder durch Tastbefund, Mammographie, Sonographie oder die Magnetresonanztomographie (MRT) bestimmt. Die Auswahl des Verfahrens, womit in dieser Arbeit die prätherapeutische TumorgroÙe bestimmt wurde, hing ausschließlich vom Vorhandensein eines genauen Messwertes ab.

Die posttherapeutische TumorgroÙe wurde vom Pathologen makro- und/oder mikroskopisch aus dem Operationspräparat bestimmt. Auch hier wurde wieder der größte angegebene Durchmesser des Tumorpräparats in den Datensatz aufgenommen. Die Art der operativen Behandlung erfolgte in Abhängigkeit vom klinischen und histopathologischen Befund entweder brusterhaltend durch eine Mamma-PE (BET) oder ohne Brusterhalt durch eine Mastektomie. Eine Axilladisektion der Lymphknoten (LK) des Level I und Level II war obligat, Level III wurde in n = 18 Fällen mitreseziert.

In Ausnahmefällen führte der Pathologe keine Größenbestimmung des Karzinoms am Operationspräparat durch. Hier ist dann eine der klinischen Abmessungen verwendet worden, die nach Beendigung der Chemotherapie durchgeführt wurde.

#### **3.1.2 Histologie der Tumoren**

Sämtliche feingeweblichen Untersuchungen, die Hormonrezeptorbestimmung sowie die Bestimmung des HER-2/neu Onkoproteins wurden durch Pathologen des pathologischen Instituts der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), der I. Frauenklinik der LMU MaistraÙe sowie in einzelnen Fällen durch niedergelassene Fachärzte für Pathologie durchgeführt.

### **3.1.2.1 Gewebegewinnung zur prätherapeutischen Befundsicherung**

Das Gewebe für die histologische Befundsicherung wurde vor dem Beginn der Chemotherapie mittels einer der folgenden invasiven Methoden aus dem verdächtigen Areal der betroffenen Mamma gewonnen (in Klammern die Anzahl der Fälle): Stanzbiopsie (22), Feinnadelpunktion (1), Probeexzision (6) und Drillbiopsie (1).

### **3.1.2.2 Karzinome**

Die Tumor-Histologien im Gesamtkollektiv umfassten nur fortgeschrittene invasive Mammakarzinome. Es kamen solche mit inflammatorischer Komponente (T4d), Karzinome vom intraductalen- oder lobulären-Typ, Adenokarzinome oder Mischformen aller genannten Tumortypen vor. Die Ausdehnung des Tumors in der betroffenen Brust war entweder unifokal, multifokal oder diffus.

In n = 11 Fällen wurde die klinische Diagnose „fortgeschrittenes invasives Karzinom mit inflammatorischer Komponente“ (Inflammatorische Karzinome) gestellt.

Sie wies mindestens eine der folgenden Komponenten auf: Erythem, peau d'orange, Furchung der Haut oder Temperaturanstieg der befallenen Brust. In diesem Kollektiv überwog die Multifokalität (n = 7). Bei Patientin Nummer 1 und 5 wurden Fernmetastasen diagnostiziert. Bei drei Patientinnen beobachtete man zusätzlich zur inflammatorischen noch eine invasiv-lobuläre, und bei weiteren vier Patientinnen eine invasiv-ductale Karzinomkomponente.

In den Bereich der lokal invasiven Mammakarzinome (LABC) mit einer Tumorausdehnung von mindestens T2 fielen n = 19 Fälle. In dieser Gruppe hatten 16 Patientinnen ein invasiv-ductales und zwei ein invasiv-lobuläres Mammakarzinom (Fall 21 und 27). Bei einer Patientin fand sich ein Adenokarzinom (Fall 25). Über Multifokalität wurde in n = 5 Fällen berichtet.

### **3.1.2.3 Hormonrezeptorstatus: Östrogen- und Progesteronrezeptor**

Die Einteilung in Hormonrezeptor-positiv oder -negativ erfolgte durch Anwendung des immunreaktiven Scores nach Remmele und Stegner (Skala 0-12). Hier wurden die Werte für die Färbeintensität der Zellen (0-3) und der Prozentsatz positiver Zellen miteinander multipliziert. Daraus ergaben sich dann die Scorewerte. Ein immunhistologischer Cut-off von 10 % positiver Zellkerne wurde bei der Abgrenzung zwischen Hormonrezeptor-positiv und -negativ zugrundegelegt.

Bei der quantitativen Messmethode durch ein Enzymimmunoassay lag der Grenzwert bei 10 fmol/mg Protein (2).

#### **3.1.2.4 HER-2/neu Onkoprotein**

Zur Bestimmung des HER-2/neu Onkoproteins kamen die Antikörper A 0485 (DAKO) und A 8010 (Oncor) zur Anwendung. Je nach Stärke der Färbereaktion der kompletten Zellmembran, wurde zwischen einer positiven oder negativen Überexpression unterschieden.

#### **3.1.3 Angewendete Chemotherapieschemata**

Alle Daten sind retrospektiv erfasst, und aus den in den jeweiligen Kliniken abgeschlossenen oder noch laufenden Studienprotokollen für neoadjuvante Chemotherapie entnommen worden. Die mittlere Gesamtdauer der Chemotherapie war 59,39 Tage (min. 42 / max. 71).

Die Genehmigungen zu den einzelnen Studienprotokollen erteilten die jeweils verantwortlichen örtlichen Ethikkommissionen.

Alle n = 17 Patientinnen, die aus der Frauenklinik des Klinikums München Großhadern (LMU) rekrutiert wurden, erhielten eine Chemotherapie nach einem der beiden Arme des „Münchener Neoadjuvantes ET/CMF-Protokoll“.

Aus der I. Universitäts Frauenklinik der LMU, Maistraße, wurden n = 13 Patientinnen rekrutiert.

Hiervon sind zwei Patientinnen nach dem „Münchener Neoadjuvantes ET/CMF-Protokoll“, Arm B, zwei weitere Frauen nach dem Protokoll der „GEPAR-DUO“ Studie, Gruppe 1, behandelt worden.

Acht Patientinnen erhielten ein neoadjuvantes Kombinationsschema mit Epirubicin (E) 60 mg/m<sup>2</sup> KOF und Paclitaxel (Taxol®) 175 mg/m<sup>2</sup> KOF. Eine Patientin wurde mit E 90 mg/m<sup>2</sup> KOF und Cyclophosphamid (C) 600 mg/m<sup>2</sup> KOF behandelt.

##### **3.1.3.1 „Münchener Neoadjuvantes ET/CMF-Protokoll“**

In die Studie nach dem „Münchener Protokoll“ wurden Patientinnen mit einem histologisch bereits gesicherten Mammakarzinom eingeschlossen. Die Gewebeentnahme zur Diagnosesicherung erfolgte durch drei Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsien. Der Primärtumor maß klinisch apparativ  $\geq 3$  cm oder war ein fortgeschrittenes Mammakarzinom mit inflammatorischer Komponente. Es durfte keine systemische

Metastasierung vorliegen, was durch die üblichen Staginguntersuchungen wie Röntgenthorax in zwei Ebenen, Oberbauchsonographie und Skelettszintigraphie ausgeschlossen wurde. Das Alter der Patientin war  $\geq 18$  und  $\leq 65$  Jahre. Der Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) musste  $< 2$ , oder der Aktivitätsindex der WHO  $\leq 1$  sein. Eine adäquate Organfunktion von Leber, Niere, Knochenmark (GOT und gesamt Billirubin  $\leq 1,5$  multipliziert mit den oberen Grenzwerten, Leukozyten  $\geq 3$  G/l, neutrophile Granulozyten  $\geq 1$  G/l, Thrombozyten  $\geq 100$  G/l, Serum Kreatinin  $< 2,0$  g/dl) war gefordert. Die Pumpfunktion des Herzens musste im Normbereich sein (unauffälliges Herzecho). Auch durfte keine floride Hepatitis vorliegen. Es bedurfte einer schriftlichen Einverständniserklärung an der Studienteilnahme durch die Patientin.

Waren alle Einschlusskriterien erfüllt, erfolgte die Randomisierung der Patientinnen in einen der beiden Studienarme A oder B .

Der Therapiearm A umfasste eine sequentielle neoadjuvante Chemotherapie über drei Zyklen mit dem Anthracyclin E  $150 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche (KOF), das intravenös (i.v.) über eine Stunde appliziert wurde. Der Zyklusabstand lag bei 14 Tagen, also am Tag 1, 15 und 29. Es folgten 3 Zyklen mit dem Taxan Paclitaxel (Taxol®)  $250 \text{ mg/m}^2$  KOF als i.v.-Infusion über 3 Stunden. Der Zyklusabstand war ebenfalls vierzehntägig, also Tag 43, 57 und 71. Als zusätzliche supportive Gabe wurde ein Granulozytenstimulationsfaktor ab dem dritten Tag in jedem Zyklus verabreicht.

Der Therapiearm B (konventioneller Arm) umfasste eine kombinierte neoadjuvante Chemotherapie mit vier Zyklen E und Taxol® alle 21 Tage, also an Tag 1, 22, 43 und 64. Die Dosis für E lag bei  $90 \text{ mg/m}^2$  KOF und wurde über die Dauer einer Stunde i.v. infundiert. Die Dosierung des Taxol® war  $175 \text{ mg/m}^2$  KOF als i.v.-Gabe über drei Stunden.

Beiden Armen gemeinsam war die Prämedikation mit dem Steroid Dexamethason  $20 \text{ mg}$  i.v., dem Antihistaminikum ( $H_1$ -Rezeptorblocker) Clemastin  $2 \text{ mg}$  i.v. sowie dem  $H_2$ -Rezeptorblocker Ranitidin  $50 \text{ mg}$  i.v. jeweils 30 Minuten vor der Taxol®-Gabe. Vor der Infusion von E wurden auch Antiemetika wie z.B. 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten verabreicht.

Die angeschlossene operative Therapie erfolgte nach Abschluss des letzten Chemotherapiezyklus in Abhängigkeit vom klinischen und histopathologischen Befund für Arm A innerhalb von zwei bis vier Wochen, für Arm B innerhalb von drei bis fünf Wochen. Eine Axilladisektion des Level I und II war obligat.

Folgende adjuvanten Therapien wurden angeschlossen. Drei Zyklen einer Kombinationstherapie mit dem Alkylanz C, dem Folsäureantagonisten Methotrexat (Mtx) und dem Pyrimidinantagonisten 5-Fluouracil (5-FU) (CMF, 500/40/600 mg/m<sup>2</sup> KOF) Tag 1 und 8, Wiederholung am Tag 28, jedoch nur, wenn die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) des Herzens weniger als 25 % vom Ausgangswert reduziert war. Es folgte eine Strahlentherapie der Restbrust bei BET sowie der supra-/ infraclaviculären Lymphabflusswege. Es wurde keine Radiatio der Axilla oder der Thoraxwand bei erweiterter Mastektomie sowie der parasternalen LK durchgeführt. Eine endokrine Therapie hing vom Menopausenstatus ab. Postmenopausale Patientinnen erhielten den Aromatasehemmer Tamoxifen 20-30 mg/d über fünf Jahre, prämenopausale bekamen GnRH-Analoga und gegebenenfalls, je nach Hormonrezeptorstatus noch Tamoxifen 10-30 mg über zwei Jahre (4).

### **3.1.3.2 GEPAR-DUO**

Die Einschlusskriterien der Gepar-Duo-Studie waren ein operables, histologisch mittels Biopsie gesichertes Mammakarzinom im TNM-Stadium T2-3, N0-2, M0. Das Karzinom musste klinisch durch eine der vom Prüfarzt festgelegten Untersuchungen wie Sonographie, Mammographie oder eine MRT der Brust darstellbar sein. Nach Aufklärung und schriftlicher Zustimmung wurden die Patientinnen in einen von zwei Studienarmen randomisiert.

Die Patientinnen in der Gruppe 1 erhielten vier Zyklen einer Kombinationschemotherapie mit dem Antibiotikum Adriamycin (A) 50 mg/m<sup>2</sup> KOF, appliziert in einer 15-minütigen i.v.-Infusion und Docetaxel (Taxotere®) 75 mg/m<sup>2</sup> KOF per einstündiger i.v.-Gabe im Abstand von 14 Tagen. Zur Granulozytenstimulation wurden die Stimulationsfaktoren Lenogastim oder Filgastrim subcutan (s.c.) gespritzt.

9-10 Wochen nach dem Therapiebeginn erfolgte die Operation.

In der Gruppe 2 wurden vier Zyklen einer Kombination aus A 60 mg/m<sup>2</sup> KOF (über 15 Minuten i.v.) und C 600 mg/m<sup>2</sup> KOF (über eine Stunde i.v.) alle drei Wochen, gefolgt von vier Zyklen mit Taxotere® 100 mg/m<sup>2</sup> KOF (über eine Stunde i.v.) alle drei Wochen verabreicht.

Die Operation erfolgte in der 25 oder 26 Woche nach Therapiebeginn.



Als antiemetische Therapie in beiden Armen wurde eine i.v.-Gabe von Steroiden (Dexamethason), den 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten Tropisetron (Navoban®) oder Ondansetron (Zofran®) durchgeführt, sowie über drei weitere Tage noch Dexamethason per os (p.o.). Patientinnen beider Gruppen erhielten täglich zusätzlich 20 mg des Aromatasehemmers Tamoxifen® p.o. Dieser sollte postoperativ noch weitere fünf Jahre eingenommen werden. Als Operation kamen sowohl eine BET als auch eine Mastektomie jeweils mit obligater Axilladisektion in Frage. Die Sentinellymphonodektomie (LNE) war zugelassen. Bei Frauen mit BET wurde noch eine adjuvante Strahlentherapie der Restbrust durchgeführt. Waren die axillären LK metastatisch befallen, so wurde eine zusätzliche Randomisierung hinsichtlich einer additiven Chemotherapie vs. keiner Chemotherapie empfohlen (3).

### **3.1.3.3 Epirubicin und Paclitaxel (60/175mg/m<sup>2</sup> KOF)**

Ein weiteres neoadjuvantes Kombinationsschema bestand aus dem Anthracyclin E 60 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. und dem Taxan Taxol® 175 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v.

Es wurde in der Regel über drei Zyklen im Abstand von 21 Tagen verabreicht. Zu einer antiemetischen Therapie lagen keine genaueren Daten vor.

### **3.1.3.4 Epirubicin und Cyclophosphamid (90/600 mg /m<sup>2</sup> KOF)**

Noch ein neoadjuvantes Kombinationsschema war die Standarddosierung von E 90 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. und C 600 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. Es wurden drei Zyklen alle 21 Tage appliziert. Zu einer antiemetischen Therapie lagen hier auch keine weiteren Informationen vor.

## **3.1.4 An-/Nichtansprechen des Tumors auf die Chemotherapie**

Die Einteilung des Ansprechens des Tumors auf die neoadjuvante Chemotherapie erfolgte in Anlehnung der Einteilung von Fisher et al. im Rahmen der (NSABP) B-18 Studie (15;20).

Der Unterschied war, dass Fisher et al. die posttherapeutische Tumorgröße nicht ausschließlich, wie in dieser Arbeit geschehen, aus dem Operationspräparat ableiteten, sondern auch noch eine klinische Größenbestimmung heranzogen.

Allen Gruppierungen lagen dieselben Parameter zu Grunde. Hierbei betrachtete man die klinisch bestimmte prätherapeutische Tumorgröße (s.o.) und verglich sie mit der durch den Pathologen bestimmten posttherapeutischen Tumorgröße (s.o.). Anhand der Abnahme,

eines Gleichbleibens oder sogar einer Progression der Tumorgöße unter der Therapie ergab sich die folgende Einteilung.

#### **3.1.4.1 Chemotherapie-Responder: klinische Komplettremission (CR)**

Fand der Pathologe in seinem Präparat keine Tumormassen mehr, die er makroskopisch beschreiben konnte, sprachen wir von einer klinischen Komplettremission (CR) oder auch von einer pathologischen makroskopischen Komplettremission. An diese makroskopische Beurteilung schloss sich dann eine mikroskopische histologische Untersuchung an, anhand der dann weiter in eine pCR (s.u.) und eine pINV (s.u.) differenziert wurde.

#### **3.1.4.2 Chemotherapie-Responder: pathologische Komplettremission (pCR)**

Ergab sich in dieser feingeweblichen Untersuchung kein Anhalt für das Vorliegen von invasiven Tumorzellen mehr, so lag eine pathologische Komplettremission (pCR) vor.

In diese Gruppe fielen auch die Präparate, bei denen noch einzelne, nicht-invasive Tumorzellen nachgewiesen werden konnten, die also der Nomenklatur entsprechend ein pDCIS gewesen sind.

#### **3.1.4.3 Chemotherapie-Responder: pathologische Komplettremission mit restinvasiven Zellen (pINV)**

In die Gruppe der pathologischen Komplettremissionen wurden auch diejenigen Fälle eingeordnet, bei denen histologisch noch ein mikroskopisch nachweisbarer invasiver Resttumor oder invasive Karzinomrestzellen nachgewiesen werden konnten (pINV).

#### **3.1.4.4 Chemotherapie-Responder: klinisch partielle Remission (PR)**

Nicht mehr zur CR gehörten Tumoren, bei denen die Größenabnahme des Tumors unter der Chemotherapie genau oder mehr als die Hälfte ( $\geq 50\%$ ) betrug. Diese wurden als klinische partielle Remissionen (PR) bezeichnet.

#### **3.1.4.5 Chemotherapie-Nonresponder: keine bzw. geringe Remission (NR)**

Zu der Gruppe der Nonresponder unter einer neoadjuvanten Chemotherapie wurden diejenigen Fälle gerechnet, bei denen es unter der Therapie zu einem Abfall der Tumorgöße um weniger als die Hälfte ( $\leq 50\%$ ) der prätherapeutisch bestimmten Tumorgöße kam. In diese Gruppe fielen auch Patientinnen, bei denen sich der Tumor nicht messbar verkleinerte oder um weniger als die Hälfte größer wurde.

#### **3.1.4.6 Chemotherapie-Nonresponder: klinische Tumorprogression (PD)**

Nahm die Tumorgröße unter der Chemotherapie um mehr als die Hälfte ( $\geq 50\%$ ) zu, so lag eine klinische Tumorprogression (PD) vor.

### **3.2 $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi Komplex (MIBI)**

Im Folgenden werden nun die chemischen- und biologischen Grundlagen, die Untersuchungstechniken sowie die unterschiedlichen Auswertungen der MIBI-Mammaszintigraphie beschrieben.

#### **3.2.1 Radiopharmazeutikum**

Das Radiopharmazeutikum Technetium (Tc) ist ein chemisches Element (relative Atommasse 98,9), das zur Mangangruppe gehört. Es ist ein vier-, sechs- und siebenwertiges künstlich erzeugtes Metall.

$^{99m}\text{Tc}$  ist ein metastabiles, unter Emission von Gammastrahlung in den Grundzustand (Technetium 99) übergehendes Isotop des Technetiums. Es entsteht durch radioaktiven Zerfall des Mutternuklids Molybdän-99 (1).

Der  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi Komplex (MIBI) wurde schon seit einigen Jahren in der Routine der Myokardszintigraphie zur Abklärung von Belastungsischämien oder von Infarktfolgen verwendet.

Er war ein lipophiler (hydrophober), positiv geladener, Single-Photonen Tracer. Die Aufnahme in die Zelle basierte sowohl auf elektrostatischen Wechselwirkungen an der Zellmembran als auch an den Mitochondrienmembranen. Es lag also ein passiver Transport vor. Dies bewiesen Carvalho et al. anhand von in-vitro-Zellstudien. Sie wiesen außerdem nach, dass der MIBI-Uptake proportional zum Lipidgehalt der Zelle zunahm, was allerdings nur bis zu einer gewissen Grenze der Fall war. Die Aufnahme in das Gewebe erfolgte nach i.v. Applikation des Radiopharmakons in Abhängigkeit von der Durchblutung (7).

Dass es zu einer Mehranreicherung von MIBI in Tumorzellen gegenüber normalen Zellen kam, wurde experimentell mit dem in-vitro-Uptake von normalen Zellkulturen verglichen mit dem von Karzinomzellen bewiesen. Die Aufnahme des Radiopharmakons war bei Tumorzellen viermal höher als bei normalen Zellen. Nahm man Muskelzellen von der normalen Zellpopulation aus, so stieg der Uptake der Tumorzellen sogar auf das Neunfache im Vergleich zur Normalzelle an (58). Dass diese auch „in-vivo“ beim

Mammakarzinom im Vergleich zum gesunden Brustgewebe der Fall war, zeigten mehrere Arbeiten (28;47;54;55).

### **3.2.2 Halbwertszeit**

MIBI wies eine schnelle Clearance aus dem Blut auf. Die Halbwertszeit unter Ruhebedingungen betrug 2,18 Minuten (68). Die Elimination aus dem Blut folgte einer biexponentiellen Funktion mit einer schnellen (bis ca. 30 Minuten post injectionem (p.i.) und einer langsameren Phase (ab 30 Minuten p.i.). 24 Stunden p.i. sind noch in 0,3 % der verabreichten Aktivität nachweisbar gewesen (23).

### **3.2.3 Ausscheidung aus dem Körper**

Hinsichtlich der Biodistribution von MIBI fand man die höchste Aktivitätsaufnahme in der Gallenblase, der Leber sowie in Herz, Milz und Lunge (68). Die Ausscheidung erfolgte also zu großen Teilen hepatobiliär. Nach etwa einer Stunde wurde die in der Gallenblase gespeicherte Aktivität an den Darm abgegeben, wobei 33 % dann innerhalb von 48 Stunden über den Stuhl ausgeschieden wurden. 27 % der verabreichten Aktivität eliminierten die Nieren innerhalb von 24 Stunden. Eine Metabolisierung in vivo konnte bisher nicht nachgewiesen werden (23).

### **3.2.4 Strahlenbelastung**

Die den Patientinnen applizierte Aktivitätsmenge belief sich auf 740 MBq. Die effektive Äquivalentdosis war 6,3 mSv. Sie errechnete sich aus der Aktivitätsverteilung in den einzelnen Organsystemen sowie im Knochenmark. Die höchste Strahlenbelastung traf die Organe entlang der Ausscheidungswege, also zunächst die Gallenblase, den Darm und die Harnblase (68). Die Strahlenexposition bei einer Mammaszintigraphie war jedoch insgesamt als gering anzusehen und lag im Bereich einzelner gängiger röntgendiagnostischer Leistungen. Die Strahlenbelastung war beispielsweise deutlich unter der einer Computertomographie (CT) des Thorax, bei dem die effektive Äquivalentdosis 10 bis 15 mSv ausmachte. Bei einer CT-Abdomen-Untersuchung war die Strahlenbelastung mit einer effektiven Äquivalentdosis von 20 bis 25 mSv noch höher (43;68).

### **3.2.5 Aufnahmetechnik, Apparate, Untersuchungsablauf**

Die nuklearmedizinischen Untersuchungen wurden von den Untersuchern unter Standardbedingungen in der medizinischen Klinik Innenstadt oder dem Klinikum Großhadern durchgeführt.

Das Energiespektrum von MIBI lag bei 140 keV. Die verwendete Aktivitätsmenge betrug 740 MBq. Das Radiopharmazeutikum der Firma „Du Pont“, verdünnt mit 10 ml NaCl, wurde unmittelbar vor Beginn der Untersuchung von dem die Untersuchung leitenden Arzt in eine Cubitalvene der Ellenbeuge des kontralateral zur Läsion liegenden Armes eingespritzt. Wenn möglich wurde hierzu, da eine streng intravenöse Gabe gefordert war, eine Venenverweilkanüle gelegt. Anschließend wurde die Kanüle noch einmal mit 20 bis 30 ml physiologischer Kochsalzlösung 0,9 % nachgespült.

Zur Lagerung wurde die Patientin in Bauchlage auf ein Spezial-Schaumstoffkissen gelegt, das ein freies Hängen der Brüste ermöglichte. Die Arme nahm sie dabei über den Kopf. Hierdurch wurde eine bessere Separierung der beiden Mammae von der Brustwand, der Leber sowie des Myokards erreicht.

Die Köpfe der Kamera platzierte man in minimalem Abstand zu der zu untersuchenden Mamma. Mamma(e) und Axilla(e) sollten genau im Gesichtsfeld der Kamera gelegen haben, ohne zuviel störende Hintergrundaktivität durch z.B. Leber oder Herz mit aufzunehmen.

Die Apparate und die Techniken der Aufnahmen unterschieden sich zwischen den Patientinnen, die in der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums Innenstadt untersucht wurden, und denen, die im Klinikum Großhadern untersucht wurden, in wenigen Punkten.

Die Zeitdauer der planaren- sowie der SPECT-Untersuchung machte ca. 60 Minuten aus.

Im Klinikum Innenstadt wurde als Kamera eine PICKER Prism 2000 Doppelkopfkamera verwendet. Beide Mammae wurden simultan abgebildet.

Die planaren Aufnahmen wurden 5-10 Minuten (früh) nach der Applikation von MIBI bzw. 45 Minuten (spät) in lateraler Projektion durchgeführt.

Die Aufnahmezeit zählte 600 Sekunden. Als Bildmatrix wählte man 256 x 256 Bildpunkte, bei einem Zoomfaktor bis maximal 1,6. Kollimator war ein niederenergetischer, hochauflösender Parallellochkollimator (LEHR-Parallel). Die Gesamtdauer der Untersuchung betrug ca. 15 Minuten.

Die Single-Photon-Positron-Emissions-Computertomographie (SPECT) Aufnahmen sind 15 Minuten p.i. aufgezeichnet worden. Die Bildmatrix war hierbei 64 x 64 bis 128 x 128 Bildpunkte bei einem Zoom bis ca. 1,4. Die Rotation war 360°, 3° pro Winkelschritt bei einer Aufnahmezeit von 25 Sekunden pro Winkelschritt. Die Aufnahmen dauerten demnach in etwa 50 Minuten.

Im Klinikum Großhadern wurde eine Dreikopfkamera PICKER Prism 3000 verwendet. Bei der Aktivierung aller drei Detektoren erhielt man, ohne dass dabei die Untersuchungszeit verlängert worden wäre, auch noch zwei schräge Aufnahmen im Winkel von 30° von anterior und posterior. Bei den planaren Aufnahmen wurde auch eine Bildmatrix von 256 x 256 Bildpunkten gewählt. Der Zoomfaktor war 1,0 bis 1,5. Als Kollimator wurde wieder ein LEHR-Parallel eingesetzt. Zusätzlich zu den lateralen, sind hier auch noch weitere planare Aufnahmen von anterior durchgeführt worden. Die Einstellungen blieben dabei gleich. Die Gesamtzeit für diese Untersuchung war ca. 25 bis 35 Minuten.

In Übereinstimmung mit den SPECT-Untersuchungen in der Innenstadt betrug die Matrix 64 x 64 bis 128 x 128 Pixel, und 360 ° Rotation bei 3° pro Winkelschritt. Die Aufnahmezeit lag bei 20 Sekunden pro Winkelschritt. Der Zoomfaktor wurde, wenn möglich, nicht oder nur sehr gering eingesetzt. Gesamtuntersuchungszeit für die SPECT-Aufnahmen waren ca. 40 Minuten.

### **3.2.6 Untersuchungszeitpunkt: Baseline-Scan (Scan1)**

Aus dem Gesamtkollektiv wurden n = 20 Frauen vor einer Gewebeentnahme aus der betroffenen Brust mammaszintigraphisch untersucht. Sechsmal erfolgte die Untersuchung innerhalb von 14 Tagen nach der Biopsie, viermal wurde der Zeitraum von mehr als 14 Tagen nach einer invasiven Histologiegewinnung eingehalten. Die Bezeichnungen für diese Untersuchungen waren in dieser Arbeit „visuell1“, „Qplanar1“ und „Qspect1“ oder vereinfacht der jeweilige „Baseline-Scan“. Bei den Auswertungen in Prozent entsprach der Baseline-Scan immer 100 %.

### **3.2.7 Untersuchungszeitpunkt: Scan2 und Scan3**

Die Patientinnen, die auch während der Chemotherapie MIBI-Untersuchungen erhielten, wurden im Mittel am 9,80 Tag (min. 7; max. 16) zum zweiten Mal und am 39,90 Tag (min. 22; max. 75) zum dritten Mal untersucht. Somit erfolgte die Untersuchung in der Regel nach dem zweiten und dritten Zyklus der Chemotherapie. Die Bezeichnungen für diese Untersuchungen waren in dieser Arbeit „visuell2 oder 3“, „Qplanar2 oder 3“ und „Qspect2 oder 3“. Für die Angaben in Prozent galt entsprechend „Qplanar2% oder 3%“ sowie „Qspect2% oder 3%“. Für die Differenz in der visuellen Auswertung wurde „visuell1-2 oder 1-3“ geschrieben.

### **3.2.8 Untersuchungszeitpunkt: Postchemo-Scan (Scan4)**

Der Zeitpunkt der letzten MIBI-Untersuchung lag zwischen dem Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie und vor dem jeweiligen operativen Eingriff.

Die Zeit, die seit dem Beginn der Chemotherapie, unabhängig von der Anzahl der Zyklen, bis zur Durchführung des Postchemo-Scans vergangen war, betrug im Mittel 78,57 (min. 49; max. 104) Tage.

Der zeitliche Abstand zwischen dem letzten Zyklus Chemotherapie und dem Postchemo-Scan im Gesamtkollektiv betrug im Mittel 19,77 (min. 5; max. 42) Tage.

Die Bezeichnungen für diese Untersuchungen waren in dieser Arbeit „visuell4“, „Qplanar4“ und „Qspect4“. Für die Angaben in Prozent galt entsprechend „Qplanar4%“ etc. Für die Differenz in der visuellen Auswertung wurde „visuell1–4“ geschrieben.

#### **3.2.8.1 Auswertung der planaren Bilder: qualitativ visuell**

Die qualitative Auswertung wurde von zwei Untersuchern (Ärzten) unabhängig voneinander durchgeführt, ohne dass ihnen das histopathologische Ergebnis bekannt gewesen wäre. Beim Großteil der Bewertungen war der Verfasser dieser Arbeit selbst mit beteiligt. Je nach Verfügbarkeit wurden hierzu entweder die gespeicherten digitalen Aufnahmen auf dem Bildschirm oder die Aufnahmen auf Röntgenfilmen, vor einen Lichtkasten gehängt, verwendet. Die Ergebnisse wurden anschließend miteinander verglichen und bei einer Übereinstimmung für die Auswertung übernommen. Bei Diskordanz der Resultate beider Betrachter wurde noch ein dritter Arzt hinzugezogen und die sich dann entsprechenden Werte als Referenzwerte verwendet. So wurde mit allen planaren Aufnahmen im Verlauf der Chemotherapie verfahren.

Als Einstufung des Ausmaßes der fokalen Mehrspeicherung (Uptake) des Tumors wurden die folgenden Merkmale verwendet:

3plus (+++) bedeutete, dass der Uptake des Tumors stärker war als der Uptake der Lunge. 2plus (++) bedeutete, dass der Uptake dem der Lunge entsprach. 1plus (+) bedeutete, dass der Uptake schwächer war als der der Lunge, und (0) besagte, dass keine fokale Mehrspeicherung des Tumors mehr nachweisbar war.

Ging man davon aus, dass mit sinkendem Uptake auch die Vitalität des Tumors abnahm, so wurde im Ergebnisteil sowohl die letzten Endes vorhandene Speicherung im Postchemo-Scan als auch die Differenz der Speicherungen aller im Verlauf der

Chemotherapie erhaltenen Werte im Bezug auf den Ausgangswert im „Baseline-Scan“ dargestellt (Abbildung 1, 2 und 3).

Für die abgedruckten Beispielaufnahmen galt, dass aus drucktechnischen Gründen der Schwarzanteil verstärkt werden musste, um eine gute Sichtbarkeit der Mammae sowie des Tumors zu erreichen.

Baseline-Scan (Scan1)	Scan2	Scan3	Postchemo-Scan (Scan4)
visuell1: 3plus (+++)	visuell2: 2plus (++)	visuell3: 1plus (+)	visuell4: (0)
Qplanar1: 2,10	visuell1-2: 1plus (+) Qplanar2: 1,17 Qplanar2%: 55,71%	visuell1-3: 2plus (++) Qplanar3: 0,27 Qplanar3%: 12,86%	visuell1-4 : 3plus (+++) Qplanar4: 0,30 Qplanar4%: 14,29%

**Abbildung 1** Auswertung planarer Bilder: pathologische Komplettremission mit restinvasiven Tumorzellen (pINV); Fall 13

**3.2.8.1.1 Unterscheidung Responder vs. Nonresponder durch Restaktivität:  
visuell**

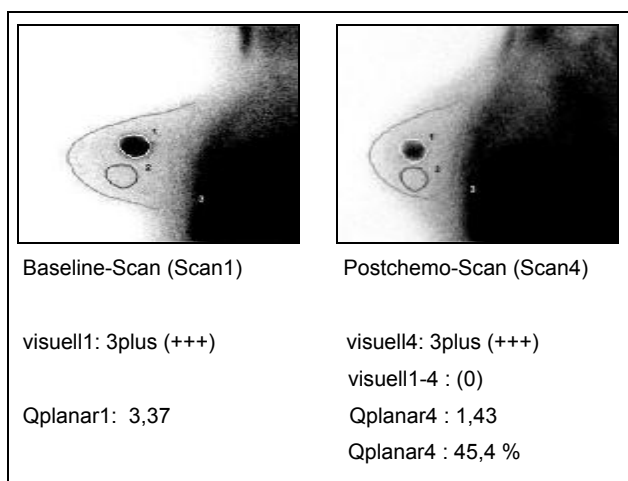
Ein Therapieresponder unterschied sich von einem Therapienonresponder im „Postchemo-Scan“ durch den unterschiedlichen Grad der nach Abschluss der Chemotherapie noch vorhandenen Restaktivität im Szintigramm. Der niedrigste Wert war (0), der höchste Wert war 3plus (+++). Je niedriger dieser Wert lag, um so größer war die Wahrscheinlichkeit, dass ein Therapieresponder vorlag.

Baseline-Scan (Scan1)	Postchemo-Scan (Scan4)
visuell1: 3plus (+++)	visuell4 : 2plus (++)
Qplanar1: 1,80	visuell1-4 : 1plus (+) Qplanar4: 1,06 Qplanar%: 58,89 %

**Abbildung 2** Auswertung planarer Bilder: partielle Remission (PR); Fall 11



Dieses Verfahren wurde auch für die Beobachtungen im Scan2 und Scan3 verwendet (Terminologie siehe oben).



**Abbildung 3** Auswertung planarer Bilder: no Change (NR); Fall 20

### **3.2.8.1.2 Unterscheidung Responder vs. Nonresponder: visuell Differenz**

Eine weitere Betrachtungsweise war die Differenz der im Verlauf erhobenen visuellen Werte im Bezug auf den Ausgangswert im Baseline-Scan. Der maximale Differenzwert war 3plus (+++), der minimale Differenzwert (0). Hier wurde also davon ausgegangen, dass ein möglichst hoher Wert die Wahrscheinlichkeit für einen Responder erhöhte (Terminologie s.o.) (Abbildung 1, 2, und 3).

### **3.2.8.2 Semiquantitative Auswertung der planaren Bilder**

Die semiquantitative Auswertung erfolgte aus den digital auf „Magneto Optical Disc“ gespeicherten Aufnahmen mit dem Computerprogramm „Odyssey“ und wurde vom Verfasser dieser Promotionsarbeit nach folgendem Schema selbstständig ausgewertet.

Die zur Auswertung herangezogenen Schnittebenen waren die lateralen (sagittalen) Projektionen. Alle Aufnahmen sind „Frühaufnahmen“ nach 5-10 Minuten p.i. gewesen. Beispiele zeigen die Abbildungen 1, 2 und 3.

Die zu jeder Patientin gespeicherten lateralen Mammazintigraphie-Aufnahmen wurden zunächst auf dem Bildschirm aufgerufen. Die Darstellung war schwarz-weiß („greyscale“). Die Aufnahme war eine Summationsaufnahme, d.h. die gesamte Aktivität der Brust wurde in einem Bild dargestellt. Es zeigte sich in der erkrankten Brust eine gewisse Grundspeicherung (grau), von der sich eine deutliche fokale oder inhomogene Mehrspeicherung (hell) abhob. Diese Mehrspeicherung wurde als „hotspot“ bezeichnet und stellte das Karzinom in der betroffenen Mamma dar. Eine am Bildschirm bewusst

vorgenommene Manipulation der Szintigramme durch eine Veränderung des oberen und unteren Schwellenwertes ermöglichte hierbei eine bessere Abgrenzung der anatomischen Strukturen, wie beispielsweise der Brust zur Brustwand oder des Tumors zur Restbrust.

Nun wurde mit dem Zeichenprogramm mittels der Computermaus durch genaues Umfahren der Konturen des Tumors (Abbildungen 1, 2, 3) eine „region of interest“ (ROI) gezeichnet. Vom Computerprogramm wurden die „counts per pixel“ (cts/pix), die der aufgenommen radioaktiven Aktivität im Gewebe entsprachen, errechnet. Diese ROI wurde nun in Größe und Form gespeichert und mit ROI1 bezeichnet.

Die ROI1 wurde noch einmal in die ipsilaterale Mamma gelegt (gespiegelt), diesmal jedoch in das gesunde Restparenchym und dann mit ROI2 bezeichnet.

In Einzelfällen kam es vor, dass bei einem großen Tumor und bei einer kleinen Brust nicht ausreichend gesundes Restparenchym zur Verfügung stand, um die ROI2 in die selbe Brust zu legen. Hier wurde dann die ROI2 in die kontralaterale Mamma gelegt, vorausgesetzt, dass hier die Grundspeicherung gleich hoch wie im Restparenchym der betroffenen Mamma war. Nun setzte man die ROI1 in das Verhältnis zu der ROI2 und erhielt einen Quotienten „Q1“, den man auch als „target-/nontarget-Quotienten“ oder als „tumor to background ratio“ (TBR) bezeichnete. Er drückte also das Verhältnis des hochspeichernden Tumorgewebes zum normalspeichernden gesunden Brustgewebe aus. Die Berechnung erfolgte aus der Formel:

$$Q1 = ROI1[cts/pix] / ROI2 [cts/pix]$$

Nun zeichnete man eine dritte ROI (ROI3) um die gesamte ipsilaterale Mamma. Sie wurde wiederum gespeichert. Es war darauf zu achten, dass möglichst keine ebenfalls mehrspeichernden Bereiche wie Brustwand oder Herzregion mit in diese ROI eingeschlossen wurden. Zur Berechnung des Quotienten „Q2“ subtrahierte man zuerst die ROI1 von der ROI3. Hiermit wurde wiederum ein Wert gewonnen, der dem gesunden Brustgewebe entsprechen sollte. Der Q2 errechnete sich dann nach folgender Formel:

$$Q2 = ROI1[cts/pix] / (ROI3[cts/pix] - ROI1[cts/pix]).$$

Um nun zu einem endgültigen Wert zu kommen, addierte man Q1 zu Q2 und teilte die Summe anschließend durch zwei. Um auf den für die Auswertung verwendeten Quotienten „Qplanar“ zu kommen, subtrahierte man den Wert 1 vom Mittelwert aus Q1 und Q2, da ja ein Quotient von 1 ein Verhältnis von gesundem, normalspeichernden Brustgewebe zu gesundem Brustgewebe vorgab und uns hier nur eine durch den Tumor hervorgerufene Mehrspeicherung interessierte. Hieraus ergab sich dann die Formel:

$$Q_{\text{planar}} = (Q_1 + Q_2) / 2 - 1.$$

In allen weiteren Untersuchungen wurden nun die gespeicherten, also die sich in ihren Abmessungen exakt entsprechenden ROIs, weiterverwendet und wie oben beschrieben in die Abbildungen eingebracht. Mit ihnen wurden dann die Berechnungen der Quotienten in selber Weise durchgeführt.

#### ***3.2.8.2.1 Unterscheidung Responder vs. Nonresponder durch Restaktivität: $Q_{\text{planar}X}$***

Die errechneten Quotienten ließen sich zur Berechnung der Wahrscheinlichkeiten, ob nun ein Responder oder ein Nonresponder vorlag, heranziehen. Die Restaktivität nach Abschluss der Chemotherapie wurde im Folgenden mit „ $Q_{\text{planar}X}$ “ bezeichnet, wobei für X die jeweilige Zahl für den Untersuchungstag eingesetzt wurde (Definition s.o.).

Der kleinstmögliche Wert war 0,00, der größtmögliche war nach oben hin unbegrenzt. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Responder vorlag, erhöhte sich somit, je niedriger der Wert des Quotienten war.

#### ***3.2.8.2.2 Unterscheidung Responder vs. Nonresponder durch Prozentwerte: $Q_{\text{planar}X\%}$***

Eine weitere Möglichkeit zur Werteerhebung war die Berechnung des Speicherverlustes des Karzinoms in Prozent. Hierbei galten 100 % für den Quotienten des jeweiligen „Baseline-Scans“. Der in einer späteren Untersuchung berechnete Prozentwert entsprach also dann genau einem Abfall (oder auch Anstieg) auf x-Prozent von der Ausgangsaktivität. Der kleinste Wert war 0 %, der größte Wert konnte auch über 100 % hinausgehen (Terminologie s.o.).

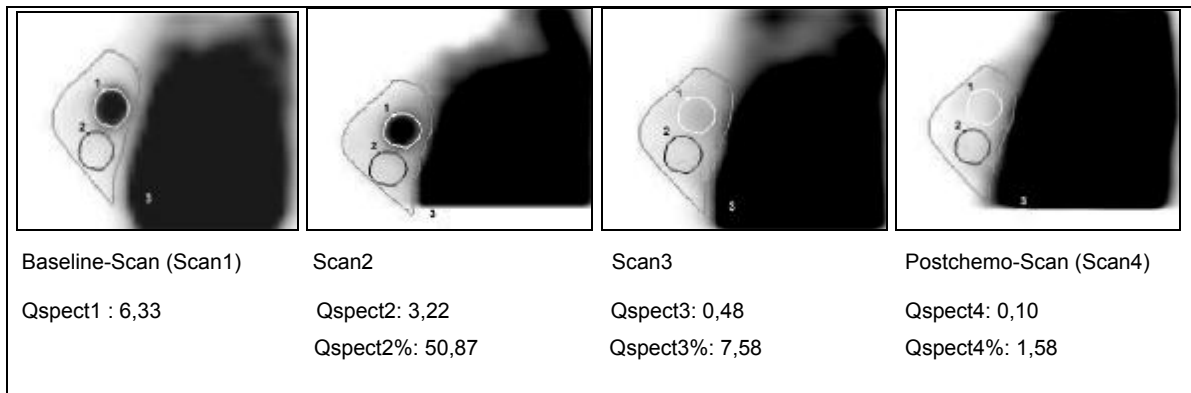
Je kleiner also der Prozentwert im Verlauf der Therapie wurde, desto größer war die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Therapieresponders.

#### **3.2.8.3 Semiquantitative Auswertung der SPECT-Bilder**

Die Auswertung der SPECT-Aufnahmen (Abbildungen 4, 5, 6) erfolgte in ähnlicher Weise wie die der planaren-Aufnahmen.

Hier musste zuerst einmal die iterative Rekonstruktion der SPECT-Rohdaten erfolgen. Diese wurde durch eine Röntgentechnische Assistentin der jeweiligen Klinik nach den folgenden Algorithmen durchgeführt. Unter Verwendung von acht Iterationsschritten und einer Lowpass-Filterung (4. Ordnung, Cut-off 0,30) wurden coronare, transversale und

sagittale Schnitte rekonstruiert. Die Darstellung und Speicherung der Bilder erfolgte wieder in schwarz-weiß („greyscale“).



**Abbildung 4 Auswertung SPECT-Bilder: Pathologische Komplettremission mit restinvasiven Tumorzellen (pINV); Fall 13**

Nachdem die SPECT-Untersuchung im Gegensatz zur planaren Auswertung ein Schichtverfahren war, wurde zunächst eine geeignete Schicht aufgesucht, in der der Tumor im gesamten Ausmaß und in einem guten Verhältnis zur Gesamtbrust erschien. Im Unterschied zur Quotientenberechnung bei den planaren Bildern erfolgte hier immer auch die Einbeziehung der kontralateralen Mamma. Es wurde versucht, auch in dieser stets die entsprechende Schicht auszuwählen, damit die vergleichbare Grundaktivität des gesunden Brustgewebes beiderseits gleich war. Diese Schnittebenen wurden in jeder neuen Untersuchung wieder ausgewählt und zur Berechnung verwendet.

Die semiquantitative Berechnung der zwei Quotienten Q1 und Q2 erfolgte genauso wie bei den planaren Aufnahmen (s.o.).

Ergänzend wurden noch zwei weitere Quotienten ermittelt. Q3, indem die ROI1 gespiegelt und als ROI3 in die kontralaterale Mamma gelegt wurde, und zwar an die gleiche Stelle. ROI1 setzte man dann wieder zu ROI3 ins Verhältnis. Die Formel lautete also:

$$Q3 = ROI1 \text{ [cts/pix]} / ROI3 \text{ [cts/pix]}.$$

Der vierte Quotient, Q4, errechnete sich aus dem Verhältnis von ROI1 zu ROI4, die der gespiegelten ROI2, also dem Gesamtumfang der betroffenen Mamma übertragen auf die kontralaterale Mamma, entsprach. Die Formel lautete:

$$Q4 = ROI1[\text{cts/pix}] / ROI4[\text{cts/pix}].$$

Der letzten Endes für die Auswertungen verwendete Quotient „Qspect“ war der Mittelwert aller vier Quotienten. Also galt:

$$Qspect = (Q1+Q2+Q3+Q4) / 4 - 1.$$

In dieser Weise wurden alle erfolgten Aufnahmen ausgewertet. Die ROIs des Baseline-Scans wurden gespeichert und in dieser Form und Größe auch in den folgenden Untersuchungen dieser Patientin zur Berechnung verwendet.

### 3.2.8.3.1 Unterscheidung Responder vs. Nonresponder durch Restaktivität: *QspectX*

Die semiquantitative Quotientenbestimmung war bei der SPECT-Untersuchung exakt wie bei derjenigen der semiquantitativen planaren Aufnahmen. Auch hier wurde zunächst der Wert 1 subtrahiert, damit die durch den Tumor verursachte Mehrspeicherung in der Mamma separat ausgewertet werden konnte. Niedrige Werte erhöhten wiederum die Wahrscheinlichkeit für einen Responder.

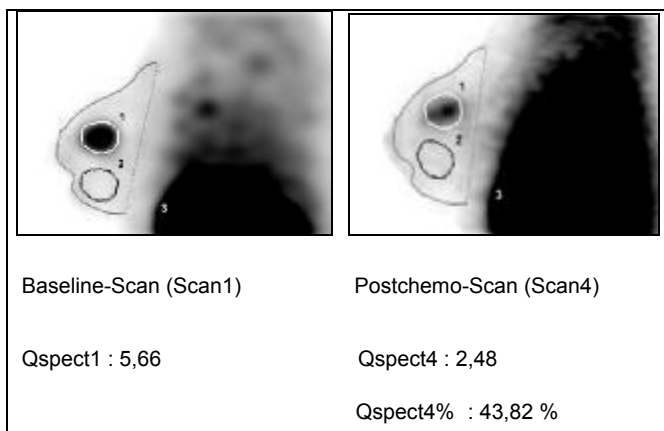


Abbildung 5 Auswertung SPECT-Bilder: partielle Remission (PR); Fall 11

### 3.2.8.3.2 Unterscheidung Responder vs. Nonresponder durch Prozentwerte: *QspectX%*

Die Ermittlung der Prozentwerte der SPECT-Untersuchung lief in selber Weise ab wie die der semiquantitativen planaren Aufnahmen (s.o.). Je kleiner der Wert, desto größer war die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Chemotherapie-Responders.

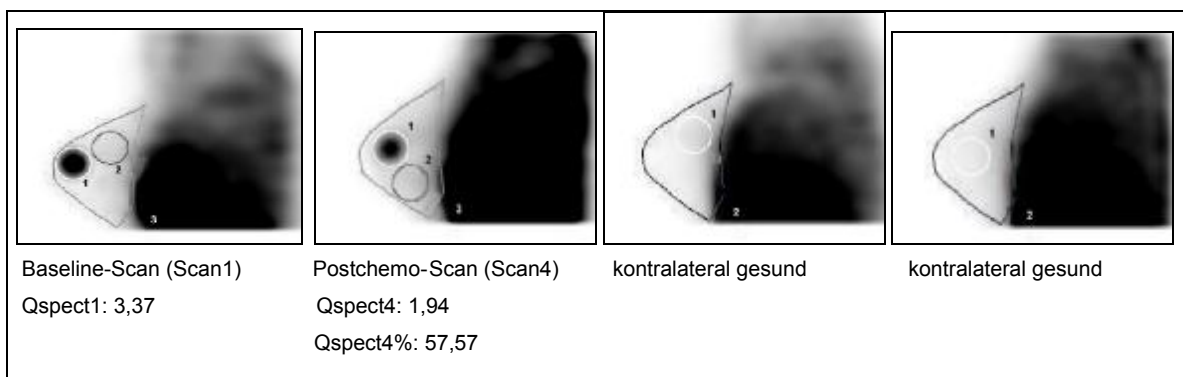


Abbildung 6 Auswertung SPECT-Bilder: no Change (NR); Fall 20

### **3.3 Computerprogramme und Statistik**

Die Statistischen Auswertungen wurden mit dem Programm SPSS für Windows, Version 11.0 durchgeführt. Die Grafiken und Tabellen wurden teils mit diesem Programm, teils mit Excel für Windows angefertigt. Die Textverarbeitung erfolgte mit dem Programm Word für Windows, die Auswertung der Szintigraphiebilder mit dem Computerprogramm „Odyssey“.

#### **3.3.1 Definition richtig-positiver und richtig-negativer Testergebnisse**

Als richtig-positiv (rp) wurde ein szintigraphisch als Therapieresponder diagnostizierter Fall eingestuft, wenn er im endgültigen histopathologischen Befund dann auch ein Therapieresponder war.

Als falsch-negativ (fn) wurde ein Testergebnis betrachtet, wenn mit der Mammaszintigraphie ein Nonresponder diagnostiziert wurde, der aber im abschließenden histopathologischen Befund dann ein Therapieresponder war.

Als richtig-negativ (rn) galten szintigraphische Nonresponder, die letzten Endes vom Pathologen auch als Nonresponder eingestuft wurden.

Ein falsch-positives (fp) Testergebnis lag vor, wenn durch die Mammaszintigraphie zwar ein Responder diagnostiziert wurde, in Wirklichkeit jedoch ein Nonresponder vorlag.

#### **3.3.2 Berechnung der Sensitivität, Spezifität, der positiven (pK) und negativen (nK) Korrektheit**

Die Wahrscheinlichkeiten der Testgütekriterien wurden folgendermaßen ermittelt:

Die Sensitivität berechnete sich aus der Formel  $rp / (rp + fn)$ .

Für die Berechnung der Spezifität galt:  $rn / (rn + fp)$ .

Die positive Korrektheit errechnete sich nach  $rp / (rp + fp)$ .

Die negative Korrektheit wurde nach der Formel  $rn / (rn + fn)$  berechnet.

#### **3.3.3 Mann-Whitney-U-Test zur Signifikanzberechnung**

Berechnungen, ob die Merkmale zweier Gruppen hinsichtlich einer bestimmten Aussage signifikant waren, wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test für zwei voneinander unabhängige Stichproben angestellt. Wenn nicht anders vermerkt, galt ein Signifikanzniveau von  $P \leq 0,05$ .

### **3.3.4 Spearman für Korrelation**

Für die Bestimmung, ob eine Korrelation zwischen Werten bestand, wurde der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient verwendet.

### **3.3.5 ROC-Analyse**

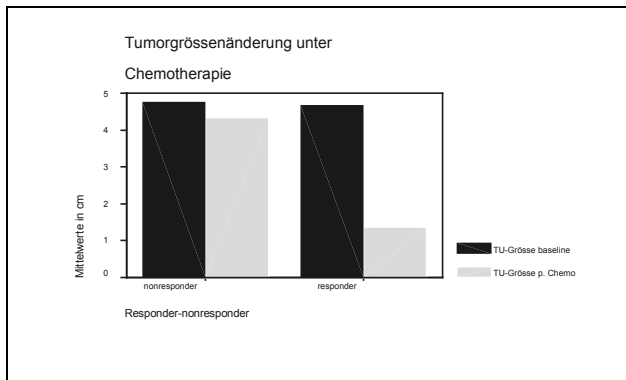
Die Berechnung der Fläche unter der Kurve der „receiver operator characteristic“ (ROC) wurde zur Bestimmung eines Cut-off-Wertes eingesetzt, der einen Responder von einem Nonresponder unterschied.

Die Berechnung der Fläche unter der Kurve sowie des Standardfehlers (im laufenden Text mit „ $\pm x$ “ bezeichnet) wurde vom Programm SPSS berechnet. Die grafische Darstellung der ROC-Kurven wurde mit dem Microsoft Programm Excel durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Tumorgröße

Die Durchschnittstumorgröße vor Beginn der Chemotherapie betrug im Gesamtkollektiv 4,85 cm (min. 1,20, max. 10,50), bei den Nonrespondern war sie 4,95 cm (min. 1,2; max. 10,5) und bei den bei den Respondern 4,68 cm (min. 2,0; max. 7,5). Bei Fall Nummer 10 konnte wegen einer diffusen Multifokalität eines fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit inflammatorischer Komponente klinisch keine exakte prätherapeutische Tumorgröße bestimmt werden. Er wurde als Nonresponder beurteilt.



**Abbildung 7 Tumorgrößenänderung unter Chemotherapie**

Nach Beendigung der Chemotherapie maß man im Gesamtkollektiv eine mittlere Tumorgröße von 3,24 cm (min. 0,00, max. 8,00). Bei den Nonrespondern war sie 4,37 cm (min. 0,9; max. 8,0) und bei den Therapierespondern 1,38 cm (min. 0,0, max. 3,6) (Abbildung 7). Bei einem Responder betrug demnach die mittlere Größenabnahme des Tumors 72,76 % (min. 50,00, max. 100,00) von der Ausgangsgröße gegenüber 8,32 % (min. -60,00, max. 37,50) bei den Nonrespondern. Im Gesamtkollektiv waren es 33,64 % (min. -60,00, max. 100,00).

Bei Fall Nummer 1 wurde keine postoperative Tumorgröße bestimmt, da die Patientin auf eigenen Wunsch nicht operiert wurde.



Fall	Alter	Histo	Rezeptoren ER PR	HER-2/neu	Tuprä-OP in cm	Baseline-Scan			Scan2 (Mw. 10 d; Range 7 bis 16)			Scan3 (Mw. 39,90 d; Range 22 bis 75)			Postchemo-Scan (Mw. 78,57 d; Range 49 bis 104)			Tupost-OP in cm	Response
						visuell1	Qplanar1	Qspect1	visuell2	Qplanar2 Qplanar2%	Qspect2 Qspect2%	visuell3	Qplanar3 Qplanar3%	Qspect3 Qspect3%	visuell4	Qplanar4 Qplanar4%	Qspect4 Qspect4%		
1	28	Inflamm., Filiae	n.b.		8,0	+++	2,12	5,86				++	0,75	1,18	++	0,85	2,12	keine OP	NR
													35,38	20,14		40,09	36,18		
2	41	Inflamm., invasiv- lobuläre Kompo- nente, multifokal	pos.		10,5	+++	1,35	2,73							++	1,12	0,61	7,2	NR
			pos.													82,96	22,34		
3	34	Inflamm., Filiae	n.b.		3,0	++	0,40	0,52							+	0,32	0,36	0,0	pCR
																80,00	69,23		
4	71	Inflamm., invasiv- ductale Koponente	neg.		4,0	+++	2,17	1,80							++	1,52	0,63	2,5	NR
			neg.													70,05	35,00		
5	53	Inflamm., multifokal, Filiae	pos.		1,2	++	0,62	1,55							+	0,49	1,17	0,9	NR
			neg.													79,03	75,48		
6	59	Inflamm., invasiv- lobuläre Kompo- nente, multifokal	pos.		8,0	+++	2,11	2,38							++	1,04		7,0	NR
			pos.													49,29			
7	60	Inflamm., invasiv- lobuläre Kompo- nente, multifokal	neg.		8,0	+++	1,37	3,09							++	0,57	0,58	8,0	NR
			neg.													41,61	18,77		
9	51	Inflamm., invasiv- ductale Kopo- nente, multifokal	n.b.		2,5	++	0,58	2,73							+	0,30		2,5	NR
																51,72			
10	40	Inflamm., multifokal, multizentrisch	pos.	Überexpr.		+++	1,13								+++	1,20		5,0	NR
			pos.													106,19			
18	44	Inflamm., invasiv- ductale Koponente	neg.		3,0	+++	0,81	3,89	++	0,59	3,82	0	0,00	0,35	0	0,00	0,00	0,0	pINV
			neg.							72,84	98,20		0,00	9,00		0,00	0,00		
28	58	Inflamm., invasiv- ductale Komponente	neg.		4,5	+++	1,35	2,50				++	0,64	0,56	+	0,38	0,25	1,8	PR
			neg.										47,41	22,4		28,15	10,00		
8	54	LABC, invasiv- ductal multifokal	pos.	Überexpr.	6,0	+++	2,48	4,84							+	0,78	0,57	5,0	NR
			pos.													31,45	11,78		
11	42	LABC, invasiv- ductal multifokal	neg.	keine	5,0	+++	1,80	5,66							++	1,06	2,48	2,5	PR
			neg.	Überexpr.												58,89	43,82		
12	56	LABC, invasiv- ductal	n.b.		6	++	1,07	2,47							0	0,21	0,05	1,0	PR
			n.b.													19,36	2,02		
13	56	LABC DCIS	pos.		4,5	+++	2,10	6,33	++	1,17	3,22	+	0,27	0,48	0	0,30	0,10	0,0	pINV
			pos.							55,71	50,87		12,86	7,58		14,29	1,58		

14	47	LABC, invasiv-ductal	neg.		5,0	+++	1,43	2,80	++	1,09	1,68	++	1,22	1,6	+	0,98	0,71	3,8	NR
			neg.							76,22	60,00		85,31	57,14		68,53	25,36		
15	51	LABC, invasiv-ductal	pos.		5,0	++	0,37	0,64	++	0,46	0,52				+	0,12	0,22	2,2	PR
			neg.							124,32	81,25					32,43	34,38		
16	39	LABC, invasiv-ductal	neg.		6,0	+++	1,21	3,06	++	0,81	2,75	+	0,11	0,26	0	0,17	0,03	0,3	pINV
			neg.							66,94	89,87		9,09	8,50		14,05	0,98		
17	53	LABC, invasiv-ductal	neg.		3,0	++	1,00	0,97	++	1,21	1,52	++	0,58	0,58	+	0,3	0,29	1,9	NR
			neg.							121,00	156,70		58,00	59,79		30,00	29,90		
19	49	LABC, invasiv-ductal	pos.		4,0	++	0,71	0,83	++	0,55	0,89	++	0,56	0,91	++	0,8	0,75	5,0	NR
			pos.							77,46	107,23		78,87	09,64		112,68	90,36		
20	46	LABC, invasiv-ductal	pos.		3,0	+++	3,37	3,37							+++	1,53	1,94	2,2	NR
			neg.																
21	64	LABC, invasiv-lobulär	pos.	keine	3,4	++	0,54	1,38							+	0,11	0,27	4,0	NR
			neg.	Überexpr.															
22	57	LABC, invasiv-ductal	pos.		2,5	+++	1,24	4,60							++	0,62	1,19	2,0	NR
			neg.																
23	59	LABC, invasiv-ductal	neg.	keine	2,0	++	0,66	1,53							0	0,16	0,03	0,8	PR
			neg.	Überexpr.															
24	40	LABC, invasiv-ductal	pos.		2,0	+++	0,96	1,21							++	0,75	1,03	2,2	NR
			neg.																
25	59	LABC	neg.	Überexpr.	5,0	+++	1,03								0	0,04		1,8	PR
		Adeno	neg.																
26	52	LABC, invasiv-ductal multifokal	neg.	keine	5,0	+++	0,82	2,61	++	0,79	1,88	++	0,63	1,57	+	0,30	0,30	8,0	NR
			neg.	Überexpr.															
27	43	LABC, invasiv-lobulär	pos.		7,0	+++	1,52	3,34	+++	1,84	5,47				+++	1,13	2,09	6,5	NR
			pos.																
29	42	LABC, invasiv-ductal multifokal	pos.	keine	6,0	+++	0,87	1,71	++	0,58	0,51	+	0,74	0,49	+	0,09	0,05	5,0	NR
			pos.	Überexpr.															
30	42	LABC, invasiv-ductal multifokal	n.b.		7,5	+++	0,8	1,40							+	0,30	0,20	3,6	PR

**Tabelle 1 Patienten Gesamtkollektiv: Fallnummern (Fall); Alter; Histologie (Histo); Hormonrezeptorstatus (Rezeptoren, ER, PR); HER-2/neu, Quotienten und Prozentwerte aller Scans; Tumorgröße prä- (Tuprä-OP) und postoperativ (Tupost-OP) , pathologischer Responsestatus (Response).**

Response, Fallnummern				Chemotherapie									Operation Mamma				Operation Axilla			Rezidiv	
Inflamm. Responder	Inflamm. Nonresponder	LABC Responder	LABC Nonresponder	E	T	ET	EC	AT	Zyklus-Abstand (d)	Gesamtdauer (d)	Abbruch	(d) nach Chemo	Ablatio	M. pect. maj.	BET	Level1	Level2	Level3	ipsi-lateral	contra-lateral	
3						3			21	42	nein	36	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein	ja	
18				3	3				14	71	nein	21	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	
28						4			21	64	nein	32	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	
	1					6			21	129	nein	keine Operation erfolgt									
	2					3			21	42	nein	35	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	
	4					3			21	43	nein	37	ja	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein	
	5					3			21	47	nein	32	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	
	6						3		21	45	nein	24	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein	ja	
	7					3			21	42	nein	31	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	
	9					3			21	42	nein	33	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	
	10					3			21	42	nein	31	ja	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein	
		11		3	2				14	64	ja	29	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	
		12		3	3				14	71	nein	14	nein	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	
		30						4	14	42	nein	21	nein	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	
		13				4			21	63	nein	32	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	
		15				4			21	63	nein	22	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	
		16		3	3				14	71	nein	15	nein	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	
		23		3	3				14	71	nein	30	nein	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	
		25				4			21	64	nein	30	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	
		8						4	14	42	nein	31	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	
		14				4			21	64	nein	37	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	
		17		3	3				14	71	nein	22	nein	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	
		19				4			21	64	nein	29	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	
		20				4			21	64	nein	31	nein	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	
		21		3	3				14	71	nein	39	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	
		22		3	3				14	71	nein	33	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	
		24		3	3				14	71	nein	28	nein	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	
		26		3	3				14	71	nein	30	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	
		27				4			21	64	nein	25	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	
		29		3	3				14	71	nein	33	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	

**Tabelle 2 Patienten Gesamtkollektiv: pathologisches Responseverhalten Inflammatorische und LABC, Chemotherapie, Operation, Rezidivstatus**

## 4.2 Hormonrezeptoren und HER-2/neu Onkoprotein

In n = 25 Fällen wurde eine Bestimmung der Östrogen- (ER) und der Gestagen- (PR) Hormonrezeptoren durchgeführt. Der ER wurde in n = 14 Fällen als positiv, in n = 11 Fällen als negativ und der PR in n = 8 Fällen als positiv und in n = 17 Fällen als negativ gewertet.

Die Bestimmung einer Überexpression des HER-2/neu Onkoproteins erfolgte bei n = 8 Patientinnen, von denen drei als positiv und fünf als negativ diagnostiziert wurden. Tabelle 1 zeigt die genaue Zuordnung der Einzelwerte zu den Patientinnen.

## 4.3 Response

In diesem Abschnitt sollen nun die einzelnen Testergebnisse beschrieben werden.

Die genauen Einteilungen im Bezug auf Fallnummer, Alter, Histologie, Hormonrezeptorstatus, HER-2/neu Antigen, Tumorgrößen vor und nach der Chemotherapie und der Status „Responder“ oder „Nonresponder“ wurden in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 2 zeigt weiterführende Informationen zu den einzelnen Patientinnen wie Art und Dauer der Chemotherapie, einem eventuellen Therapieabbruch, Art der Operation von Mamma und axillären LK sowie des Rezidivstatus.

### 4.3.1 Gesamt

Insgesamt waren im Gesamtkollektiv von n = 30 Patientinnen n = 11 Therapieresponder und n = 19 Therapienonresponder.

Bei den Respondern gab es eine pathologische Komplettremission (pCR) und drei pathologische Komplettremissionen mit restinvasiven Zellen (pINV). Die weiteren Fälle n = 7 fielen in die Gruppe der Teilremissionen (PR).

Die Tabelle 3 stellt die Response-Aufteilung noch einmal eingeteilt in die Untergruppen der fortgeschrittenen Mammakarzinome mit und ohne inflammatorischer Komponente dar.

Gesamtkollektiv n = 30							
Inflammatorisch n = 11				LABC n = 19			
Responder n = 3			NR n = 8	Responder n = 8			NR n = 11
pCR n = 1	pINV n = 1	PR n = 1		pINV n = 2	PR n = 6		

**Tabelle 3** Chemotherapie-Response: Aufteilung in die beiden Untergruppen der fortgeschrittenen Mammakarzinome mit und ohne inflammatorischer Komponente



In der GEPAR-DUO-Gruppe wurden n = 1 als PR und n = 1 als NR eingeordnet.

Bei den nach ET-Schema behandelten Patientinnen wurden n = 1 pCR und n = 7 Nonresponder beobachtet.

Im Kollektiv der EC- Therapie gab es nur eine Nonresponse.

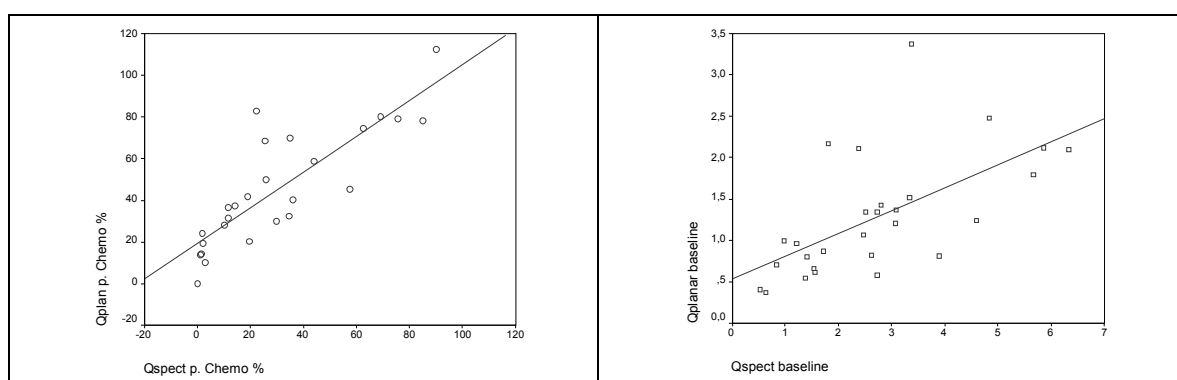
### 4.3.5 Korrelation

		Differenz vis1 - vis4	Qplan p. Chemo %	Qspect p. Chemo %
Differenz vis1 - vis4	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,766**	-0,878**
	N	30	30	26
Qplan p. Chemo %	Korrelationskoeffizient	-0,766**	1,000	0,852**
	N	30	30	26
Qspect p. Chemo %	Korrelationskoeffizient	-0,878**	0,852**	1,000
	N	26	26	26

**Tabelle 5** Korrelationskoeffizienten zwischen den Speicheränderungen von visuell1-4, Qplanar1-4 und Qspect1-4; \*\*:  $p \leq 0,01$

		visuell baseline	Qplanar baseline	Qspect baseline
visuell baseline	Korrelationskoeffizient	1,000	0,702**	0,644**
	N	30	30	28
Qplanar baseline	Korrelationskoeffizient	0,702**	1,000	0,696**
	N	30	30	28
Qspect baseline	Korrelationskoeffizient	0,644**	0,696**	1,000
	N	28	28	28

**Tabelle 6** Korrelationskoeffizienten zwischen den Baseline-Werten von visuell1, Qplanar1 und Qspect1; \*\*:  $p \leq 0,01$



**Abbildung 8** Regressionsgrade Qplanar4, Qspect4 | **Abbildung 9** Regressionsgrade Qplanar1, Qspect1

Alle Messwerte waren sowohl zum Untersuchungszeitpunkt Baseline-Scan als auch für alle weiterführenden Untersuchungen auf einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,01$  hinsichtlich der Ausprägung ihres Speicherverhaltens beim Mammakarzinom miteinander vergleichbar. Dieses zeigten die Korrelationskoeffizienten, die zwischen den

unterschiedlichen Auswertungsmethoden zu den Zeitpunkten Baseline-Scan und Postchemo-Scan berechnet wurden. Die Tabellen 5 und 6 präsentieren die einzelnen Korrelationskoeffizienten als Zahlenwerte, die Abbildungen 8 und 9 die grafischen Messwertkorrelationen des Postchemo-Scans zwischen den semiquantitativen Quotienten Qplanar4% und Qspect4% sowie für die entsprechenden Werte beim Baseline-Scan.

#### 4.3.6 MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung Responder vs. Nonresponder: Gesamtkollektiv n = 30

Alle Werte im Gesamtkollektiv zeigten eine Mehrspeicherung beim Mammakarzinom auf und waren somit für eine Verlaufsbeobachtung im Sinne eines Therapiemonitorings geeignet.

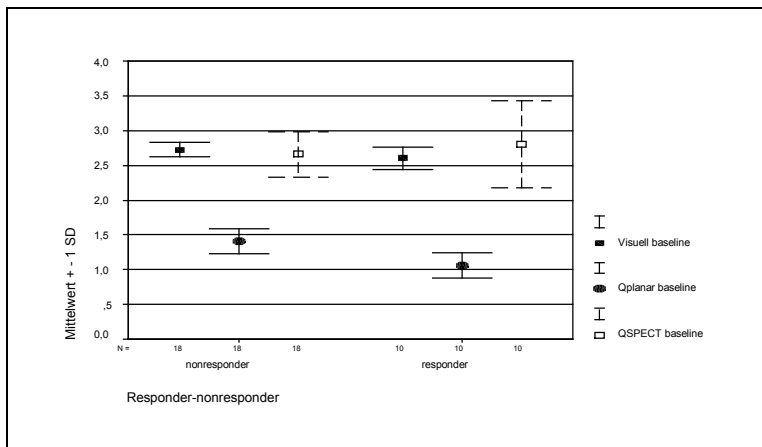


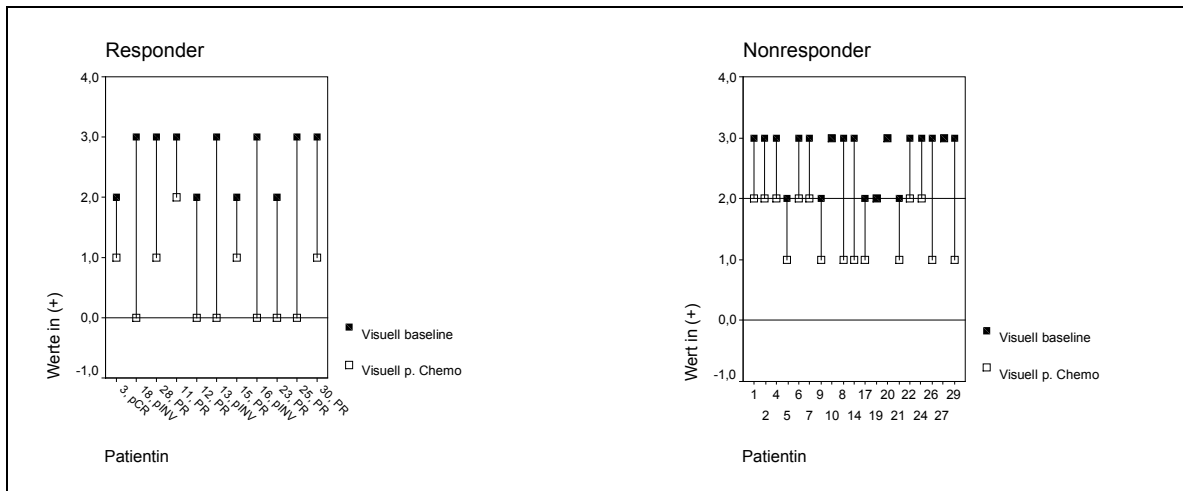
Abbildung 10 Mittelwerte Baseline-Scan für visuell, Qplanar und Qspect

Abbildung 10 stellt die Mittelwerte der visuellen- sowie die der semiquantitativen-Werteberechnung zum Zeitpunkt der Baseline-Scans dar. Es lag eine deutliche Überlappung dieser Werte vor, ohne einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe der Speicherintensität und dem Merkmal Responder bzw. Nonresponder aufzuweisen ( $p = 0,672$  für visuell1,  $p = 0,200$  für Qplanar1 und  $p = 0,869$  für Qspect1).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der visuellen und der semiquantitativen Auswertungen beschrieben. Dargestellt werden die Werte für Therapieresponder und Therapienonresponder zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans sowie des Scan2 und des Scan3. Alle Daten bezüglich der Untersuchungen wie Quotienten, Fallnummern, Alter, Histologien, Rezeptorstatus, HER-2/neu Status, Response und Tumorgrößen sind aus der Tabelle 1 zu entnehmen. In diesen Berechnungen werden die Gruppen der Inflammatorischen- und der LABC- Karzinome zusammengefasst. Diese sollen weiter unten auch noch getrennt voneinander betrachtet werden.

### 4.3.6.1 Visuell

Für n = 30 Patientinnen wurden die visuellen Berechnungen nach Beendigung der Chemotherapie durchgeführt.



**Abbildung 11 visuell Gesamtkollektiv: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans; Responder Median (0); Nonresponder Median 2plus (0+); Cut-off: (0)**

Die Werte im Postchemo-Scan von visuell4 unterschieden sich voneinander signifikant mit  $p = 0,001$ . Eine Einzelfalldarstellung dieser Werte zeigt die Abbildung 11.

Der Median der Werte für einen Therapieresponder lag bei visuell4= (0) (max. 2; min. 0)

Ein Ausreißer in diesem Kollektiv war Fall 11.

Cut-off	Sensitivität			pK			Spezifität			nK		
	Gesam t**	Inflam m**	LABC **	Gesam t**	Inflam m**	LABC **	Gesam t**	Inflam m**	LABC **	Gesam t**	Inflam m**	LABC **
0	54,55	33,33	62,50	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	79,17	80,00	78,57
0 / 1	90,91	100,00	87,50	55,56	60,00	53,85	57,89	75,00	45,45	91,67	100,00	83,33
0 / 1 / 2	100,00	100,00	100,00	40,74	30,00	47,06	15,79	12,50	18,18	100,00	100,00	100,00
0 / 1 / 2 / 3	100,00	100,00	100,00	36,67	27,27	42,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

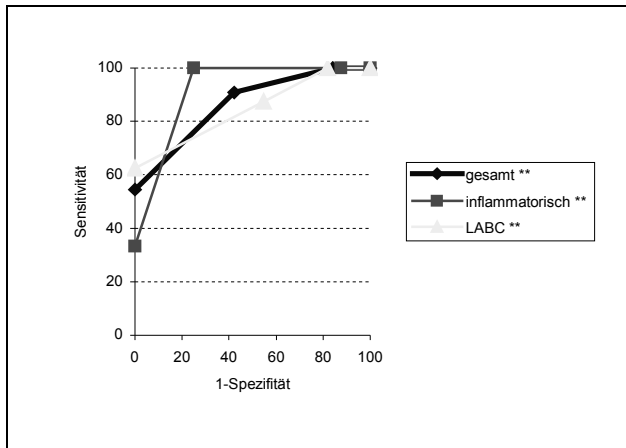
**Tabelle 7 visuell Gesamtkollektiv: Testqualitäten unterschiedlicher Cut-offs zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans \*\*p ≤ 0,05**

Für die Gruppe der Nonresponder war der Median visuell4= 2plus (0+) (min. 1; max. 3).

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die statistischen Wahrscheinlichkeiten dieses Testes bei unterschiedlichen Cut-offs.

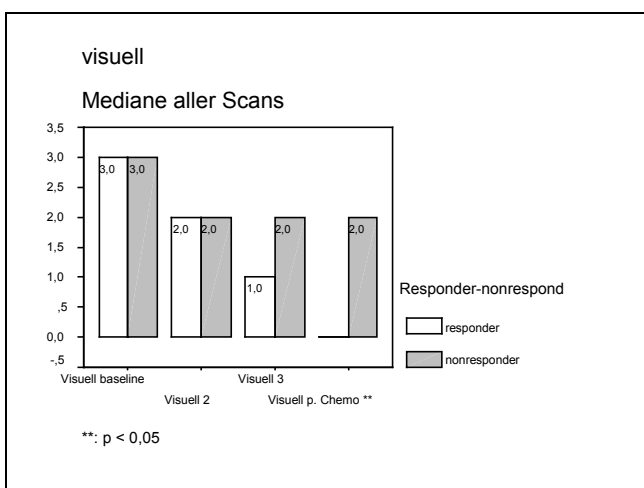


Die ROC-Analyse in Abbildung 12 ergab eine Fläche unter der Kurve von 0,866 (Standardfehler  $\pm 0,071$ ). Der beste Cut-off entsprach einem Endwert von visuell4 = (0). Die hierfür errechnete Sensitivität war 54,55 %, die positive Korrektheit (pK) 100,00 %. Die Wahrscheinlichkeit für ein richtig-negatives Testergebnis (Spezifität) war dabei 100,00 %, die negative Korrektheit (nK) 79,17 % (Tabelle7).



**Abbildung 12** visuell: ROC-Kurven für Gesamtcollectiv, Inflammatorische und LABC. Werte zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. Flächen unter den Kurven: gesamt 0,866 ( $\pm 0,071$ ); LABC 0,847 ( $\pm 0,097$ ); Inflammatorisch 0,917 ( $\pm 0,088$ ) \*\*:  $p \leq 0,05$

Unter laufender Chemotherapie wurden  $n = 10$  Patientinnen mammaszintigraphisch untersucht. Bei den Patientinnen 1 und 28 war dies nicht im Scan2, bei den Patientinnen 27 und 15 nicht im Scan3 der Fall. Die einzelnen Mediane der Untersuchungswerte zum Zeitpunkt des Scan2 und Scan3 zeigt die Abbildung 13.

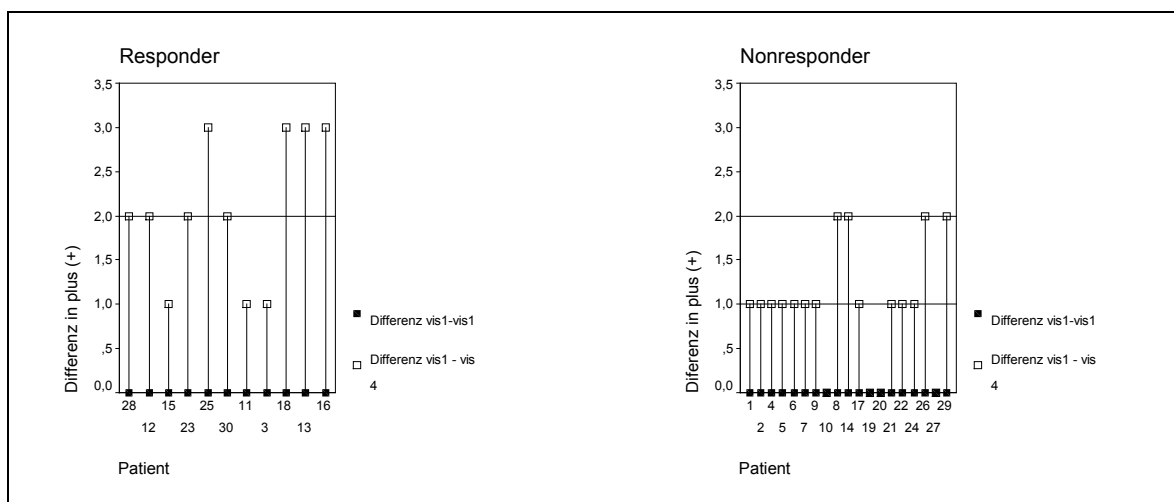


**Abbildung 13** visuell Gesamtcollectiv: Mediane der Werte für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt aller Scans. \*\*:  $p \leq 0,05$

Bei der visuellen Werteverteilung war ein  $p = 0,762$  für visuell2 und ein  $p = 0,114$  für visuell3 nicht ausreichend. Es ließ sich jedoch ein Unterschied von 1plus (+) zwischen

einem Responder (Median 1plus) und einem Nonresponder (Median 2plus) zum Zeitpunkt der dritten Untersuchung nachweisen.

Die Bewertungen der Therapieresponse nach der Methode der Differenzwertbildung visuell1-4 unterschieden sich mit  $p = 0,002$  wiederum signifikant voneinander.



**Abbildung 14** Differenz visuell1-4 Gesamtkollektiv: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Responder Median 1plus (+); Nonresponder Median 2plus (++); Cut-off:  $\geq 2$ plus (++)

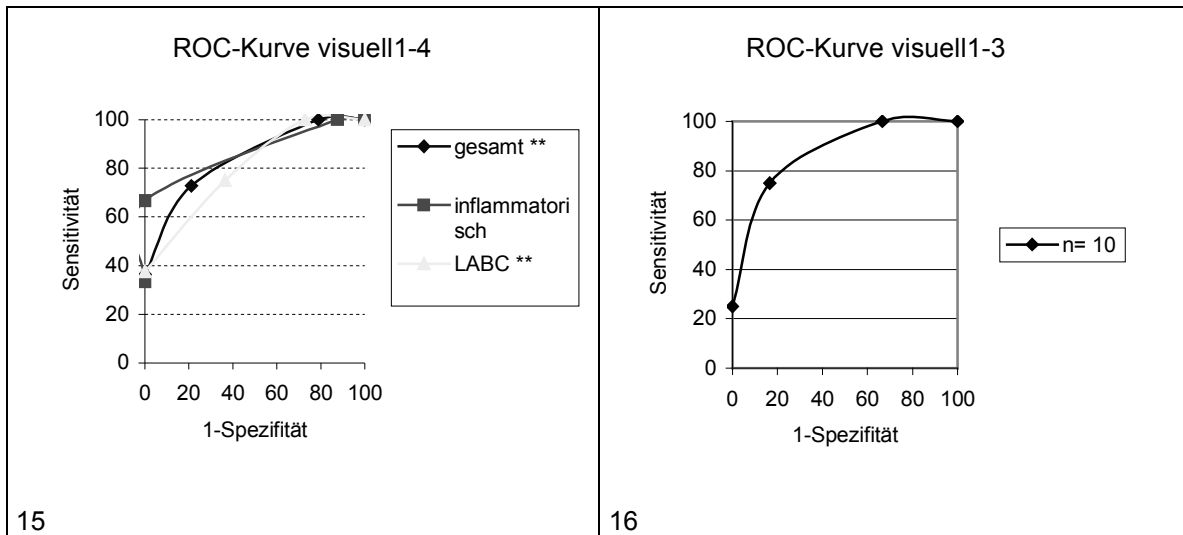
Abbildung 14 zeigt die Einzelfalldarstellungen gruppiert in Responder und Nonresponder. Die Mediane sind mit eingezeichnet worden und errechnen sich für die Responder mit 1plus (+) (max. 2; min. 0) und für die Nonresponder mit 2plus (++) (min. 1; max. 3) (s.a. Abbildung 18).

Die statistische Verteilung innerhalb dieser Untersuchung bei unterschiedlichen Cut-offs zeigt Tabelle 8.

Cut-off	Sensitivität				pK				Spezifität				nK			
	Scan 3	Scan 4	Infla mm	LAB C	Scan 3	Scan 4	Infla mm	LAB C	Scan 3	Scan 4	Infla mm	LAB C	Scan 3	Scan 4	infla mm	LAB C
$\geq 0$	100,00	100,00	100,00	100,00	40,00	36,67	27,27	42,12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
$\geq 1$	100,00	100,00	100,00	100,00	50,00	42,31	30,00	50,00	33,33	21,05	12,50	27,28	100,00	100,00	100,00	100,00
$\geq 2$	75,00	72,73	66,67	75,00	75,00	66,67	100,00	60,00	83,33	78,95	100,00	63,64	83,33	83,33	88,89	77,78
3	25,00	36,37	33,33	37,50	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	66,67	69,23	80,00	68,75

**Tabelle 8** Differenz visuell1-4: Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Scan3 (nur Gesamtkollektiv) und des Postchemo-Scans (Gesamtkollektiv, Inflammatorisch und LABC)

In der ROC-Analyse (Abbildung 15) wurde der beste Cut-off für diese Auswertung bei visuell1-4  $\geq$  2plus (++) bestimmt. Die Fläche unter der Kurve war 0,825 ( $\pm$  0,080).

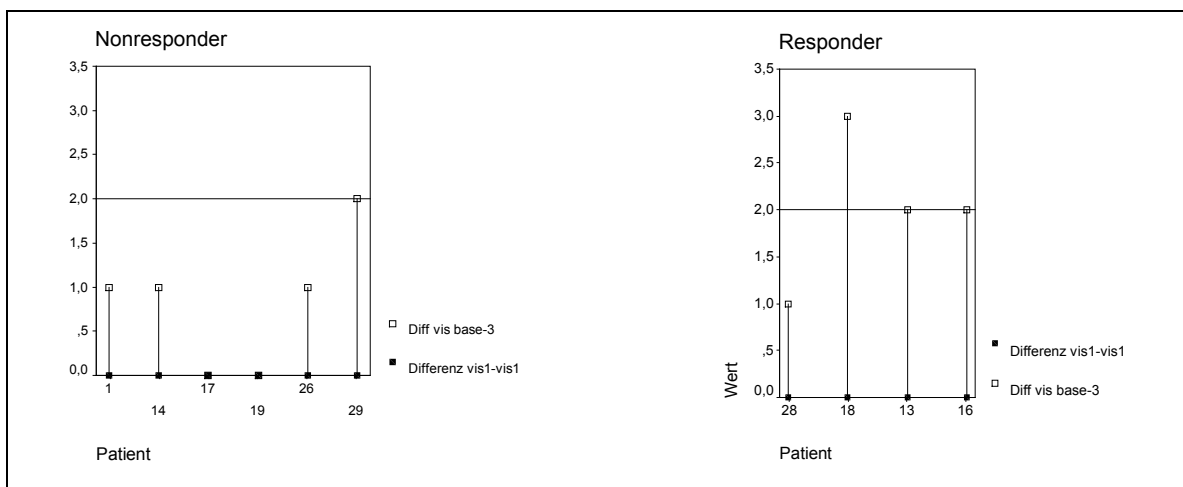


**Abbildung 15** Differenz visuell1-4: ROC-Kurven für Gesamtkollektiv, Inflammatorische und LABC; Werte zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. Fläche unter der Kurve: gesamt 0,825 ( $\pm$  0,080); LABC 0,795 ( $\pm$  0,104); Inflammatorisch 0,854 ( $\pm$  0,157) \*\*:  $p \leq 0,05$

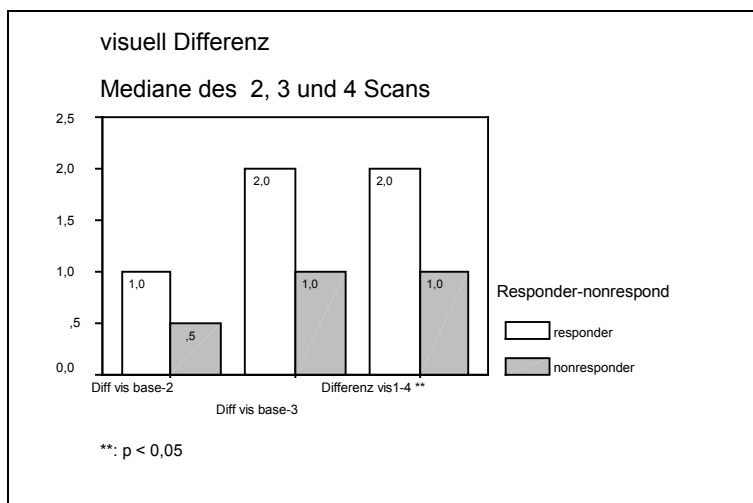
**Abbildung 16** Differenz visuell1-3: ROC-Kurve für  $n = 10$ ; Werte zum Zeitpunkt des Scan3; Fläche unter der Kurve 0,854 ( $\pm$  0,127)

Die falsch-positiven und falsch-negativen Bestimmungen bei diesem Grenzwert ließen sich grafisch aus der Einzelfalldarstellung (Abbildung 14) erkennen, in die auch der Cut-off eingezeichnet wurde. Es errechnete sich dafür eine Sensitivität von 72,73 %, eine Spezifität von 78,95 %, eine pK von 66,67 % und eine nK von 83,33 %.

Zum Zeitpunkt des Scan2 und/oder Scan3 kam es zu einer visuellen Differenzwertverteilung deren Mediane in der Abbildung 18 abgebildet und in den Einzelfalldarstellungen in Abbildung 17 für die Nonresponder und die Responder präsentiert wurden.



**Abbildung 17** Differenz visuell1-3,  $n = 10$ : Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt Baseline-Scan und Scan3. Cut-off:  $\geq$  2plus (++)



**Abbildung 18** Differenz visuell Gesamtkollektiv: Mediane der Differenzwerte für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Scan2, Scan3 und Scan4; \*\*:  $p \leq 0,05$

Wiederum wurden  $n = 10$  Patientinnen untersucht. Es bestand keine Signifikanz für den Scan2 ( $p = 0,610$ ). Der Scan3 jedoch war signifikant mit  $p = 0,019$  für die Unterscheidung zwischen den beiden Respondergruppen anhand der visuellen Differenzwerte zu diesem Zeitpunkt der Chemotherapie. Beim Testergebnis „Responder, wenn Differenz visuell1-3  $\geq$  2plus (++)“ war die Sensitivität 75,00 % und die Spezifität 83,33 %. Die pK betrug ebenfalls 75,00 %, die nK ebenso 83,33 % (Tabelle 8).

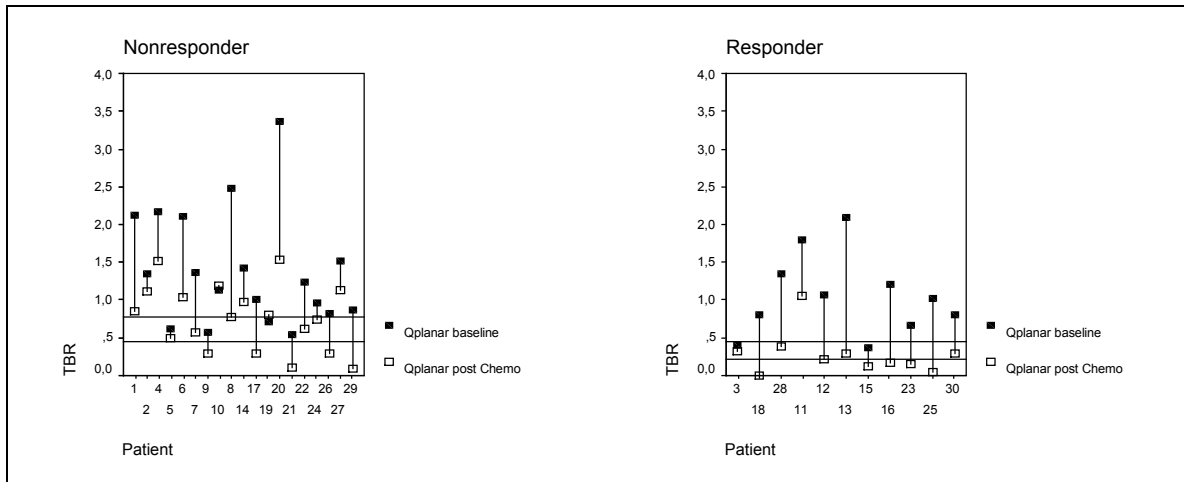
Die ROC-Analyse (Abbildung 16) bestätigte grafisch den besten Cut-off bei visuell1-3  $\geq$  2plus (++) , der auch wieder als Linie in der Abbildung 17 markiert wurde. Die Fläche unter der Kurve war  $0,854 (\pm 0,127)$ .

#### 4.3.6.2 Semiquantitativ: planar

Die Ergebnisse der planaren semiquantitativen Berechnungen sind bei  $n = 30$  Patientinnen für den Postchemo-Scan durchgeführt worden. Die Einzelnen Quotientenwerte für die Responder und die Nonresponder unterschieden sich signifikant voneinander ( $p = 0,004$ ).

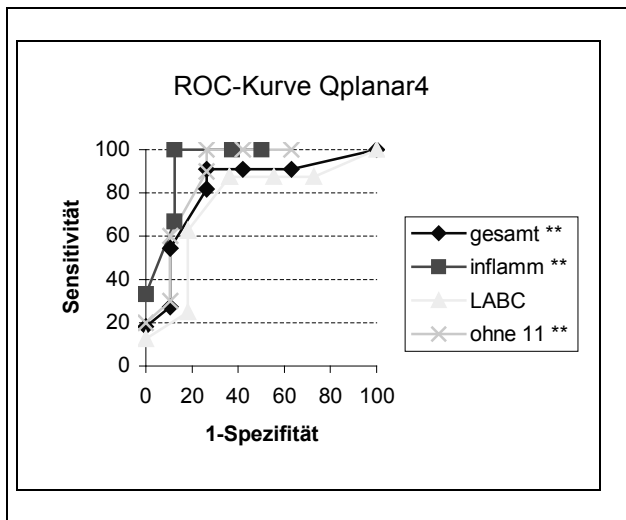
Die Einzelfalldarstellungen mit den jeweiligen Quotienten Qplanar4 sind in Abbildung 19 für die Responder und die Nonresponder dargestellt. Die Mediane der Werte innerhalb der Gruppen sind eingezeichnet und waren Qplanar4= 0,21 (min.0,00, max.1,06) für die Responder und Qplanar4= 0,78 (min. 0,09, max. 1,53) für die Nonresponder.

Fall 11 imponierte auch hier wieder als Ausreißer.



**Abbildung 19** Semiquantitativ Qplanar4 Gesamtkollektiv: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Responder Median 0,21; Nonresponder Median 0,78; Cut-off :  $\leq 0,25$

In der ROC-Analyse (Abbildung 20) berechnete sich eine Fläche unter der Kurve mit  $0,813 (\pm 0,083)$ . Der beste Cut-off lag bei dem Quotienten  $Qplanar4 \leq 0,45$  für einen Responder. Die Sensitivität betrug dann 90,91 %, die Spezifität 73,69 %. Die pK ergab 66,66 %, die nK 93,33 %.



**Abbildung 20** Semiquantitativ Qplanar4: ROC-Kurven für Gesamtkollektiv, Gesamtkollektiv ohne Fall 11, Inflammatorische und LABC. Werte zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. Flächen unter der Kurve: gesamt  $0,813 (\pm 0,083)$ ; LABC  $0,739 (\pm 0,123)$ ; Inflammatorisch  $0,917 (\pm 0,091)$  \*\*:  $p \leq 0,05$

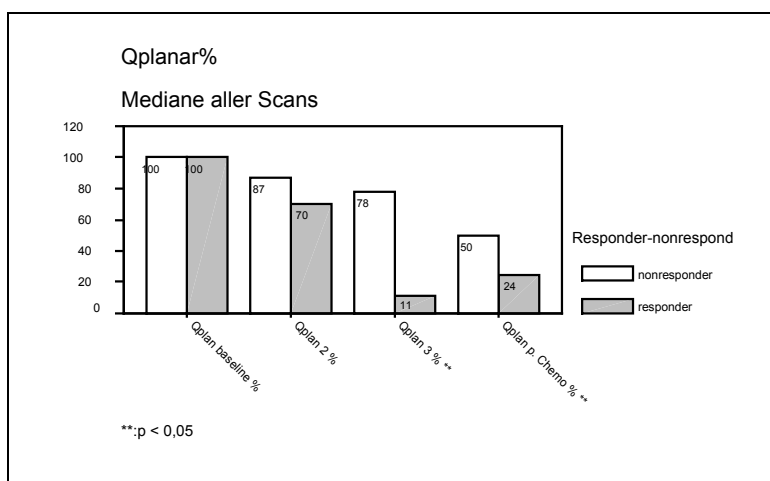
Ohne Berechnung des Fall 11 stieg bei diesem Grenzwert die Sensitivität auf 100,00 % an, bei gleichbleibender Spezifität.

Diese und weitere Wahrscheinlichkeitsverteilungen zu anderen Cut-offs werden in Tabelle 9 aufgeführt.

Cut-off	Sensitivität				pK			Spezifität			nK			
	gesamt	ohne 11	in-flamm	LABC	gesamt	in-flamm	LABC	gesamt	in-flamm	LABC	gesamt	ohne 11	in-flamm	LABC
≤ 0,05	18,18	20,00	33,33	12,50	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	67,86	70,37	80,00	61,11
≤ 0,15	27,27	30,00	33,33	25,00	60,00	100,00	50,00	89,47	100,00	81,82	68,00	70,83	80,00	60,00
≤ 0,25	54,55	60,00	33,33	62,50	75,00	100,00	71,43	89,47	100,00	81,81	77,27	80,95	80,00	75,00
≤ 0,35	81,82	90,00	66,67	87,50	64,29	66,67	63,64	73,68	87,50	63,64	87,50	93,33	87,50	87,50
≤ 0,45	90,91	100,00	100,00	87,50	66,66	75,00	63,64	73,69	87,50	63,64	93,33	100,00	100,00	87,50
≤ 0,65	90,91	100,00	100,00	87,50	55,55	50,00	58,33	57,89	62,50	54,55	91,66	100,00	100,00	85,71
≤ 0,85	90,91	100,00	100,00	87,50	45,45	42,86	46,67	36,84	50,00	27,27	87,50	100,00	100,00	75,00

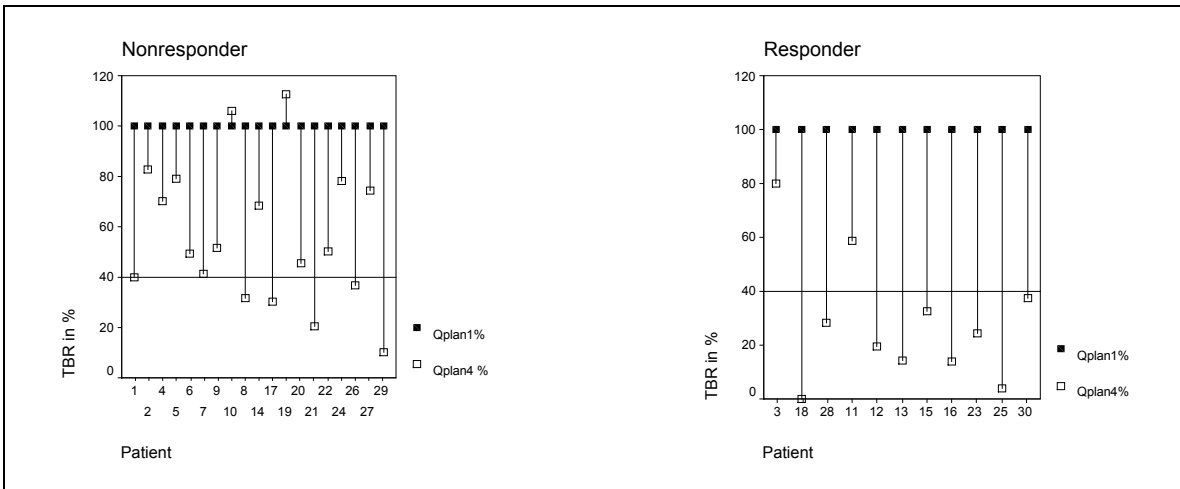
**Tabelle 9** Semiquantitativ Qplanar4: Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. Gesamtkollektiv, Gesamtkollektiv ohne Fall 11, Inflammatorische und LABC

In der Auswertung der planaren Quotienten in Prozent wurden die in der Abbildung 21 aufgeführten Mediane berechnet. Für einen Therapieresponder war er hier Qplanar4%= 24,24 % (min. 0; max. 80) und für einen Nonresponder war er Qplanar4%= 50,00 % (min. 10,34; max. 112,68).



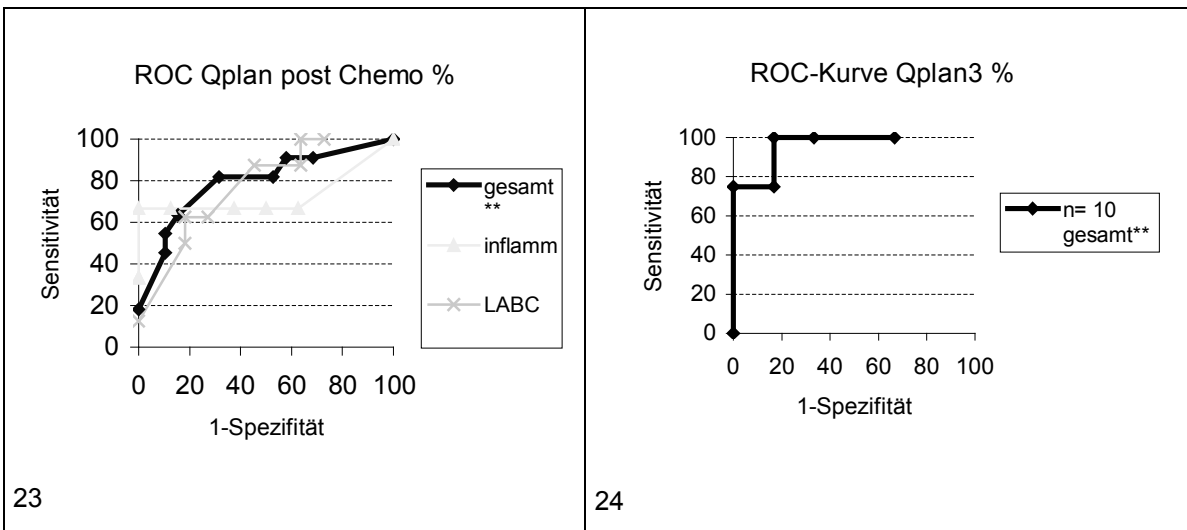
**Abbildung 21** Semiquantitativ Qplanar4%; Gesamtkollektiv: Mediane der Speicheränderung in Prozent für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Scan1, 2, 3 und 4; \*\*:  $p \leq 0,05$

Die Abbildung 22 zeigt die Quotienten der jeweiligen Einzelfälle. Ein Ausreißer war Fall 3. Die Ergebnisse waren signifikant mit  $p = 0,007$ .



**Abbildung 22** Semiquantitativ Qplanar4%, Gesamtkollektiv: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans; Cut-off:  $\leq 40\%$

In einer ROC-Analyse (Abbildung 23) war die Fläche unter der Kurve des Gesamtkollektivs  $0,794 (\pm 0,091)$ . Der beste Cut-off für einen Responder war hiernach bei Werten von  $Qplanar4\% \leq 40\%$ , der auch wieder in der Einzellaufstellung eingezeichnet wurde (Abbildung 22).



**Abbildung 23** Semiquantitativ Qplanar4%: ROC-Kurven für Gesamtkollektiv, Inflammatorische und LABC. Werte zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. Fläche unter der Kurve (gesamt  $0,794 (\pm 0,091)$ ; LABC  $0,818 (\pm 0,101)$ ; inflammatorisch  $0,750 (\pm 0,214)$ ) \*\*:  $p \leq 0,05$ .

**Abbildung 24** Semiquantitativ Qplanar3%: ROC-Kurve für  $n = 10$ ; Werte zum Zeitpunkt des Scan3; Fläche unter der Kurve  $0,958 (\pm 0,062)$ . \*\*:  $p \leq 0,05$

Für diesen Grenzwert errechnete sich eine Sensitivität von  $81,82\%$ , eine Spezifität von  $68,42\%$ , eine pK von  $60,00\%$  und eine nK von  $86,67\%$ .

Nach Ausschluss von Fall 3 stieg die Sensitivität auf  $90,00\%$  und die nK auf  $92,86\%$  an. Die Spezifität und die pK blieben hierbei gleich.

Cut-off	Sensitivität					nK				Spezifität				nK				
	gesamt**		ohne 3	In-flam-mat.	LA BC	gesamt**		In-flam-mat	LA BC	gesamt**		In-flam-mat	LA BC	gesamt**		ohne 3	In-flam-mat	LA BC
	Scan 4	Scan 3				Scan 4	Scan 3			Scan 4	Scan 3			Scan 4	Scan 3			
			Scan 4	Scan 3	Scan 4			Scan 3										
≤ 10	18,18		20,00	33,37	12,50	100,00		100,00	100,00	100,00		100,00	100,00	67,86		70,37	80,00	61,11
≤ 20	45,45	75,00	50,00	33,37	50,00	71,43	100,00	100,00	66,67	89,47	100,00	100,00	81,81	73,91	85,71	77,27	80,00	69,23
≤ 25	54,55		60,00	33,37	62,50	75,00		100,00	71,43	89,47		100,00	81,82	77,27		80,95	80,00	75,00
≤ 30	63,64		70,00	66,67	62,50	70,00		100,00	62,50	84,21		100,00	72,73	80,00		84,21	88,89	72,73
≤ 40	81,82	75,00	90,00	66,67	87,50	60,00	75,00	66,67	58,33	68,42	83,33	87,50	54,55	86,67	83,33	92,86	87,50	85,71
≤ 55		100,00					80,00				83,33				100,00			
≤ 50	81,82		90,00	66,67	87,50	47,37		40,00	50,00	47,37		62,50	36,36	81,82		90,00	83,33	80,00
≤ 60	90,91	100,00	100,00	66,67	100,00	47,62	66,67	33,33	53,33	42,11	66,67	50,00	36,36	88,88	100,00	100,00	80,00	100,00
≤ 70	90,91		100,00	66,67	100,00	43,48		28,57	50,00	31,58		37,50	27,27	85,71		100,00	75,00	100,00
≤ 80		100,00					50,00				33,34				100,00			

**Tabelle 10 Semiquantitativ Qplanar%: Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans, Gesamtkollektiv, Gesamtkollektiv ohne Fall 3, Inflammatorische, LABC und zum Zeitpunkt des Scan3. \*\*:  $p \leq 0,05$**

Die Testqualitäten für einige Grenzwerte werden in der Tabelle 10 aufgeführt. Zu betrachten sind hier die Zeilen der Spalten des Scan4.

Eine Fallzahl von  $n = 10$  wurde zu den engmaschigeren Untersuchungszeitpunkten Scan2 und/oder Scan3 untersucht. Die Werteverteilung der Mediane der beiden Gruppen zeigt Abbildung 21. Eine signifikante Verteilung fand sich in der dritten Untersuchung ( $p = 0,019$ ), während in der zweiten Untersuchung die Unterscheidungsmöglichkeiten anhand der Werte noch nicht gegeben waren ( $p = 0,476$ ).

Der Median der Responder zum Zeitpunkt des Scan3 war  $Q_{planar3\%} = 10,96\%$ . Bei den Nonrespondern war er  $Q_{planar3\%} = 77,85\%$  (Abbildung 21).

Der Graph der hierzu durchgeführten ROC-Analyse wird in Abbildung 24 dargestellt. Die Fläche unter der Kurve ergab  $0,958 (\pm 0,062)$ . Der beste Cut-off lag bei einem Quotienten von  $Q_{planar3\%} \leq 55,00\%$ . Die Sensitivität war  $100,00\%$  ( $pK 80,00\%$ ), die Spezifität  $83,33$  ( $nK 100,00\%$ ).

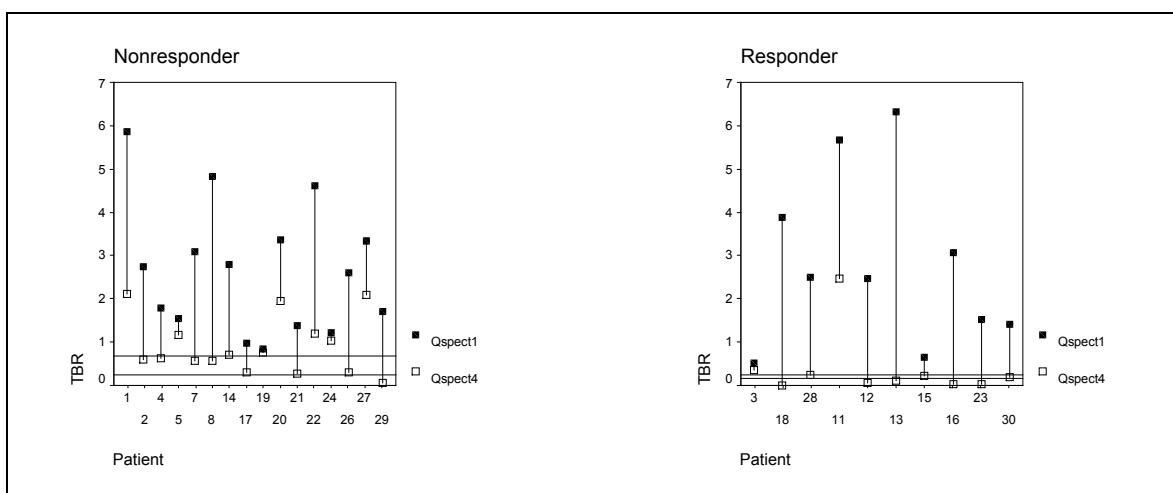


### 4.3.6.3 Semiquantitativ: SPECT

Für  $n = 26$  Patientinnen wurden hier die Berechnungen durchgeführt.

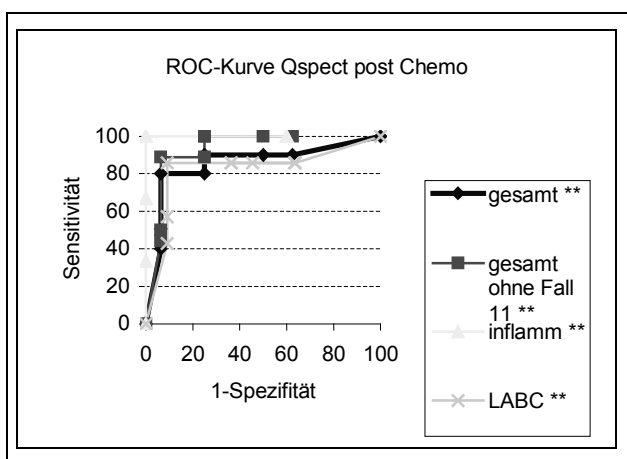
Die Werte im Postchemo-Scan waren wiederum mit  $p = 0,002$  signifikant für die Differenzierung eines Responders vs. eines Nonresponders. Die Einzelfallauflistung mit den entsprechenden Postchemo-Scan-Quotienten Qspect4 zeigt Abbildung 25.

Der Median der Quotienten Qspect4 war bei einem Responder  $Q_{spect4} = 0,15$  (min. 0,00, max. 2,48). Der Ausreißer Fall 11 fiel auch hier auf. Bei den Nonrespondern war der Median der Quotienten  $Q_{spect4} = 0,67$  (min. 0,05; max. 2,12) (Abbildung 25).



**Abbildung 25** Semiquantitativ Qspect4, Gesamtkollektiv: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Responder Median 0,15; Nonresponder Median 0,67; Cut-off:  $\leq 0,25$

Bei der ROC-Analyse ergab die Berechnung einer Fläche unter der Kurve  $0,847 (\pm 0,099)$ . Der beste Cut-off für die Differenzierung der beiden Kollektive lag für einen Responder bei Quotienten von  $Q_{spect4} \leq 0,25$  (Abbildung 26).



**Abbildung 26** Semiquantitativ Qspect4: ROC-Kurven für Gesamtkollektiv, Gesamtkollektiv ohne Fall 11, Inflammatorische und LABC. Werte zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. Flächen unter der Kurve gesamt  $0,847 (\pm 0,099)$ ; LABC  $0,812 (\pm 0,134)$ ; Inflammatorisch  $1,000 (0,000)$ . \*\*:  $p \leq 0,05$

Cut-off	Sensitivität				pK			Spezifität			nK			
	ge-samt**	ohne 11**	in-flamm**	LABC**	ge-samt	in-flamm	LABC	ge-samt	in-flamm	LABC	ge-samt	ohne 11	in-flamm	LABC
≤ 0,05	40,00	44,44	33,33	42,86	80,00	100,00	75,00	93,75	100,00	90,91	71,43	75,00	71,43	71,42
≤ 0,15	50,55	50,00	33,33	57,14	83,33	100,00	80,00	93,75	100,00	90,91	75,00	78,95	71,43	76,92
≤ 0,25	80,00	88,89	66,67	85,71	88,89	100,00	85,71	93,75	100,00	90,91	88,24	93,75	83,33	90,91
≤ 0,35	80,00	88,89	66,67	85,71	66,66	100,00	60,00	75,00	100,00	63,64	85,71	92,31	83,33	87,50
≤ 0,45	90,00	100,00	100,00	85,71	69,23	100,00	100,00	75,00	100,00	36,64	92,31	100,00	100,00	87,50
≤ 0,55	90,00	100,00	100,00	85,71	69,23	100,00	60,00	75,00	100,00	63,64	92,31	100,00	100,00	87,50
≤ 0,65	90,00	100,00	100,00	85,71	52,94	50,00	54,55	50,00	40,00	54,55	88,89	100,00	100,00	85,71
≤ 0,75	90,00	100,00	100,00	85,71	47,38	50,00	46,15	37,50	40,00	36,36	85,71	100,00	100,00	80,00

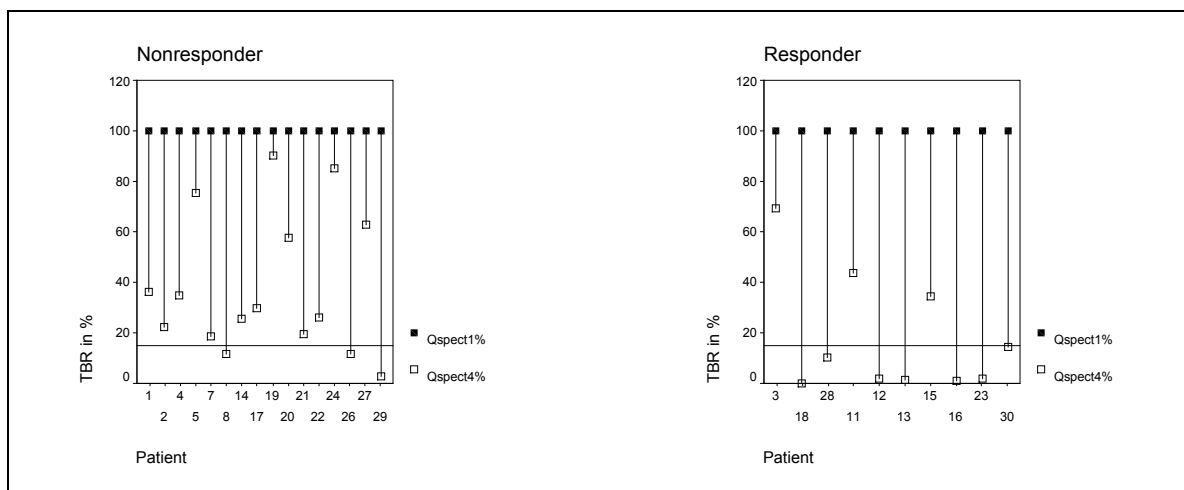
**Tabelle 11 Semiquantitativ Qspect4: Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. Gesamtkollektiv, Gesamtkollektiv ohne Fall 11, Inflammatorische und LABC.**  
 \*\*:  $p \leq 0,05$

Hierbei ergab sich die Berechnung der Sensitivität von 80,00 % (pK 88,89 %) und die der Spezifität von 93,75 % (nK 88,24 %). Schloss man dort den Ausreißer Fall 11 aus, so stieg die Sensitivität auf 88,89 % und die nK auf 93,75 % an.

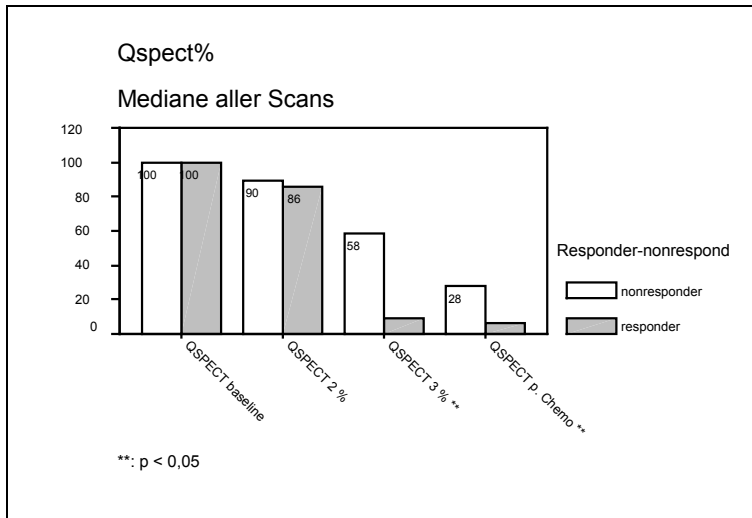
Diese und weitere Berechnungen von Testqualitätsmerkmalen bei unterschiedlichen Grenzwerten zeigt Tabelle 11.

Die dynamische Werteänderung in der SPECT-Untersuchung ausgedrückt in Qspect4% war signifikant mit  $p = 0,023$ .

Die Abbildung 27 zeigt die Einzelfallaufstellung mit den zugehörigen Quotienten Qspect4%.



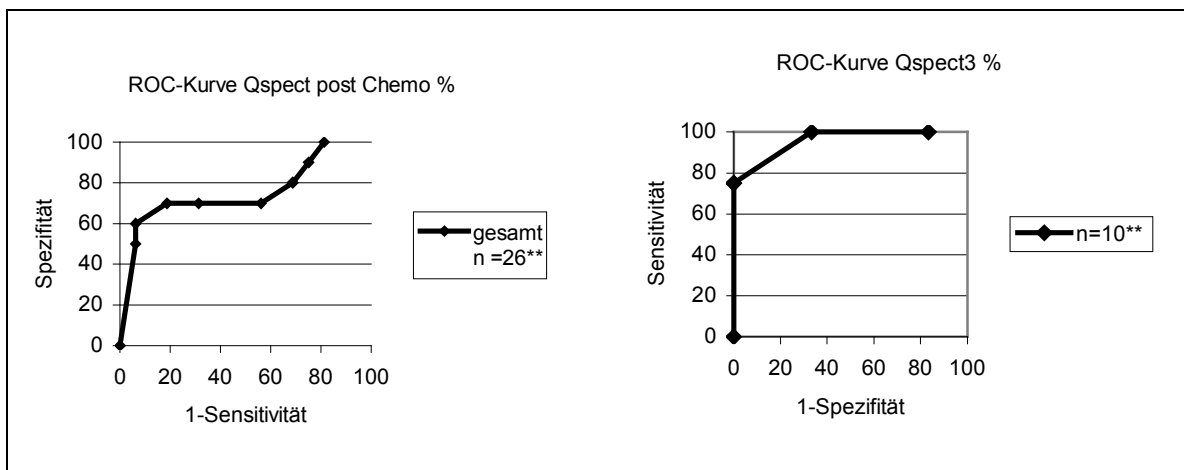
**Abbildung 27 Semiquantitativ Qspect4%, Gesamtkollektiv: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Cut-off:  $\leq 15$  %**



**Abbildung 28** Semiquantitativ Qspect4%; Gesamtkollektiv: Mediane der Speicheränderung in Prozent für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Scan1, 2, 3 und 4. \*\*: p ≤ 0,05

Der Median für einen Responder war im Gesamtkollektiv Qspect4% = 6,01 % (min. 0,00; max. 69,23). Bei den Nonrespondern war er Qspect4% = 27,29 % (min. 2,92; max. 90,36) (Abbildung 28).

Die ROC-Analyse (Abbildung 29) ergab eine Fläche unter der Kurve von 0,769 (± 0,106). Der Cut-off lag für Qspect4% bei ≤ 15 % (Abbildung 27). Die Sensitivität betrug hierbei 70,00 % (pK 70,00 %), die Spezifität 81,25 % (nK 81,25 %). Nach Ausschluss des Ausreißers Fall 3 stieg die Sensitivität auf 77,78 % und die nK auf 86,67 % an (Tabelle 12).



**Abbildung 29** Semiquantitativ Qspect4%: ROC-Kurven für Werte des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. Fläche unter der Kurve 0,769 (± 0,106). \*\*: p ≤ 0,05.

**Abbildung 30** Semiquantitativ Qspect3%: ROC-Kurve für n = 10; Werte zum Zeitpunkt des Scan3; Fläche unter der Kurve 0,958 (± 0,062). \*\*: p ≤ 0,05

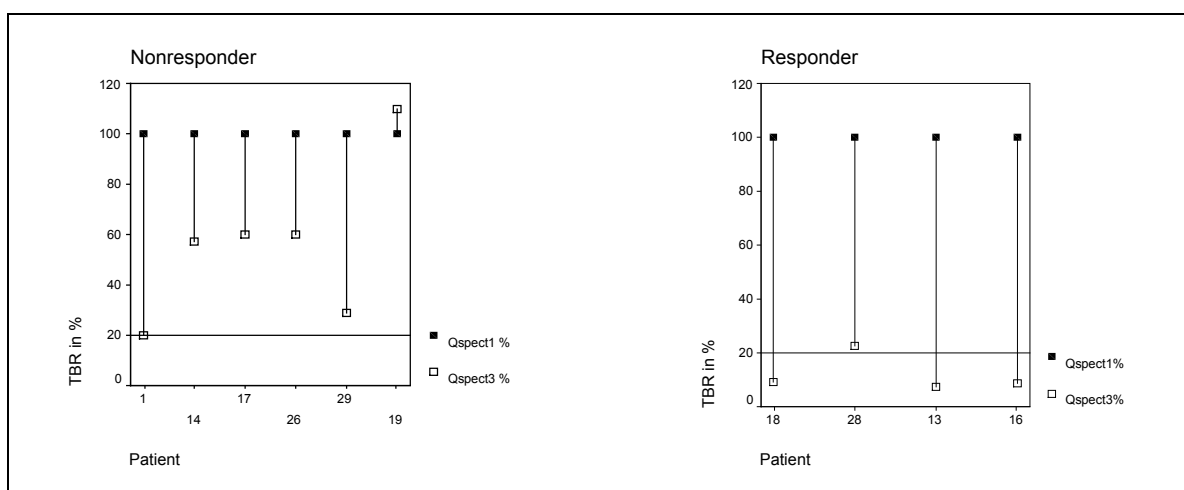
Cut-off	Sensitivität			pK		Spezifität		nK		
	Scan3**	Scan4**	ohne 3**	Scan3	Scan4	Scan3	Scan4	Scan3	Scan4	ohne 3
≤5		50,00	55,55		83,33		93,75		75,00	78,95
≤ 10	75,00	60,00	66,66	100,00	85,71	100,00	93,75	85,71	78,95	83,33
≤15		70,00	77,78		70,00		81,25		81,25	86,67
≤ 20	75,00	70,00	77,77	100,00	58,33	100,00	68,75	85,71	78,57	84,62
≤30		70,00	77,77		43,75		43,75		70,00	77,77
≤40	100,00	80,00	88,88	66,67	42,11	66,67	31,25	100,00	71,43	83,33
≤50		80,00	88,88		42,11		31,25		71,43	83,33
≤60	100,00	90,00	100,00	44,44	42,86	16,67	25,00	100,00	80,00	100,00
≤70		100,00	100,00		43,48		18,75		100,00	100,00

**Tabelle 12** Semiquantitativ Qspect%: Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans, Gesamtkollektiv, Gesamtkollektiv ohne Fall 3, Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt des Scan3. \*\*:  $p \leq 0,05$

Die Ergebnisse, Fallzahl  $n = 10$ , für die Mediane der Untersuchungen im Scan2 und/oder Scan3 sind grafisch aus der Abbildung 28 zu entnehmen. Der Scan2 wies mit  $p = 0,762$  keine Signifikanz auf.

Für den mit  $p = 0,019$  signifikanten Scan3 war der Median bei den Respondern rechnerisch  $Qspect3\% = 8,75\%$ , bei den Nonrespondern  $Qspect3\% = 58,47\%$  (Tabelle 12).

In der ROC-Analyse (Abbildung 30) ergab sich für die Kurve eine Fläche unter ihr von  $0,958 (\pm 0,062)$ . Der Cut-off zur Differenzierung zwischen Respondern und Nonrespondern war bei  $Qspect3\% \leq 20,00\%$  anzusetzen. Aus den falsch-negativen und den falsch-positiven Fällen (vgl. Abbildung 31, in die auch der Grenzwert eingezeichnet worden ist), ließ sich eine Sensitivität von  $75,00\%$  ( $pK$   $100,00\%$ ) und eine Spezifität von  $100,00\%$  ( $nK$   $85,71\%$ ) errechnen.



**Abbildung 31** Semiquantitativ Qspect3%,  $n = 10$ : Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline-Scans und Scan3. Cut-off:  $\leq 20\%$

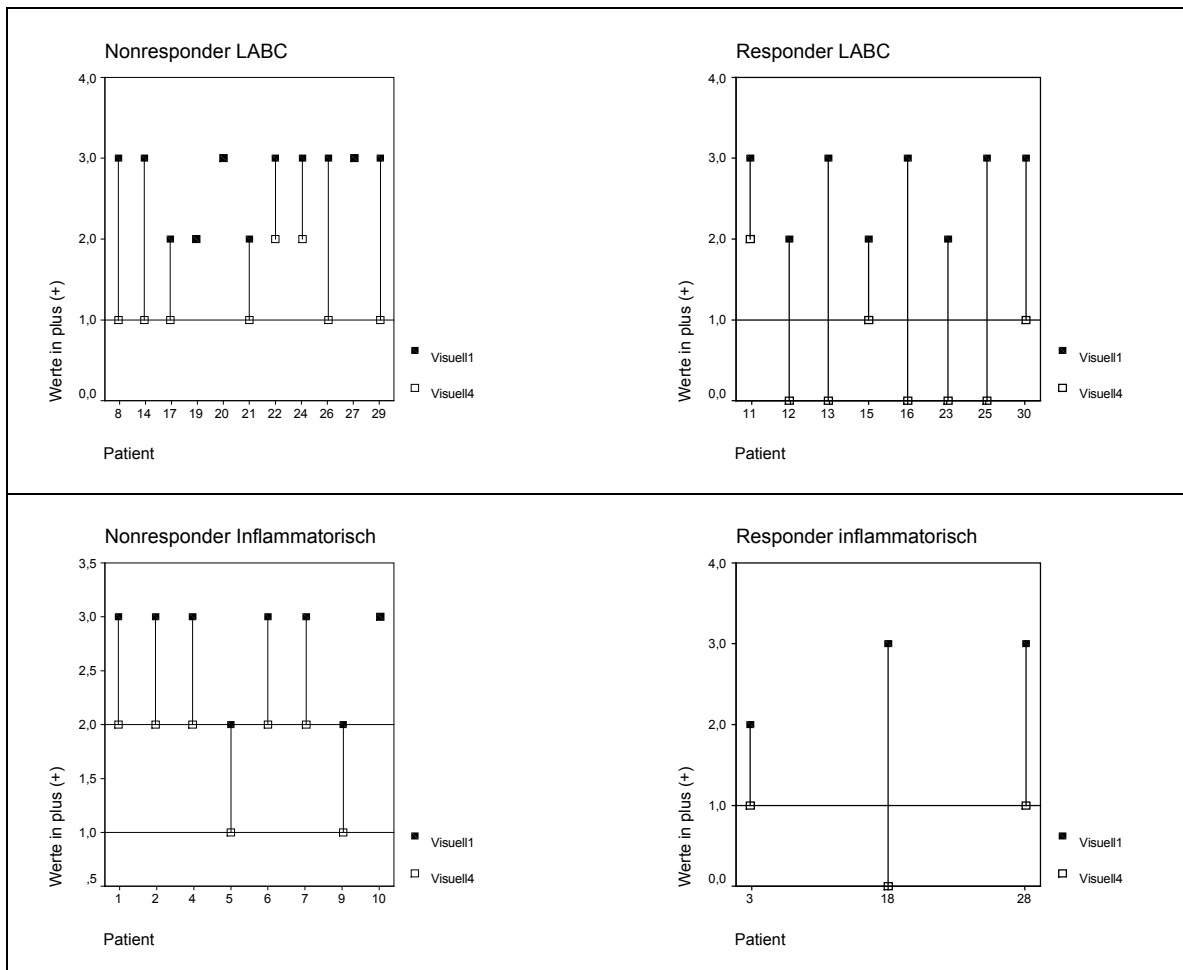
Die weiteren Testwerte für unterschiedliche Cut-offs werden in Tabelle 12 in der Spalte des Scan3 zusammengestellt.

### 4.3.7 MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung Responder vs. Nonresponder: LABC n = 19

Das Gesamtkollektiv der Responder und der Nonresponder wurde noch einmal in histologische Subgruppen unterteilt. Die Ergebnisse für die LABC-Responder und -Nonresponder sind im Folgenden dargestellt. Auf die Auswertung des Scan2 und des Scan3 wurde hier jedoch verzichtet, da die Fallzahlen des Unterkollektivs klein waren.

#### 4.3.7.1 Visuell

Im Postchemo-Scan der visuellen Auswertung waren die Ergebnisse signifikant mit  $p = 0,009$ . Das Kollektiv umfasste eine Fallzahl von  $n = 19$ .

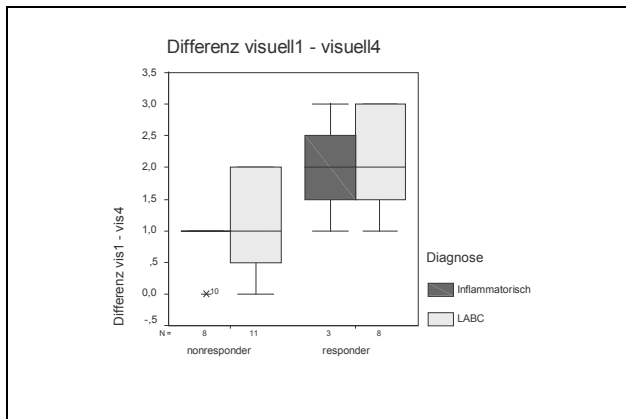


**Abbildung 32** visuell LABC: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Responder Median (0), Nonresponder Median 1plus (+), Cut-off: (0)

visuell Inflammatorisch: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Responder Median 1plus (+), Nonresponder Median 2plus (++), Cut-off:  $\leq$  1plus.

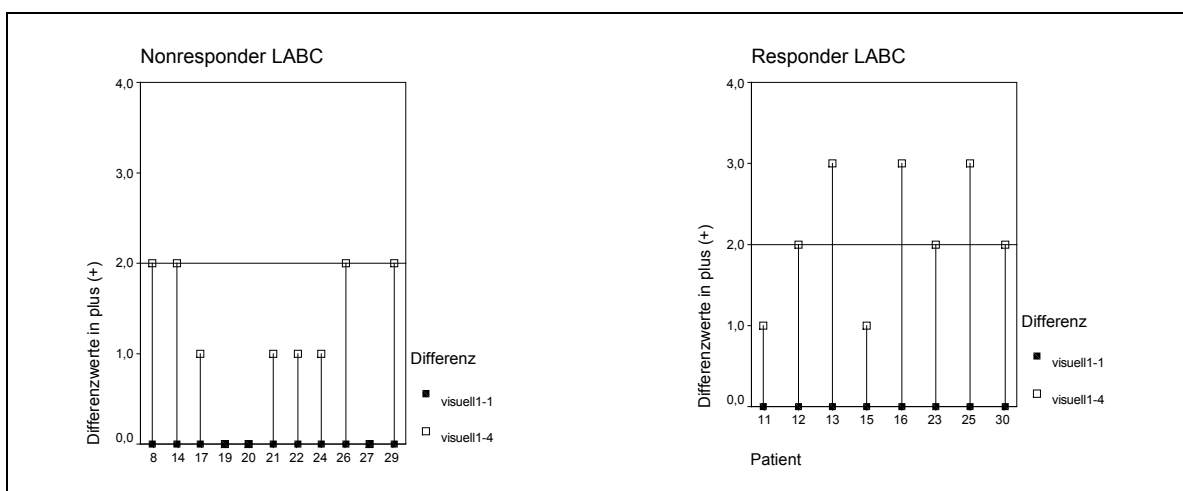
Die Auflistung der LABC-Responder (n = 8) und –Nonresponder (n = 11) in der Einzelfallstatistik (Abbildung 32) stellt auch den Median der Werte für die Responder, der sich als visuell4 = (0) (min. 0; max. 2) errechnete, und für die Nonresponder, der sich auf visuell4 = 1plus (+) belief, dar.

In der ROC-Analyse (Abbildung 12) war die Fläche unter der Kurve 0,847 ( $\pm$  0,097). Der beste Cut-off errechnete sich bei einem Wert von visuell4 = (0). Die Sensitivität ergab hierbei 62,50 % (pK 100,00 %), die Spezifität 100,00 % (nK 78,57%) (Tabelle 7).



**Abbildung 33** Boxplotdarstellung Differenz visuell1-4 LABC und Inflammatorisch: Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. LABC-Responder (signifikant) Median 2plus (++). LABC-Nonresponder Median 1plus (+). Inflammatorische Responder (nicht signifikant) Median 2plus (++) Inflammatorische-Nonresponder Median 1plus (+).

In der Auswertung (Abbildung 33) der visuellen Differenzwerte visuell1-4 war der Median für die Responder (n = 8) bei 2plus (++) (min. 1; max. 3). Für die Nonresponder (n = 11) galt ein Median von 1plus (+) (min. 0; max. 2). Die Signifikanz in diesem Kollektiv war mit  $p = 0,033$  gegeben.



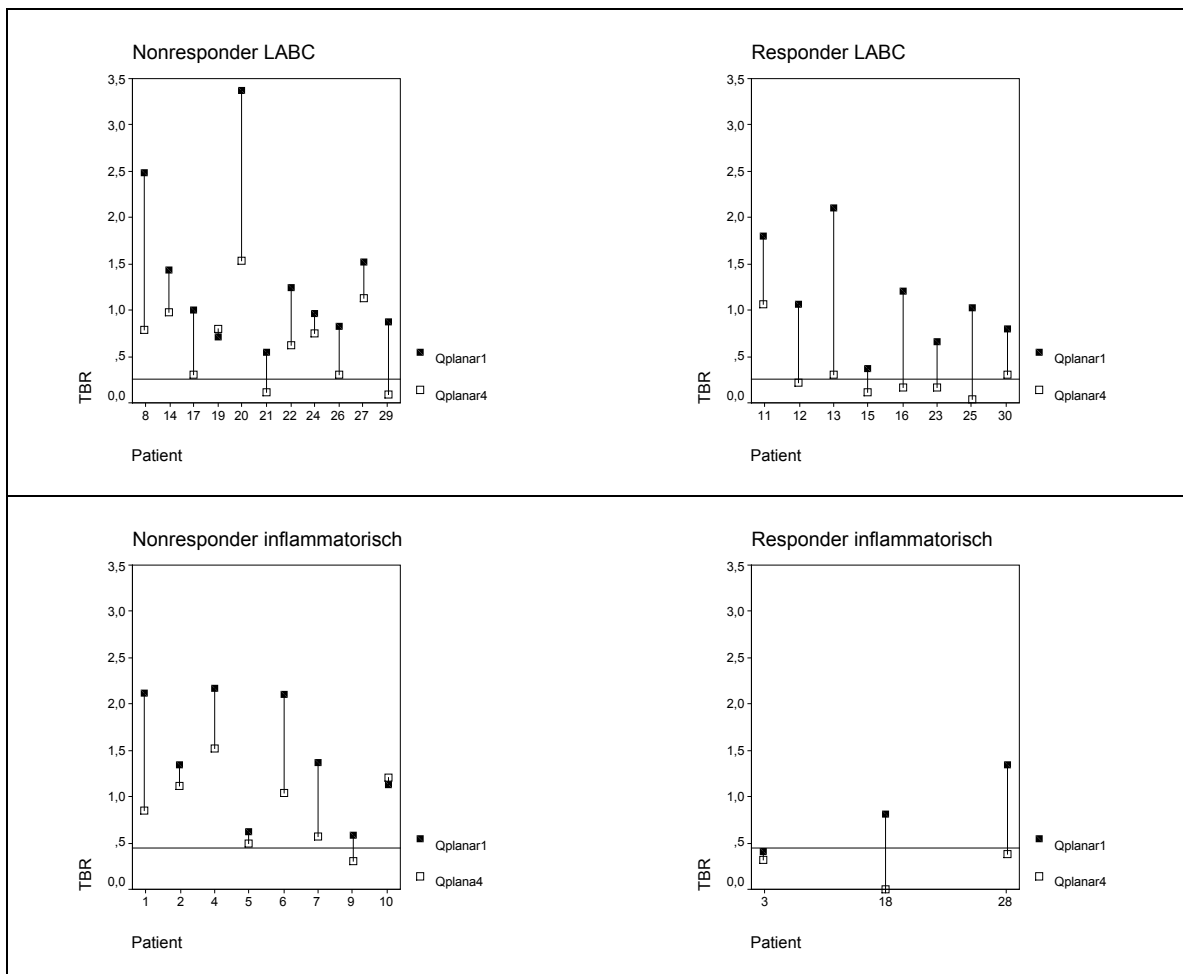
**Abbildung 34** Differenz visuell1-4 LABC: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Cut-off:  $\geq$  2plus (++)

In der ROC-Analyse (Abbildung 15) lässt sich grafisch ein Cut-off für visuell1-4 bei  $\geq 2$ plus (++) erkennen. Die Fläche unter der Kurve war 0,795 ( $\pm 0,104$ ).

Die falsch-negativen Bestimmungen (Sensitivität) waren bei dem genannten Grenzwert 75,00 % (pK 60,00 %), die falsch-positiven Bestimmungen (Spezifität) beliefen sich auf 63,64 % (nK 77,78 %) (s.a. Einzelfalldarstellung Abbildung 34). Diese und weitere Grenzwertberechnungen für das LABC-Unterkollektiv und seine visuellen Differenzwerte wurden in der Tabelle 8 aufgelistet.

#### 4.3.7.2 Semiquantitativ: planar

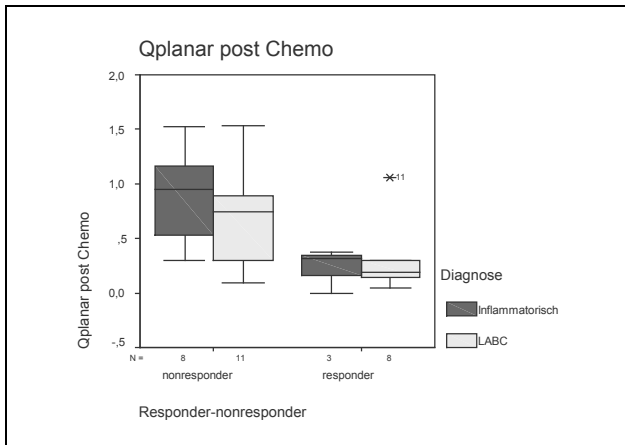
Auch die semiquantitative Auswertung wurde für die LABC- Karzinomfälle angewendet. Die Anzahl der Responder waren  $n = 8$ , die der Nonresponder  $n = 11$ .



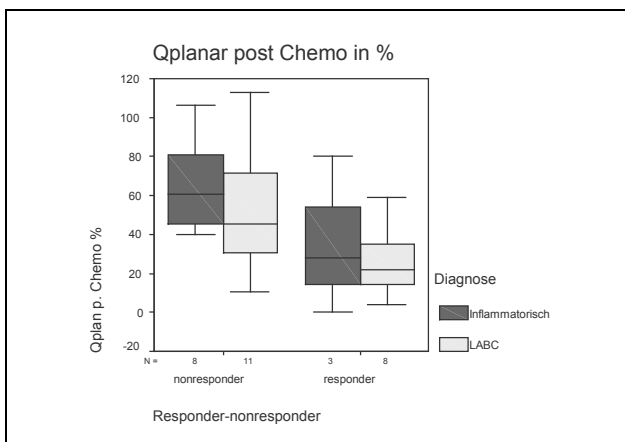
**Abbildung 35 Semiquantitativ planar LABC: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Keine ausreichende Signifikanz der Ergebnisse. Semiquantitativ planar Inflammatorisch: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Cut-off:  $\leq 0,45$**

In diesem Unterkollektiv waren die Ergebnisse des Postchemo-Scans sowohl für die Auswertung nach den Quotienten Qplanar4 mit  $p = 0,091$  als auch für die dynamische Auswertung Qplanar4% mit  $p = 0,062$  nicht signifikant.

Die Abbildung 35 zeigt die Einzelfalldarstellung für die Kollektive in der Auswertung Qplanar. Es wird eine schlecht abgrenzbare Verteilung der Ergebnisse sichtbar. In Abbildung 36 sieht man deutlich die Überlappung der Werte im Boxplot.



**Abbildung 36** Boxplotdarstellung semiquantitativ Qplanar4, LABC und Inflammatorisch: Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. LABC (nicht ausreichend signifikant). Inflammatorische Responder (ausreichend signifikant) Median 0,32. Inflammatorische Nonresponder Median 0,95.



**Abbildung 37** Boxplotdarstellung semiquantitativ Qplanar4%, LABC und Inflammatorisch: Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans nicht ausreichend signifikant.

Die ROC-Analysen wurden jedoch trotzdem durchgeführt. In Abbildung 20 wird auch die Kurve für die LABC zum Zeitpunkt Qplanar4 dargestellt. Die Berechnung der Fläche unter der Kurve ergab einen Wert von 0,739 ( $\pm 0,123$ ).

Bei der Auswertung Qplanar4% (Abbildung 23) ergab die Flächenberechnung 0,794 ( $\pm 0,091$ ). Die einzelnen Testqualitäten bezogen auf unterschiedliche Grenzwerte wurden berechnet und in Tabelle 9 für Qplanar4 und in Tabelle 10 für Qplanar4% aufgelistet.

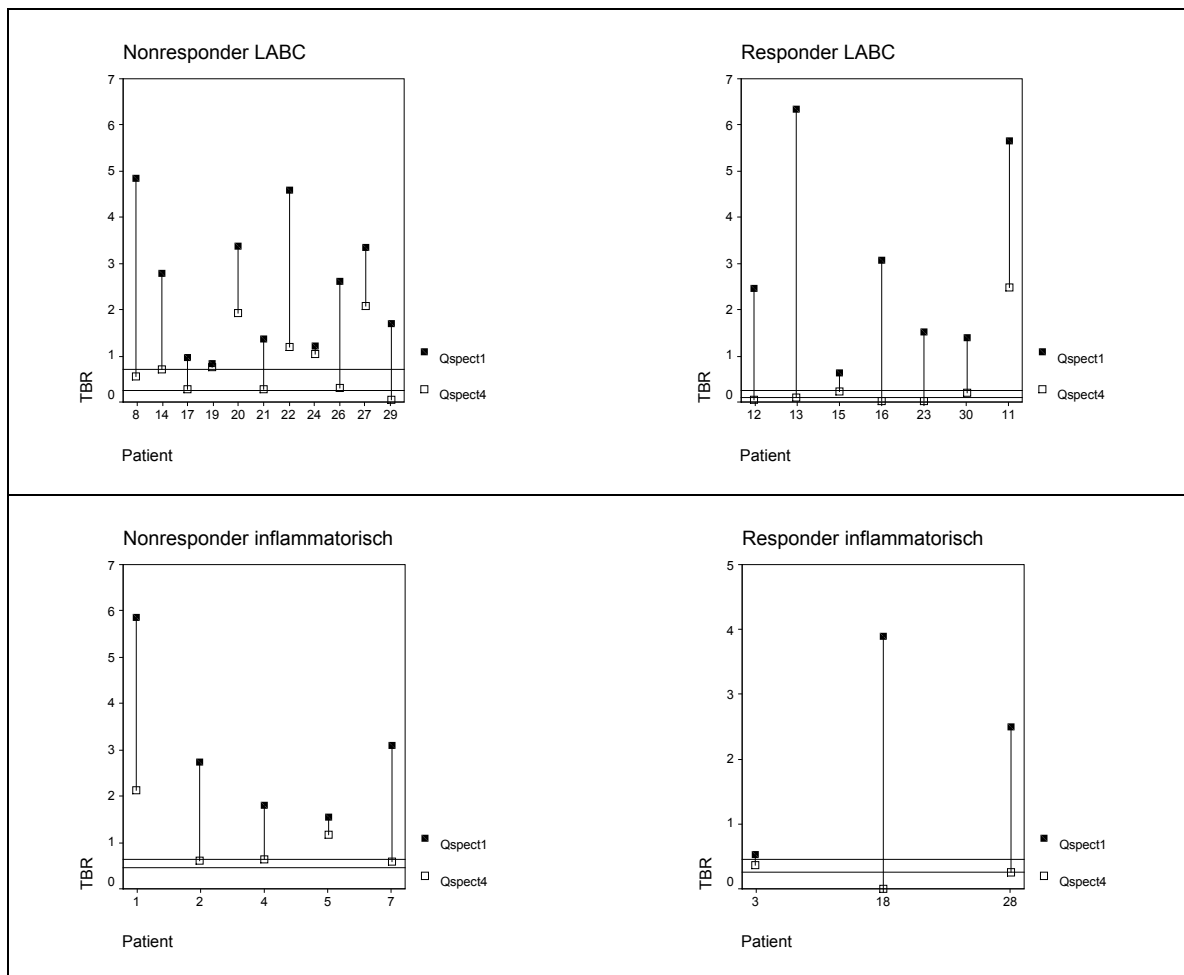
Nach Ausschluss eines Ausreißers (Fall 11) aus dem Kollektiv der Responder, lag eine Signifikanz für beide semiquantitativen Auswertungen vor, und zwar galt für beide



Berechnungsarten dann  $p = 0,027$ . Für die Prozent-Auswertung ergab dann die ROC-Analyse eine Fläche unter der Kurve von  $0,818 (\pm 0,101)$ . Bei einem Qplanar4% von  $\leq 25 \%$  war dann die Sensitivität  $71,40 \%$  und die Spezifität  $81,80 \%$  gewesen (pK  $71,43 \%$ ; nK  $81,82 \%$ ). Bei der Qplanar4-Berechnung sind für einen Cut-off von  $\leq 0,25$  identische Befunde errechnet worden ( $\pm 0,106$ ).

#### 4.3.7.3 Semiquantitativ: SPECT

In der SPECT-Auswertung nach den Kriterien von Qspect4, waren die Werte wieder auf einem ausreichenden Signifikanzniveau ( $p = 0,027$ ) verteilt. Die Datenauswertung erfolgte hier für  $n = 11$  Nonresponder und für  $n = 7$  Responder.



**Abbildung 38** semiquantitativ Qspect4 LABC: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Responder Median  $0,10$ ; Nonresponder Median  $0,71$ . Cut-off:  $\leq 0,15$   
semiquantitativ Qspect4 Inflammatorisch: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Responder Median  $0,25$ . Nonresponder Median  $0,63$ . Cut-off:  $\leq 0,45$

Ein LABC-Responder hatte einen Median von  $Qspect4 = 0,10$  (min.  $0,03$ ; max.  $2,48$ ). Der Ausreißer Fall 11 fiel in dieses Kollektiv. Der Median für einen Nonresponder lag bei einem Quotienten von  $Qspect4 = 0,71$  (min.  $0,05$ ; max.  $2,09$ ) (Abbildung 38).

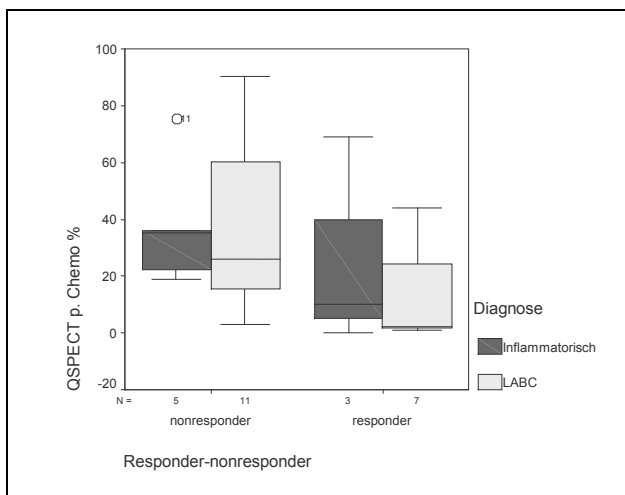
Die Testqualitäten lassen sich aus der Tabelle 11 entnehmen. Bei einem Grenzwert von  $Q_{spect4} \leq 0,15$  für einen Therapieresponder war in diesem Kollektiv die Sensitivität bei 57,14 % (pK 80,00 %) und die Spezifität bei 90,91 % (nK 71,42 %).

Die Werteverteilung für Responder und Nonresponder innerhalb dieser Auswertung zeigt die Abbildung 38.

Für die ROC-Analyse errechnete sich in diesem Kollektiv eine Fläche unter der Kurve von 0,812 ( $\pm 0,134$ ). In Anbetracht des grafischen Verlaufs war als optimaler Cut-off ein Quotient von  $Q_{spect4} \leq 0,25$  anzusehen (Abbildung 26). Die Sensitivität war bei diesem Grenzwert 85,71 %, die Spezifität 90,91 %. Die pK und die nK entsprachen diesen Werten (Tabelle 11).

Die Auswertung der Speicheränderungen in Prozent,  $Q_{spect4\%}$ , war mit  $p = 0,056$  nicht mehr ausreichend signifikant. Die Wahrscheinlichkeitsverteilung wurde dennoch in der Tabelle 12 mit aufgeführt. Der Median für einen Responder war  $Q_{spect4\%} = 2,02$  % (min. 0,98; max. 43,82), der für einen Nonresponder lag bei  $Q_{spect4\%} = 25,87$  % (min. 2,92; max. 90,36).

Diese Werte wurden im grafischen Vergleich in Abbildung 39 dargestellt. Die Überlappungen sind deutlich zu erkennen.



**Abbildung 39** Boxplotdarstellung semiquantitativ  $Q_{spect4\%}$ , LABC und Inflammatorisch: Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans nicht ausreichend signifikant.

Durch versuchsweisen Ausschluss von Fall 11 ergab sich wiederum eine exakte Signifikanz von  $p = 0,020$ . Für einen Cut-off von  $Q_{spect4\%} \leq 10$  % errechnete sich dann eine Sensitivität von 57,14 % und eine Spezifität von 90,91 % bei einer pK von 80,00 % und nK von 76,92 %.

### **4.3.8 MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung Responder vs. Nonresponder: Inflammatorisch n = 11**

Die Subgruppe der Inflammatorischen Karzinome wurde auch für sich genommen untersucht. Die Gesamtfallzahl dieses Unterkollektivs betrug  $n = 11$ , wovon  $n = 3$  Responder sowie  $n = 8$  Nonresponder waren.

#### **4.3.8.1 Visuell**

Im Postchemo-Scan der visuellen Auswertung wurden bei  $n = 3$  Respondern und  $n = 8$  Nonrespondern Ergebnisse berechnet, die eine exakte Signifikanz von  $p = 0,048$  ergaben und somit signifikant ausreichend waren.

In der Einzelfalldarstellung in Abbildung 32 sind auch die Mediane grafisch mit abgebildet worden. Diese waren für die Inflammatorischen Responder 1plus (+) (min. 0; max. 1) und für die Nonresponder 2plus (++) (min. 1; max. 3).

Die Sensitivität bei Grenzwerten von visuell4  $\leq$  1plus (+) für einen Responder war 100,00 % (pK 60,00 %), die Spezifität war 75,00 % (nK 100,00 %) (Tabelle 7).

In der ROC-Analyse (Abbildung 12) war die Fläche unter der Kurve des Inflammatorischen Kollektivs  $0,917 (\pm 0,088)$ . Aus der Grafik lässt sich ein Cut-off von visuell4  $\leq$  1plus (+) ablesen. Die Sensitivität war für diesen Grenzwert 100,00 % (pK 60,00 %), die Spezifität war 75,00 % (nK 100,00 %). Diese und weitere Testwerte für unterschiedliche Grenzwerte werden in Tabelle 7 aufgeführt.

In der Untersuchung der visuellen Differenzwerte visuell1-4 war keine exakte Signifikanz der Ergebnisse nachweisbar ( $p = 0,085$ ). Die Verteilungen der Werte werden im Boxplot der Abbildung 33 dargestellt.

Die Verteilungen der Sensitivitäten und Spezifitäten bei verschiedensten Grenzwerten sind in der Tabelle 8 jedoch trotzdem mit aufgeführt worden.

Eine ROC-Analyse (Abbildung 15) wurde dennoch durchgeführt. Als Fläche unter der Kurve errechnete sich ein Wert von  $0,854 (\pm 0,157)$ .

#### **4.3.8.2 Semiquantitativ: planar**

Es wurden wieder  $n = 8$  Nonresponder und  $n = 3$  Responder innerhalb der semiquantitativen planaren Auswertungen untersucht. Die Unterscheidung im

Inflammatorischen Kollektiv (n = 11) innerhalb der semiquantitativen Auswertung ergab die folgenden Befunde:

Die Methode der Berechnung von TBR-Quotienten Qplanar4 war mit  $p = 0,048$  signifikant. Die Verteilung der Mediane war hier die Folgende (Abbildung 36): Responder Qplanar4 = 0,32 (min. 0,00; max. 0,38), Nonresponder Qplanar4 = 0,95 (min. 0,30; max. 1,52).

Die Verteilung der Sensitivitäten und Spezifitäten wurde in der Tabelle 9 in den Spalten „Inflammatorisch“ aufgelistet.

Eine ROC-Analyse (Abbildung 20) zur Bestimmung des Cut-offs ergab eine Fläche unter der Kurve von 0,917 ( $\pm 0,091$ ). Der beste Cut-off war hier  $Q_{\text{planar4}} \leq 0,45$ . Hier war die Sensitivität 100,00 % (pK 75,00 %) und die Spezifität 87,50 % (nK 100,00 %) (Tabelle 9). Anhand der Einzelfalldarstellung in Abbildung 35 lässt sich die Verteilung der falsch-positiven und falsch-negativen Bewertungen nachvollziehen.

Die Quotientenverteilungen Qplanar4% zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans waren für die Fälle mit Inflammatorischen Karzinomen nicht signifikant ( $p = 0,279$ ).

Die Überlappung der Werte zwischen den Respondern und den Nonrespondern lässt der Boxplot in Abbildung 37 erkennen.

Für die dennoch durchgeführte ROC-Analyse (Abbildung 23) berechnete sich eine Fläche unter der Kurve von 0,750 ( $\pm 0,214$ ).

#### **4.3.8.3 Semiquantitativ: SPECT**

Die SPECT-Untersuchungen fanden bei n = 3 Respondern und bei n = 5 Nonrespondern innerhalb des Unterkollektivs der Inflammatorischen Karzinome statt.

Bei der Analyse der Daten aus Qspect4 lag eine ausreichende Signifikanz vor ( $p = 0,036$ ).

Die Werteverteilung in der Einzelfalldarstellung wird in Abbildung 38 dargestellt, in die auch die Mediane eingetragen wurden. Für einen Responder war er Qspect4= 0,25 (min. 0,00; max. 0,36), für einen Nonresponder war er Qspect4= 0,63 (min. 0,58; max. 2,12).

In der ROC-Analyse errechnete sich in diesem Kollektiv eine Fläche unter der Kurve von 1,0 ( $\pm 0,000$ ). In Anbetracht des Graphen der Abbildung 26 wurde als optimaler Cut-off ein Quotient von  $Q_{\text{spect4}} \leq 0,45$  für einen Responder angesehen.

Die Sensitivität und die Spezifität entsprachen hierbei jeweils 100,00 %. Dasselbe galt für die pK und die nK (s.a. Tabelle 11).

Die Untersuchung der dynamischen Speicheränderung in Prozent war mit  $p = 0,393$  nicht ausreichend signifikant. Die Überschneidung der Werte zeigt die Abbildung 39.

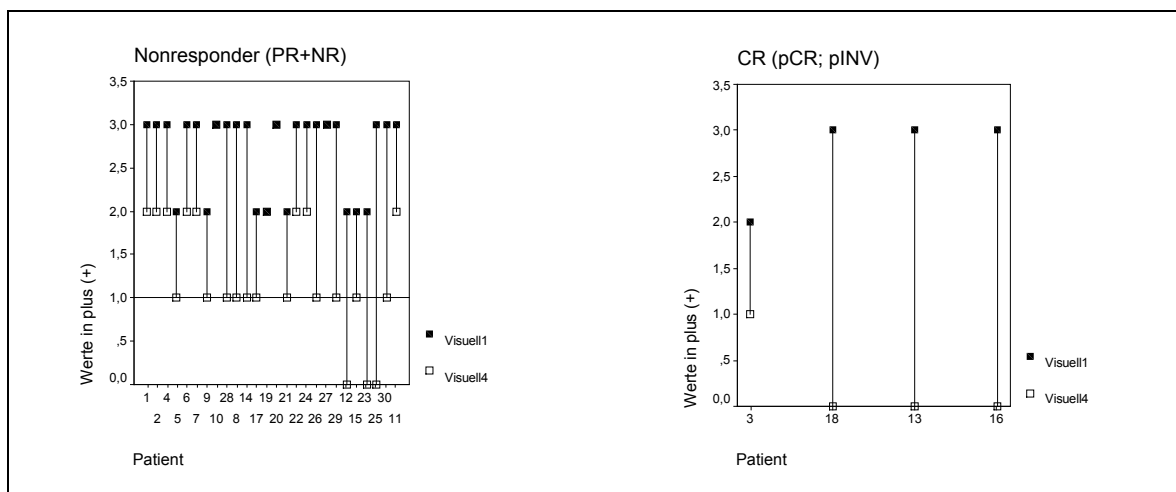
#### 4.3.9 MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung CR vs. NR+PR

In der Auswertung wurde auch noch eine weitere Subgruppe gebildet, die der Responder, zu denen nur Patientinnen mit einer klinisch kompletten Remission (pCR und pINV) zählten. Die NR und die PR wurden als Nonresponder zusammengefasst.

Aufgrund der ohnehin schon kleinen Fallzahl, wurde in dieser Auswertung auf eine Unterteilung in die Untergruppen der fortgeschrittenen invasiven Mammakarzinome mit und ohne inflammatorischer Komponente verzichtet.

##### 4.3.9.1 Visuell

In den Gruppen, die nach den qualitativen, visuellen Kriterien visuell4 ausgewertet wurden, waren die Ergebnisse signifikant ( $p = 0,014$ ). Die Responder waren  $n = 4$  Fälle, die Nonresponder  $n = 26$ .



**Abbildung 40** Gesamtkollektiv visuell, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR):  
Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Responder Median (0); Nonresponder Median 1plus (+); Cut-off: (0)

Die Verteilung der Werte der einzelnen Fälle wird in der Abbildung 40 wiedergegeben.

Der Median lag bei den Nonrespondern bei 1plus (+) (min. 0; max. 3), bei den Respondern bei (0) (min. 0; max. 1).

Bemühte man wiederum die ROC-Analyse, so errechnete sich für diese Gruppe eine Fläche von 0,875 ( $\pm 0,082$ ) unter der Kurve.

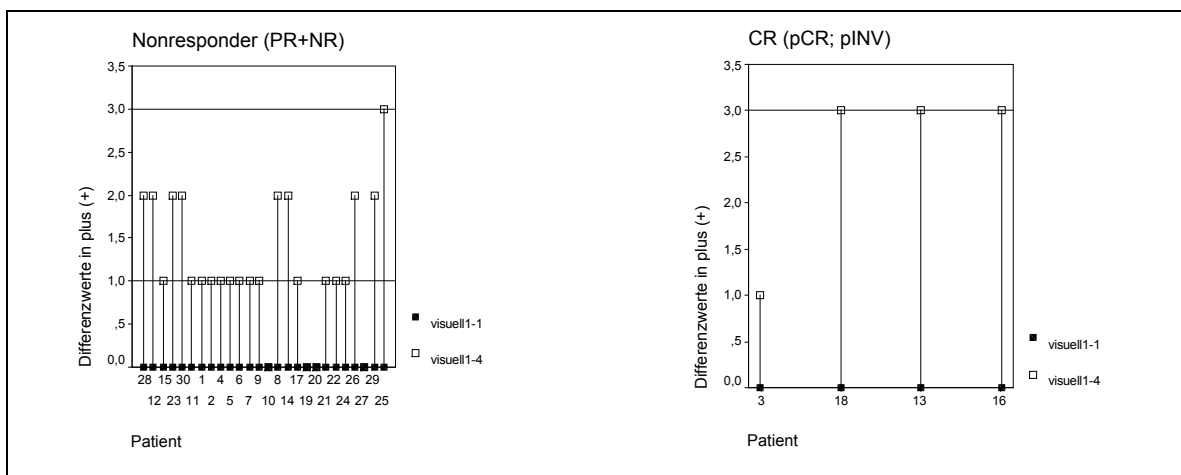
Cut-off	Sensitivität	pK	Spezifität	nK
	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt
0	75,00	50,00	88,46	95,83
$\leq 1$	100,00	22,22	46,15	100,00
$\leq 2$	100,00	14,81	11,54	100,00
$\leq 3$	100,00	13,33	0,00	0,00

**Tabelle 13** Gesamtkollektiv visuell, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans.

Tabelle 13 stellt die einzelnen Testqualitätsmerkmale für unterschiedliche Cut-offs dar. Die hierbei falsch-positiven und falsch-negativen Bestimmungen sind aus der Abbildung 40 zu entnehmen. Aus ihnen berechnete sich bei einem Wert von visuell4 = (0) für eine CR eine Sensitivität von 75,00 % (pK 50,00 %) und eine Spezifität von 88,46 % (nK 95,83 %) (Tabelle 13).

In der Auswertung nach visuell1-4 betrug die Signifikanz  $p = 0,031$  und war somit wiederum auf einem ausreichenden Niveau.

Die Werteverteilung wird in Abbildung 41 grafisch dargestellt. Ein Responder hatte einen Median von visuell1-4 = 3plus (+++) (min. 1; max. 3), der der Nonresponder lag bei visuell1-4 = 1plus (+) (min. 0; max. 3).



**Abbildung 41** Gesamtkollektiv Differenz visuell1-4, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Responder Median 3plus (+++); Nonresponder Median 1plus (+); Cut-off: 3plus (+++)

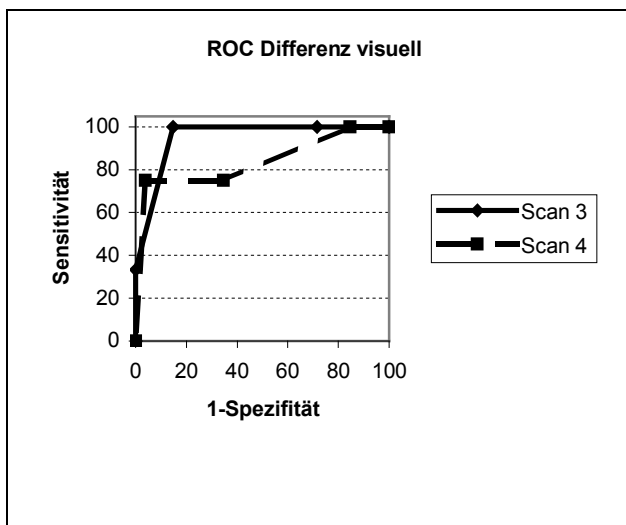
In Anbetracht eines Cut-offs von visuell1-4 = 3plus (+++) ergaben sich bei der Berechnung der Testgütekriterien die in der Tabelle 14 dargestellten Wahrscheinlichkeitsverteilungen.

Cut-off	Sensitivität		pK		Spezifität		nK	
	Scan3	Scan4	Scan3	Scan4	Scan3	Scan4	Scan3	Scan4
≥ 0	100,00	100,00	30,00	13,33	0,00	0,00	0,00	0,00
≥ 1	100,00	100,00	37,50	15,38	28,57	15,38	100,00	100,00
≥ 2	100,00	75,00	75,00	25,00	85,71	65,38	100,00	94,44
3	33,33	75,00	100,00	75,00	100,00	96,15	77,78	96,15

**Tabelle 14** Gesamtkollektiv Differenz visuell1-4, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Scan3 und des Postchemo-Scans.

Die Sensitivität für die Aussage „visuell1-4 = 3plus entspricht Responder“ betrug 75,00 % (pK 75,00 %). Die Spezifität war 96,15 % (nK 96,15 %).

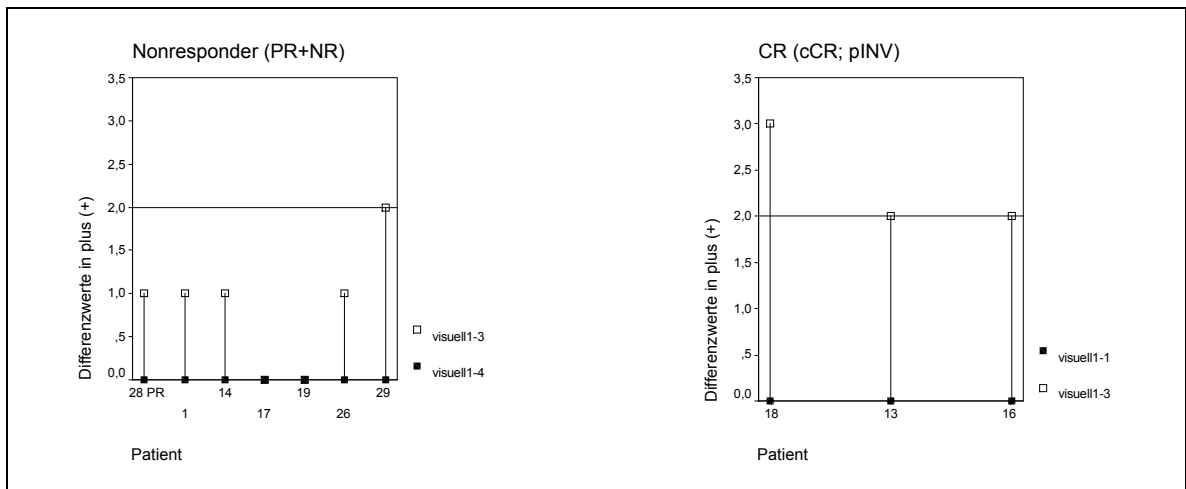
In einer ROC-Analyse errechnete sich eine Fläche von 0,837 ( $\pm 0,135$ ) unter der Kurve. Der optimale Cut-off zum Zeitpunkt des Scan4 ist in Abbildung 42 grafisch nachzuvollziehen.



**Abbildung 42** Differenz visuell1-4, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR); ROC-Kurven für das Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt Scan3 und Scan4. Flächen unter den Kurven: Scan4 0,837 ( $\pm 0,135$ ); Scan3 0,952 ( $\pm 0,068$ ).

Im Scan3 bestand eine Signifikanz ( $p = 0,033$ ). Hier wurden  $n = 3$  Responder und  $n = 7$  Nonresponder eingeschlossen. Scan2 war noch nicht ausreichend signifikant.

Die unterschiedlichen Verteilungen der Mediane und die Einzelfallverteilung in den beiden Gruppen zeigt Abbildung 43. Der Median in der Untersuchung visuell1-3 war bei den Nonrespondern 1plus (+) (min. 0; max. 2) und 2plus (++) bei den Respondern (min. 2; max. 3).

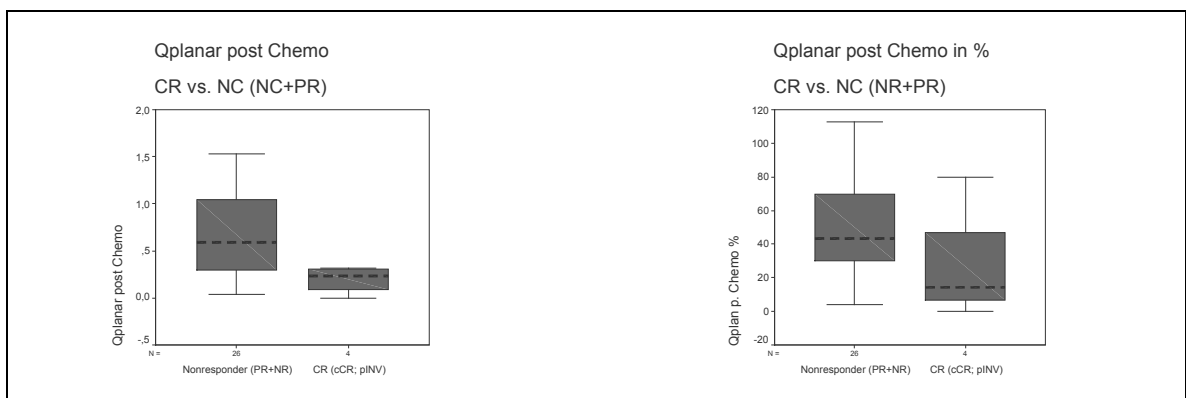


**Abbildung 43** Gesamtkollektiv Differenz visuell1-3, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline-Scan und des Scan3. Responder Median 2plus (++); Nonresponder Median 1plus (+); Cut-off:  $\geq 2$ plus (++).

Die Sensitivität für einen positiven Test bei „Responder, wenn Differenz  $\geq 2$ plus (++)“ war 100,00 % (pK 75,00 %) mit einer Spezifität von 85,71 % (nK 100,00 %) (Tabelle 14). Dieser Cut-off wurde auch in der ROC-Analyse bestätigt (Abbildung 42). Die Fläche unter der Kurve betrug 0,952 ( $\pm 0,068$ ).

#### 4.3.9.2 Semiquantitativ: planar

Die semiquantitative Auswertung der planaren Szintigraphiebilder nach den Kriterien Qplanar4 ist mit  $p = 0,082$  nicht mehr ausreichend signifikant gewesen. Es fielen  $n = 4$  Responder und  $n = 26$  Nonresponder auf. Der Boxplot in Abbildung 44 offenbart die Überlappungen der Quotientenwerte zwischen den beiden Gruppen.



**Abbildung 44** Boxplotdarstellungen Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR), Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans für Qplanar4 und Qplanar4%. Keine ausreichende Signifikanz.

Ebenso nicht signifikant waren die prozentualen Berechnungen der Speicherverluste Qplanar4% in dieser Einteilung bezüglich des Responseverhaltens ( $p = 0,139$ ) (Abbildung 44).



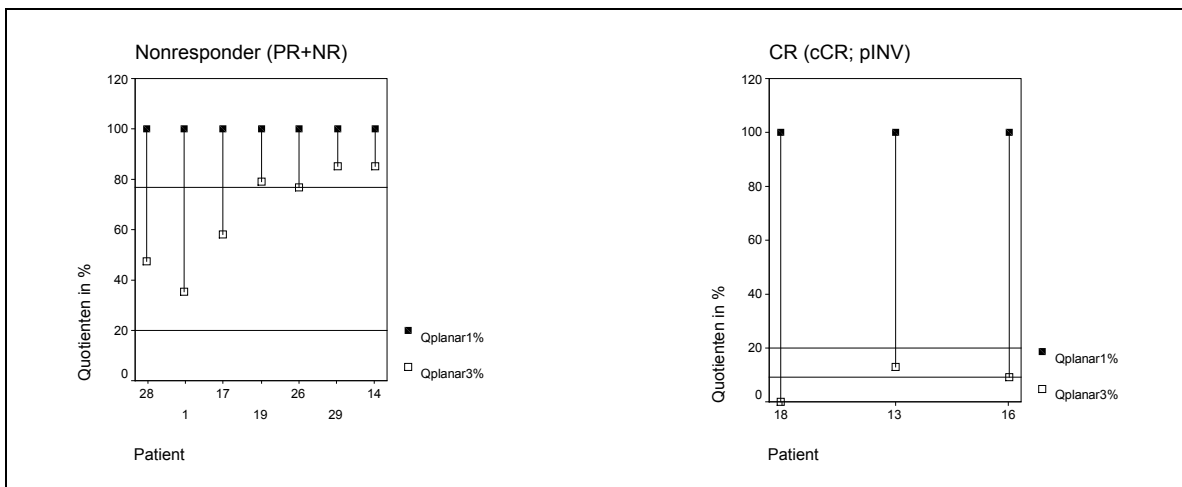
Die ROC-Analysen ergaben folgende Berechnungen der Flächen unter der Kurve. Für Qplanar4 war sie 0,779 ( $\pm 0,097$ ) und für Qplanar4% (Abbildung 46) betrug sie 0,740 ( $\pm 0,127$ ).

Bei einem Cut-off von  $Qplanar4 \leq 0,35$  war die Sensitivität 100,00 % bei einer Spezifität von 61,38 %.

Bei den Qplanar4% war der Cut-off bei  $\leq 25$  %. Die Sensitivität war bei 75,00 %, die Spezifität bei 84,62 % (Tabelle 15)

Im Scan3 jedoch waren die Werte zur Differenzierung signifikant ( $p = 0,017$ ), und zwar sowohl für die Berechnungen nach Qplanar3 als auch für die nach Qplanar3%.

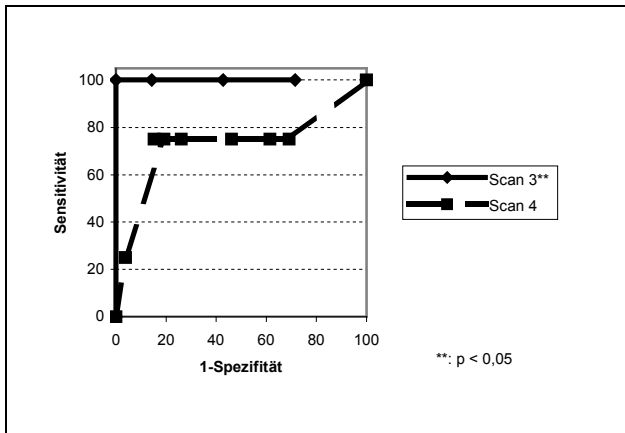
Im Scan2 war noch kein signifikanter Unterschied zwischen den Respondern und den Nonrespondern anhand dieser Quotientenberechnungen nachzuweisen.



**Abbildung 45 Semiquantitativ Qplanar3%, Gesamtkollektiv: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline-Scans und Scan3. Nonresponder Median 76,83 %; Responder Median 9,09 %. Cut-off:  $\leq 20$  %**

Die Abbildung 45 zeigt neben der Einzelfalldarstellung der Qplanar3%-Quotienten auch die unterschiedlichen Mediane. Für einen Responder war er  $Qplanar3 = 9,09$  % (min. 0,00; max. 12,86) und für einen Nonresponder  $Qplanar3 = 76,83$  % (min. 35,38; max. 85,31).

Die ROC-Analyse für Qplanar3% wird in Abbildung 46 dargestellt. Die Fläche unter der Kurve des Scan3 betrug 1,000 ( $\pm 0,000$ ). Der optimale Cut-off lag bei  $Qplanar3\% \leq 20$  %, mit einer Sensitivität von 100,00 % ( $pK100,00$ ) und einer Spezifität von 100,00 % ( $nK 95,45$  %) (Tabelle 15).



**Abbildung 46** Semiquantitativ Qplanar4, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): ROC-Kurven für das Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt des Scan3 und Scan4. Flächen unter den Kurven: Scan4 0,740 ( $\pm 0,127$ ); Scan3 1,000 ( $\pm 0,000$ ).

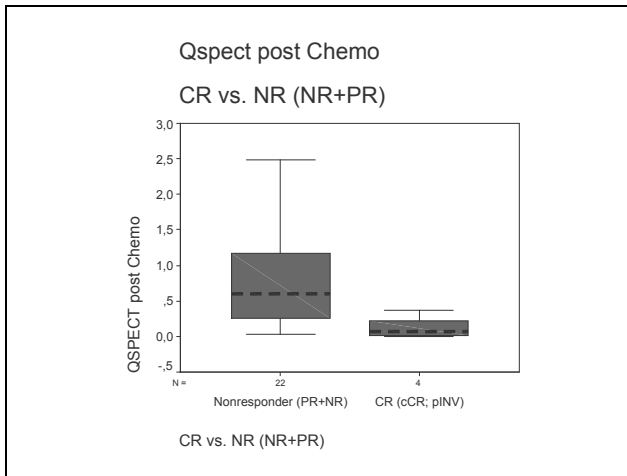
Cut-off	Sensitivität		pK		Spezifität		nK	
	Scan3	Scan4	Scan3	Scan4	Scan3	Scan4	Scan3	Scan4
$\leq 10$		25,00		50,00		96,15	89,29	
$\leq 20$	100,00	75,00	100,00	37,50	100,00	80,77	95,45	100,00
$\leq 25$		75,00		42,86		84,62	95,65	
$\leq 30$		75,00		30,00		73,77	95,00	
$\leq 40$	100,00	75,00	75,00	20,00	85,71	53,85	93,33	100,00
$\leq 50$		75,00		15,78		38,46	90,91	
$\leq 60$	100,00	75,00	50,00	14,29	57,14	30,77	88,88	100,00
$\leq 70$		75,00		13,04		23,08	85,71	
$\leq 80$	100,00		37,50		28,57			100,00

**Tabelle 15** Gesamtkollektiv Semiquantitativ Qplanar%, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Scan3 und des Postchemo-Scans.

#### 4.3.9.3 Semiquantitativ: SPECT

In der Auswertung Qspect4 bestand eine Signifikanz der Ergebnisse mit  $p = 0,021$ . Es wurden  $n = 22$  Nonresponder und  $n = 4$  Responder untersucht.

Die Quotientenverteilung der einzelnen Gruppen zeigt der Boxplot in Abbildung 47.



**Abbildung 47** Boxplotdarstellung Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR), Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans für Qspect4: Responder Median 0,07; Nonresponder Median 0,60

Cut-off	Sensitivität	pK	Spezifität	nK
≤ 0,05	50,00	40,00	86,36	90,48
≤ 0,15	75,00	50,00	86,36	95,00
≤ 0,25	75,00	33,33	72,73	94,12
≤ 0,35	75,00	25,00	59,10	92,86
≤ 0,45	100,00	30,77	59,10	100,00
≤ 0,55	100,00	30,77	59,10	100,00
≤ 0,65	100,00	76,47	40,91	100,00
≤ 0,75	100,00	21,05	31,82	100,00

**Tabelle 16** Gesamtkollektiv Semiquantitativ Qspect, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans.

Für einen Responder lag der Median bei Qspect4= 0,07 (min 0,00; max. 0,36) und für einen Nonresponder bei Qspect4= 0,60 (min. 0,03; max. 2,48).

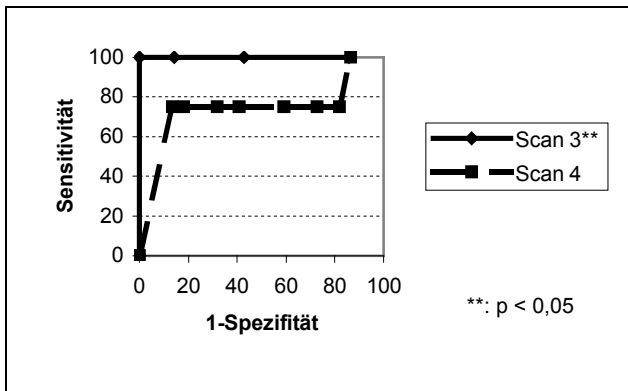
Die richtig-positiv erkannten Fälle (Sensitivität) bei einem Cut-off von Qspect4 ≤ 0,15 lagen bei 75,00 % (pK 50,00 %), die richtig-negativen Fälle (Spezifität) beliefen sich auf 86,36 % (nK 95,00%) (Tabelle16).

Unterstützt wird diese Aussage noch durch die ROC-Analyse. Die Fläche unter der Kurve war 0,858 (± 0,095).

In der Betrachtung der Auswertung Qspect4% war die exakte Signifikanz der Ergebnisse mit p = 0,081 nicht mehr ausreichend.

Die Mediane waren für die Responder Qspect4%= 1,28 % (min. 0,00; max. 69,23) und für die Nonresponder Qspect4%= 25,62 % (min. 1,96; max. 90,36).

In Abbildung 48 ist die ROC- Kurve dennoch mit dargestellt worden. Die Fläche unter der Kurve betrug 0,784 ( $\pm 0,189$ ).



**Abbildung 48** Semiquantitativ Qspect%, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): ROC-Kurven für das Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt Scan3 und Scan4. Flächen unter den Kurven: Scan4 0,784 ( $\pm 0,189$ ); Scan3 1,000 ( $\pm 0,000$ ).

Die Testparameter waren für einen Cut-off von  $Q_{spect4\%} \leq 10\%$  folgende:

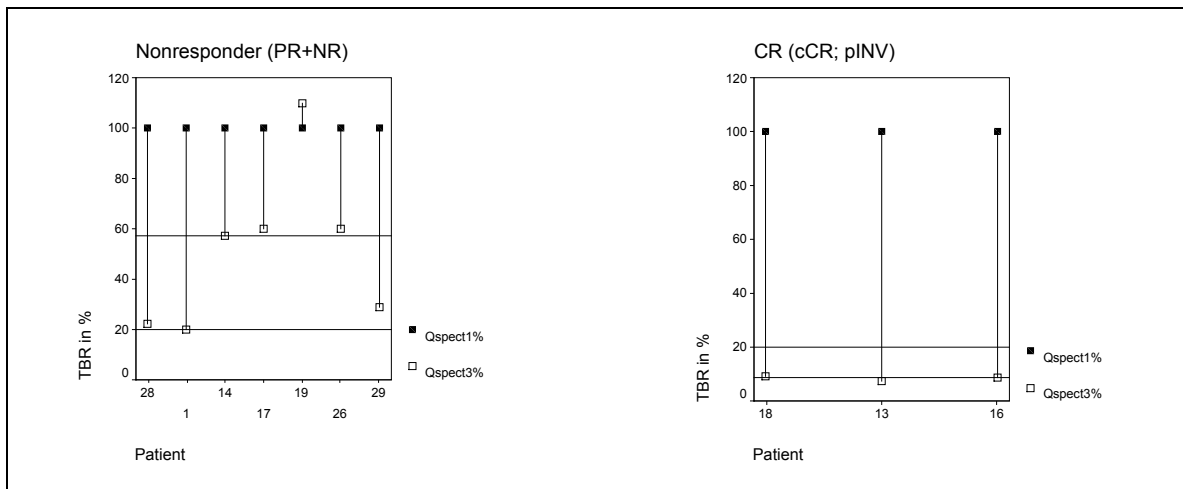
75,00 % Sensitivität für einen Responder (pK 42,86 %) und 81,82 % Spezifität (nK 94,74 %) für einen Nonresponder (Tabelle 17).

Cut-off	Sensitivität		pK		Spezifität		nK	
	Scan3	Scan4	Scan3	Scan4	Scan3	Scan4	Scan3	Scan4
$\leq 5$		75,00		50,00		86,36		95,00
$\leq 10$	100,00	75,00	100,00	42,86	100,00	81,82	100,00	94,74
$\leq 15$		75,00		30,00		68,18		93,75
$\leq 20$	100,00	75,00	100,00	25,00	100,00	59,09	100,00	92,86
$\leq 30$		75,00		18,75		40,91		90,00
$\leq 40$	100,00	75,00	50,00	15,79	57,14	27,27	100,00	85,71
$\leq 60$	100,00	75,00	33,33	14,29	14,28	18,18	100,00	80,00
$\leq 70$		100,00		17,39		13,64		100,00

**Tabelle 17** Gesamtkollektiv Semiquantitativ Qspect%, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans und Scan3.

In der Untersuchung des Scan3 sind sowohl der  $Q_{spect3}$  als auch der  $Q_{spect3\%}$  signifikant gewesen ( $p = 0,017$ ).

Für den Scan2 bestand erneut keine ausreichende Signifikanz.



**Abbildung 49** Gesamtkollektiv semiquantitativ Qspect3%, Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline-Scans und Scan3: Nonresponder Median 57,14 %; Responder Median 8,50 %; Cut-off:  $\leq 20$  %

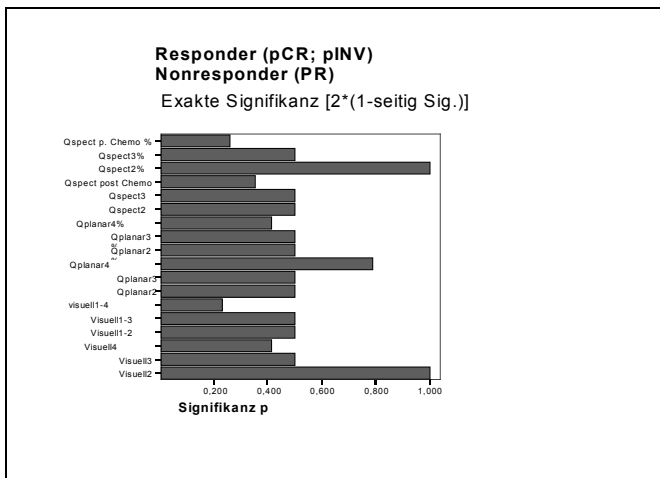
Ausgewertet wurden  $n = 7$  Nonresponder und  $n = 3$  Responder. Abbildung 49 zeigt die Verteilung der Einzelfallwerte und die Mediane. Für einen Responder errechnete sich ein Median von  $Q_{spect3\%} = 8,50$  % (min. 7,58; max. 9,00). Für einen Nonresponder war er  $Q_{spect3\%} = 57,14$  % (min. 20,14; max. 109,64).

Richtig-positive Ergebnisse erhielt man mit einer Wahrscheinlichkeit von 100,00 % (Sensitivität), wenn ein Cut-Off von  $Q_{spect3\%} \leq 20$  % gewählt wurde (pK 100,00 %). Die Sensitivität betrug dann ebenfalls 100,00 % (nK 100,00 %) (Tabelle 17).

In der ROC-Analyse ist die Fläche unter der Kurve für  $Q_{spect3\%}$  1,000 ( $\pm 0,000$ ). Der optimale Cut-off lässt sich aus Abbildung 48 ablesen.

#### 4.3.10 MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung CR vs. PR

Es wurde untersucht, ob sich mit den Unterschieden im Speicherverhalten eine Aussage über die Unterscheidung zwischen einer CR oder einer PR treffen ließ. Hierzu wurden zu den Respondern die pCR und pINV, und zu den Nonrespondern nur die PR gezählt.



**Abbildung 50** Responder (pCR und pINV) vs. Nonresponder (PR): exakte Signifikanzen aller Scans.  $p \leq 0,05$

Die Ergebnisse zeigten, dass es mit keiner der Untersuchungen zu keinem Untersuchungszeitpunkt möglich war, einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Speicherverhaltens und dem Merkmal pCR, pINV oder PR herzustellen. Einen Überblick über die exakten Signifikanzen gibt Abbildung 50.

## **5 Diskussion**

Im folgenden Diskussionsteil werden die Ergebnisse noch einmal kritisch betrachtet und aufgetretene Fehler diskutiert. Insbesondere erfolgt der Vergleich mit den Ergebnissen anderer Forschungsgruppen und deren kritische Betrachtung.

### **5.1 Diskussion der Methoden**

Zunächst werden die Methoden dieser Arbeit diskutiert. Vorausschickend muss gesagt werden, dass die Datenerhebung retrospektiv erfolgte und somit kein einheitliches „Studiendesign“ bestand, nach denen die Patientinnen untersucht worden wären. Dies war nur bei den 19 Patientinnen der Fall, die nach dem „Münchener AGO-Protokoll“ therapiert und untersucht wurden bzw. bei den beiden Fällen, die innerhalb der Gepar-Duo-Studie behandelt worden sind.

#### **5.1.1 Tumorgröße**

Die präoperative Tumorgrößenbestimmung erfolgte nicht nur durch die rein klinischen Untersuchungsmethoden wie Tastbefund, Mammographie oder Ultraschall Diagnostik, sondern teils in Ermangelung von Datenmaterial auch aus der MRT. Ein Problem war, dass es immer wieder vorkam, dass nur ein Durchmesser (in cm) angegeben worden war. Dies beinhaltet ein Fehlerpotential, weshalb in anderen Studien zumeist das Produkt aus den beiden größten gemessenen Durchmessern des Tumors als Ausgangstumorgröße verwendet wurde (16;21;35;36). Bei der Größenbestimmung nach dem Tastbefund konnte natürlich nur eine grobe Abschätzung der realen Tumorgröße erfolgen. Bei Fall Nummer 10 wurde wegen der diffusen Multifokalität eines fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit inflammatorischer Komponente klinisch keine exakte prätherapeutische Tumorgröße bestimmt. Dieser Fall wurde aber trotzdem in die Auswertung mit eingeschlossen, da die postoperative Tumorgröße bei 5 cm lag und aus diesem Grunde nicht von einer Therapieresponse ausgegangen werden konnte.

Die postoperative Tumorgrößenbestimmung erfolgte fast ausschließlich durch den Pathologen am postoperativen Präparat sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch. Hier musste also wirklich von den exakten noch vitalen Tumorzellausbreitungen ausgegangen werden, da diese auch auf zellulärer Ebene direkt gemessen worden sind. In Einzelfällen erfolgte keinerlei Größenangabe durch den Pathologen. Hier wurde dann ersatzweise eine klinische Bestimmung verwendet. Auf die Hinzunahme der klinisch erhobenen Messwerte nach Abschluss der Chemotherapie wurde aber sonst möglichst

verzichtet, da diese Methoden nachweislich einen Nachteil in der Responsekontrolle hatten (11;16;48).

### **5.1.2 Histologie**

Auch bei der Histologie ist keine einheitliche Untersuchung der Gewebeproben durch ein bestimmtes Institut erfolgt. Es wurde jedoch davon ausgegangen, dass es keine Unterschiede in der Qualifikation und damit auch nicht in den Ergebnissen der einzelnen Institute und die niedergelassenen Praxen gab und deshalb alle Resultate miteinander verglichen werden konnten.

Eine Standardisierung der Untersuchungen war wiederum nur innerhalb der beiden Studien „Gepar-Duo“ und „Münchener AGO-Protokoll“ möglich. Auswirkungen auf die Auswertung hatte dies wiederum bei der Tumorgrößenbestimmung (s.o.), die nicht immer einheitlich makroskopisch und mikroskopisch erfolgte.

### **5.1.3 Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie**

In dieser Arbeit wurde keine gesonderte Auswertung nach der klinischen Response vorgenommen, da die Relevanz bezüglich des Gesamtüberlebens bei einem histologischem Ansprechen größer war (s.a. Einleitung) (17).

Die Bestimmung der histopathologischen Response beziehungsweise Nonresponse erfolgte nach den internationalen Standarddefinitionen (16). Obwohl auch schon eine komplette makroskopische pathologische Response eine gewisse prognostische Vorhersage über das spätere krankheitsfreie Überleben zuließ (16;34), erlaubte nur ein auch fehlender mikroskopischer Nachweis von Tumorzellen (pCR) eine sinnvolle prognostische Vorhersage über das RFS und das Gesamtüberleben (21).

Aus diesen Gründen wurde in dieser Arbeit eine Responseeinteilung aus dem Vergleich der Ausgangstumorgröße und der histopathologischen Resttumorlast nach Abschluss der Chemotherapie getroffen (s.o.).

Hierbei ist als Fehlerquelle die unterschiedliche Genauigkeit zwischen der doch recht vage klinisch bestimmten Ausgangsgröße und der durch den Pathologen genauestens anhand von Zellmaterial festgelegten Resttumorgröße zu sehen. So hing teilweise die Responseeinteilung nach der festgelegten Definition (die PR begann bei einer Tumorreduktion von  $\geq 50\%$ ) nur von wenigen Millimetern zwischen Responder und Nonresponder ab, was aufgrund der bekannten Fehlerbreite in der Bestimmung des Ausgangsbefundes (s.o.) als äußerst fragwürdig gelten sollte.



#### **5.1.4 <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi Komplex (MIBI)**

Da die Mammaszintigraphie mittels MIBI eine geeignete Verbindung ist, um ein Mammakarzinom darzustellen, wurde bereits in der Einführung und im Methodenteil besprochen. Auch andere Verbindungen und Stoffklassen wurden in weiteren Studien verwendet.

So kam beispielsweise Thallium-201 auch mit einer guten Sensitivität (81 % bis 96 %) und Spezifität (91 % bis 96 %) zum Einsatz, was die Arbeiten von Waxmann et al. , Lee et al und Cimitan et al. (10) belegten (33;70).

Die gute Verfügbarkeit von <sup>99m</sup>-Technetium Verbindungen wie Tetrofosmin, MDP und MIBI haben diese Verbindungen führend in der szintigraphischen Detektion von Mammamalignomen gemacht. Salvatore und Del Vecchio verglichen in einer ihrer Arbeiten einige mit diesen Agentien von 1994 bis 1996 durchgeführten Mammaszintigraphiestudien. Die Sensitivitäten erreichten dort Werte von 85 % bis 93 %, die Spezifitäten Werte von 81 % bis 100 %.

MIBI wurde aber zum Paradigma und zu dem am häufigsten eingesetzten Tracer in der Mammaszintigraphie (44).

#### **5.1.5 Speicherverhalten in Abhängigkeit von der Tumorbiologie**

In der Literatur fanden sich Beispiele, dass das Speicherverhalten des Tumors durch einige Faktoren aus der Tumorbiologie beeinflusst werden konnte.

So war beispielsweise das Zyklusstadium der Patientin ausschlaggebend für ein unterschiedlich speicherndes Drüsengewebe. In der letzten Zykluswoche und während der Menstruation bestand ein diffus vermehrter Sestamibiuptake in beiden Mammae, der unter Umständen die Detektion von solitären Herden erschweren konnte. Deshalb sollte die Aufnahme möglichst nicht zu dieser Zeit durchgeführt werden (57).

Eine Untersuchung von Buscombe et al. zeigte 1997 mit einer Fallzahl von n = 74 (davon n = 54 mit einem malignem Befund), dass ductale Malignome im Vergleich zu gesundem Brustgewebe einen dreimal so hohen, signifikanten Target-Nontarget-Quotienten aufwiesen. Kein signifikanter Unterschied bestand hier hingegen zwischen der Mehrspeicherung bei allen übrigen bösartigen Brusttumoren und den benignen Raumforderungen, wie z.B. bei einer fibrozytischen Mastopathie (6). Dies wurde auch in einem weiteren Artikel von Del Vecchio et al. bestätigt, in dem er eine Aussage von Khalkali 1996 aus dem „Nuclear Medicine Annual“, New York, zitierte. Dieses Phänomen

fürte er auf eine Anhäufung von Zellen zurück, wie sie ebenfalls in Fibroadenomen vorkamen, die auch für falsch-positive Malignombefunde verantwortlich sein konnten (44). Bei entzündlichen Prozessen in der Mamma entdeckten Tiling et al. ebenso eine Mehrspeicherung des Gewebes (59).

Bezüglich der Tumorgöße, die man mit MIBI noch mit ausreichender Sensitivität entdecken konnte, herrschte in der Literatur die fast einheitliche Meinung, dass dies nur bei Tumoren von größer einem Zentimeter Durchmesser der Fall war. Diese Einschränkung galt auch für nicht palpable Läsionen (30;60-62). Gegenzätzliches konnte aus einer Studie im Jahre 2001 von Polan et al. entnommen werden, in der von n = 27 mit MIBI entdeckten Brustkrebsfällen (Sensitivität 90 %, Spezifität 93,8 %) n = 11 unter einem Zentimeter Durchmesser und nicht palpabel waren (41).

Auch die Lokalisation der Tumore schien eine Auswirkung auf die Nachweissicherheit zu haben. So wurde beschrieben, dass eine Befundlokalisierung in den medialen Anteilen der Brust bei lateralen Aufnahmen (durch eine Abschwächung der Photonen infolge der größeren Distanz) zu falsch-negativen Befunden führen konnte (44).

Noch eine Komponente, die unterschiedliche Ergebnisse im Speicherverhalten liefern könnte, ist die MDR. Hierauf wurde ja schon kurz in der Einleitung eingegangen (siehe dort).

Das Kerngrading und der Hormonrezeptorstatus wurden bislang nur selten in ihrer Auswirkung auf die Speicherintensität untersucht. Die Ergebnisse von Buscombe et al. wiesen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang dieser beiden Parameter nach (6).

### **5.1.6 Untersuchungszeitpunkte und Chemotherapie**

Wie von Tiling empfohlen, sollten alle Untersuchungen im Mindestabstand von 14 Tagen zwischen der Erstuntersuchung (Baseline-Scan) und der invasiven Gewebegewinnung (Feinnadelbiopsie) durchgeführt werden. Nach Gewebegewinnung durch deutlich invasivere Methoden wie einer Stanzbiopsie oder einer chirurgischen PE, wurde ein Abstand von einem Monat gefordert, auch wenn die Datenlage diesbezüglich noch unklar war. Der Fehler einer Mehrspeicherung im Wundgebiet sollte auf diesem Wege so gering wie möglich gehalten werden (59). Diese Vorgaben sind im Gesamtkollektiv partiell eingehalten worden (s. Material und Methoden).

Anhand der verwendeten Daten konnte nicht nachvollzogen werden, in welchem Zyklusstadium sich die Patientinnen zu den einzelnen Aufnahmen gerade befanden.

Insgesamt wurden die Untersuchungen bei allen Patientinnen vor und nach Abschluss der Chemotherapie durchgeführt (n = 30). Bei n = 12 Patientinnen sind häufigere Untersuchungen erfolgt, nämlich im Mittel 9,8 und 40 Tage nach Beginn der Chemotherapie.

Dieses Vorgehen entsprach einigen von anderen Forschungsgruppen durchgeführten Studien zur Anwendung der Szintigraphie zum Zwecke des Therapiemonitorings. Unterschieden haben sich diese Beobachtungen meist in der Gesamtdauer der Chemotherapie und der Art der angewendeten Substanzen.

Der Baseline-Scan war in allen Gruppen noch vor dem ersten Zyklus durchgeführt worden. Bei Sommer et al. (51) wurden n = 10 Inflammatorische Karzinome nach drei Zyklen EC a 21 Tagen (60/175 mg/m<sup>2</sup> KOF) untersucht. Bei Mankoff et al. (36) wurden n = 29 Patientinnen mit fortgeschrittenen invasiven Karzinomen und teilweise auch inflammatorischer Komponente mit 5-FU, Doxorubicin (D) und C, mit DC oder anderen Schemata behandelt. Genauere Angaben über die Dosierungen sind im Artikel nicht vorhanden. Der Dreimonats-Scan wurde noch vor dem letzten Chemotherapiezyklus durchgeführt.

Bei Maini et al. (35) wurden n = 29 Patientinnen mit fortgeschrittenen invasiven Mammakarzinomen mit drei Zyklen FAC (500/50/400 mg/m<sup>2</sup> KOF) therapiert. Der Abschluss-Scan erfolgte nach dem letzten Zyklus, wobei kein exakter Zeitpunkt angegeben wurde. Cwikla et al. (12) untersuchten n = 9 Patientinnen mit fortgeschrittenen Karzinomen, die nach einem AC-Schema und einmal zuzüglich Paclitaxel oder FEC behandelt worden sind. Der zweite Scan erfolgte durchschnittlich nach 4,9 Monaten.

In weiteren Studien werteten die Autoren auch engmaschigere Untersuchungen noch vor Beendigung der Chemotherapie aus. Bei Mankoff et al. (36) wurde ein Zweimonats-Scan im Mittel 9 Wochen nach Therapiebeginn durchgeführt.

Bei Tiling et al. (63) sind n = 7 Patientinnen mit fortgeschrittenen Karzinomen entweder mit einer sequenzierten Hochdosischemotherapie oder einer Standarddosis von E und Paclitaxel therapiert worden. Die Untersuchungen erfolgten nach dem ersten Zyklus (8-9 Tage), nach dem zweiten Zyklus (26-30 Tage) und nach Abschluss der Chemotherapie. Für den letzten Scan wurde keine Zeit angegeben (12;35;36;63).

Fasst man die genannten Studien zusammen, so fiel auf, dass die Untersuchungszeitpunkte recht ungleich lagen. Auch waren die verwendeten Chemotherapieschemata unterschiedlich, teilweise auch innerhalb der einzelnen Studien. Das war auch in dieser Arbeit der Fall. Die Untersuchungszeitpunkte wurden, um Gruppen bilden zu können, in Tage nach Beginn der Chemotherapie eingeteilt. Es kam teilweise zu recht großen Unterschieden bei den Minima und Maxima. Dieses ließ sich bei einer retrospektiven Datenerhebung nicht vermeiden. Für kommende Studien wäre allerdings eine exakte Einhaltung der Zeitabstände wünschenswert.

### **5.1.7 Auswertung des Bildmaterials und deren Fehlerquellen**

Die Auswertung des Bildmaterials erfolgte aus den Frühaufnahmen (5-10 Minuten p.i.), was eine eventuell schnellere Ausschleusung des Tracers in Folge einer etwaigen Expression des MDR-1 Gens ohne Effekt sein ließ. Sie erfolgte qualitativ (visuell) und semiquantitativ (planar und SPECT). Die ausführlichen Schritte sind im Methodenteil genau beschrieben worden.

Die qualitative Responsebeobachtung wurde im Vergleich zur Speicherintensität der Lunge beurteilt und in vier unterschiedliche Speicherintensitätsgrade 3plus (+++), 2plus (++) , 1plus (+) und (0) eingeteilt.

Bei der semiquantitativen Bestimmung erfolgte die Berechnung eines TBR nach Anlage der ROIs um das Karzinom und um gesundes Parenchym. Dasselbe Vorgehen wurde auch für die SPECT-Untersuchungen verwendet.

Nun schließen diese Arten der Auswertung einige Fehlerquellen ein. Sie traten vor allem bei der Anlage der ROIs auf. War der Tumor beispielsweise nahe an der Brustwand, so wurde bei der Umrahmung des Tumors unweigerlich auch ein Stück Brustwand mit in die ROI1 eingeschlossen. Diese Muskelareale hatten jedoch immer einen hohen Uptake. Es musste also davon ausgegangen werden, dass hierbei ein höherer Quotient für den Tumor berechnet wurde, als es in Wirklichkeit der Fall war. In diesem Fall war es möglich, dass eine Speicheränderung des Tumors unter Chemotherapie nicht richtig entdeckt wurde und somit ein Therapieresponder nicht in dem Maße an Speicherintensität verlor, wie es bei einem anderen Responder der Fall war, und er deshalb falsch-negativ als ein Nonresponder eingestuft wurde.

Mit der Speicherung der Abmessungen sämtlicher ROIs aus dem Baseline-Scan ist die Möglichkeit geschaffen worden, die einzelnen Untersuchungen miteinander zu vergleichen. Hierbei war eine Fehlerquelle, dass die Mammae nicht in jeder Untersuchung

gleich gelagert waren. Das hieß, dass die zu Beginn gespeicherte ROI3 um die Gesamtbrust in der nachfolgenden Aufnahme nicht mehr unbedingt genau um die entsprechende Mamma passte. War sie im Verhältnis zu groß, so gab es Schwierigkeiten bei der Positionierung. Hier konnte es dann sein, dass wiederum nahe an den Bereich der Brustwand herangegangen werden musste, also ein zu hoher Uptake bestimmt, und somit ein zu geringer TBR gemessen, oder dass sie sehr nahe an den Außenbereich der Brust gelegt, und somit ein zu niedriger Uptake und ein falsch hoher TBR gemessen wurde.

Eine weitere Fehlerquelle konnte auftreten, wenn die Aktivität des Tumors so weit abgenommen hatte, dass seine Umrisse nicht mehr eindeutig zu erkennen gewesen sind. Hierbei konnte dann eventuell die ROI nicht exakt in den Bereich des ehemaligen Tumors gelegt werden. Überhaupt war es schwierig, die genaue Begrenzung des Tumors festzulegen und mit dem Mausfeil zu umfahren. Dieses Problem wurde bereits in der Literatur beschrieben (36).

Auch die Lokalisation des Befundes spielte bei diesem Verfahren eine Rolle (s.o.). So könnte es eventuell Unterschiede im Vergleich zweier Tumoren gegeben haben, von denen einer sich nahe an der Kamera und der andere weiter von der Kamera weg (Abschwächung der Strahlung) befand (44).

Ein generelles Problem war der recht niedrige Wert des Ausgangsquotienten der Mehrspeicherung gegenüber dem gesunden Parenchym. So spielte sich der Speicherverlust meist innerhalb (planar: min. 0,37 bis max. 2,12; SPECT: min: 0,52 bis 5,86) des Zehntel-Bereichs ab. Aus diesem Grunde erfolgte die Berechnung sowohl der einzelnen, stationären Quotienten als auch der Speicheränderungen in Prozent bezogen auf den Baselinewert. Durch die Differenzberechnung bei der visuellen Einteilung wurde der Versuch unternommen, auch in dieser Gruppe eine Art quantitative Verlaufskontrolle zu ermöglichen.

Es wurde versucht, durch die Berechnung eines Mittelwertes aus unterschiedlichen Quotienten eine Verringerung der Messfehler zu erreichen. So wurde bei der planaren Berechnung der Mittelwert aus zwei Quotienten, und bei der SPECT-Berechnung sogar der Mittelwert aus vier Quotienten berechnet.

Es musste festgestellt werden, dass es bislang keine standardisierte Auswertungsmethoden für die Mammaszintigraphie gibt. So ist auch die Methode der Auswertung dieser Arbeit nur in Anlehnung an schon verwendete Verfahren und in Zusammenarbeit mit Dr. R. Tiling aus der nuklearmedizinischen Abteilung der Ludwig-Maximilians-Universität München, entstanden.

Eine kleine Auswahl von Mammaszintigraphie-Studien beim Brustkarzinom der Frau gibt einen Einblick in die variantenreichen Methoden der unterschiedlichen Auswertungsarten (Tabelle 18).

Studie	Projektions-ebene	Qualitativ	Semiquantitativ (TBR)		Primär-diagnostik	Therapie-monitoring
		visuell	Planar	SPECT		
Brock, Cwickla, et al. 2000 (5)	Prone lateral	nein	ROI um Tumor, identische ROI in ipsilaterale Mamma	nein	nein	ja, percent change
Mankoff, Dunnwald, et al. 1999 (36)	Prone lateral	Jede Aufnahme wurde im Bereich des im Baseline-Scan dokumentierten Karzinoms danach beurteilt, ob der Uptake unnormal hoch, normal oder zweifelhaft war. Speicherverlust: Reduzierung d. Uptake-Größe od.- Intensität. Umgekehrt galt dies für die Speicherzunahme. Typische dezente Speicherabnahmen wurden denen ohne Speicheränderungen zugeschlagen	Standardisierte ROI-Größe gelegt in den Tumor (6 x 6 pix. , 0,6 mm/pix) das Pixelmaximum des Tumors beinhaltend. ROI-Größe 10 x 10 pix. in die kontralaterale Mamma, den homogensten Bereich umfassend	nein	nein	ja, percent-change
Maini, Tofani, et al. 1997 (35)	anterior, oblique, lateral, supine position	- : no uptake + : faint uptake ++ : moderate uptake +++ : intense uptake Postchemo-Scan: Response wenn deutliche Abnahme, No-Response wenn nur diskrete oder keine Abnahme im Vergleich zum Prächemo-Scan	nein	nein	nein	ja, nur qualitativ visuell
Tiling, Linke, et al. 2001 (63)	Planar: lateral Spect: transversal, sagittal, coronar	+++ : Intense Uptake ++ : moderate uptake + : faint uptake 0 : Uptake entspricht dem des gesunden Brustgewebes	ROI um Fokus mit visuell höchstem Uptake gezeichnet. Beliebige ROI in Lunge der selben Aufnahme. Speichern der ROIs und deren Weiterverwendung in den folgenden Aufnahmen	wie bei planar. Transversale Projektion.	nein	ja, percent change
Sommer, Tiling, et al. 1997 (51)	lateral	<u>Benigne Mehrspeicherung (M.):</u> keine M., konfluierend geringe bilaterale und unilaterale M., konfluierend deutlich bilaterale und Gegenseite deutliche M. <u>Maligne M.:</u> konfluierend deutliche bilaterale M., konfluierend deutliche unilaterale M., fokal geringe M., fokal deutliche M und Gegenseite geringere M.	ROI gelegt um sichtbares Tumoreal, wenn nicht deutlich zu sehen, wurde ROI um das in der MG suspekte Areal gelegt. Identische ROI über normales Parenchym ipsilateral.	nein	ja	ja, aber ohne Veröffentlichung der Ergebnisse

Cwikla, Buscombe, et al. 1997 (12)	Prone lateral and supine	Keine	Die ROI wurde um das gesamte Tumorareal gezeichnet. In die ipsilaterale Brust wurde eine ROI in beliebiger Größe in das gesunde Parenchym gelegt. Keine Speicherung der ROI für die Folgeuntersuchungen.	nein	nein	ja, nur Quotienten
Polan, Klein, et al. 2001 (41)	Lateral oblique, prone position	<u>Karzinom-positiv</u> : Bereich einer diskreten, rundlichen Mehrspeicherung, in Variation von mäßig bis stark <u>Karzinom-negativ</u> : keinerlei Foci mit erhöhter Speicherintensität ersichtlich	nein	nein	ja	nein
Tiling, Linke, et al. 2002 (62)	lateral	Eine unabhängig von der Intensität fokale Mehrspeicherung wurde als suspekt gewertet. Zusätzlich wurde eine irreguläre bzw. konfluierende Mehrspeicherung als Ca.-positiv gewertet, sofern diese eine hohe Speicherintensität und die kontralaterale Mamma ein vollständig unauffälliges Speicherverhalten zeigte.	Durchgeführt. Keine Veröffentlichung der Ergebnisse, da kein zusätzlicher Vorteil seitens dieser Methode gegenüber der visuellen Auswertung bestand.	nein	ja	ja
Tiling, Tatsch, et al. 1998 (66)	planar: lateral SPECT: transversal, sagittal, coronar	<u>Normal</u> : Uptake nicht höher als der des Hintergrunds, diffuser Uptake, nicht höher als der in den darüberliegenden Brustareal <u>Unbestimmt</u> : diffuser Uptake mit vergleichbarer oder höherer Intensität in den darüberliegenden Brustanteilen. <u>Suspekt</u> : fokaler Uptake. <u>Keine Diagnostik</u> : schlechte Bildqualität	wie SPECT	ja	ja	nein

**Tabelle 18** Verschiedene Mammaszintigraphiestudien beim Mammakarzinom im Vergleich.

Es ließ sich deutlich erkennen, dass keine einheitliche Methodik vorlag.

Zusammenfassend betrachtet ist in der visuellen Auswertung eine fokale Mehrspeicherung im Vergleich zum übrigen Brustparenchym immer als suspekt angesehen worden.

Bei der semiquantitativen Auswertung hatte sich zwar die ROI-Technik zur Bestimmung eines TBR etabliert, Lokalisation und Größe der ROIs schienen bislang aber noch einer sehr individuellen Methodik zu unterliegen.

Eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wird es nur dann geben, wenn eine Standardisierung der Verfahren erreicht wird, sowie es in der Regel schon bei den

Apparativen Techniken und der Applikation des Radiopharmakons der Fall ist. Dunnwald et al. zeigten in einer Untersuchung, dass die semiquantitativen Ergebnisse zwischen Intra- und Interobservern bei ihnen gut miteinander korrelierten ( $r = 0,98$ ). Die Veränderlichkeit des TBR innerhalb der beiden Beobachtungsgruppen betrug 11 bzw. 18 Prozent (13).

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

Im Folgenden erfolgt die Diskussion der Ergebnisse der MIBI-Auswertung.

### **5.2.1 Chemotherapie-Response: Gesamtkollektiv**

Die Tabelle 3 gibt die Verteilung der pathologischen Response in den einzelnen Chemotherapiestudiengruppen wieder. Es fiel auf, dass die schon in der Einleitung herausgearbeiteten Zahlen für eine pCR nicht erreicht werden konnten. Das gilt auch für die gesamte Anzahl der Responder (pCR, pINV, PR und DCIS), die in nach ähnlichen Therapiekonzepten behandelten Kollektiven bei  $> 85\%$  lagen (37;67). Sie war in diesem Kollektiv bei allen mit Taxanen behandelten Patientinnen nur bei 38 %. Als Ursachen kämen hierzu entweder die schon oben genannten Unsicherheiten in der pathologischen Responsekontrolle über die Beziehung zur Ausgangstumorgroße, der relativ hohe Anteil ( $n = 11$ ) an Inflammatorischen Karzinomen (Responderanteil hier 27 %) oder der hohe Anteil an Hormonrezeptorpositiven Karzinomen in Betracht.

### **5.2.2 Hormonrezeptorstatus, HER-2 neu Onkoprotein Gesamtkollektiv**

Ergebnisse der Henderson-Studie, der BCIRG 001 Studie und der ECTO-Studie haben gezeigt, dass der Einsatz von Taxanen wenig oder keinen Vorteil bei Rezeptor-positiven Patientinnen zu haben schien. Unter Umständen könnte dies damit zusammengehangen haben, dass sich in der Gruppe der Rezeptor-negativen Patientinnen viele HER-2 neu positive Fälle verborgen haben könnten (53).

Im Gesamtkollektiv wurden bei  $n = 24$  mit Taxanen behandelten Patientinnen die Hormonrezeptoren bestimmt und bei  $n = 7$  davon auch der HER-2 neu Status. 46 % der Patientinnen waren Hormonrezeptor-positiv und HER-2-neu-negativ. Hiervon wiederum waren 53 % Nonresponder. 41 % der übrigen Nonresponder waren Hormonrezeptor-negativ und/oder positiv sowie HER-2-neu positiv. Bei den 33 % Respondern gehörten der erstgenannten Gruppe hingegen nur 25 %, und der letztgenannten 75 % an.

Dieses Ergebnis wurde nicht auf eine exakte Signifikanz hin geprüft, könnte aber die von Steinfeld getroffene Schlussfolgerung aus den genannten Studien stützen und somit auch



für den niedrigen Responderanteil im Gesamtkollektiv dieser Arbeit mitverantwortlich sein.

### **5.2.3 Chemotherapie-Response: Inflammatorisches Kollektiv**

Im Gesamtkollektiv waren 36 % (11 von 30) fortgeschrittene Karzinome mit inflammatorischer Komponente. 27 % (3 von 11) von ihnen waren Therapieresponder. Die einzige pCR trat hier auf, wobei es sich interessanterweise um ein kontralaterales Mammakarzinomrezidiv handelte und bereits Fernmetastasen vorlagen.

Das Erreichen einer Response war in diesem Kollektiv oft schwieriger zu bestimmen, da eher eine diffuse tumoröse Infiltration vorlag. So waren 55 % (6 von 11) multifokal und kein einziger hiervon ein Responder. Die Responder hingegen (pCR, pINV und PR) waren alle monofokal (s.a. Tabelle 1 und 2).

Eine Responseeinteilung, die  $\geq 50$  % der Tumorgrößenreduktion voraussetzte, schien bei den inflammatorischen Fällen wenig sinnvoll, da es hier zugleich auch um die Reduktion der inflammatorischen Komponente ging, mit dem Ziel eine R0-Resektion zu ermöglichen (31). Wenn diese Ziele durch eine neoadjuvante Chemotherapie erreicht wurden, sollte auch von einer Response gesprochen werden dürfen.

Bis auf eine Patientin konnten nach Beendigung der Chemotherapie alle Frauen operiert werden. In allen Fällen wurde eine Mammaablatio durchgeführt.

Leider haben diese Karzinome immer noch eine sehr schlechte Prognose. So konnte aber durch die zusätzlich zur lokoregionären Therapie (Operation, Bestrahlung oder beides) angewendete primäre Chemotherapie eine Steigerung der 5-Jahresüberlebensrate von 10-20 % bei alleiniger lokoregionärer Therapie auf bis zu 30-60 % erreicht werden (26).

### **5.2.4 Chemotherapie-Response: LABC Kollektiv**

Bei den fortgeschrittenen Karzinomen waren 63 % (19 von 30) mit einem TNM-Stadium von mindestens T2. 42% (8 von 19) hiervon waren Therapieresponder. Davon wiederum waren 75 % (6 von 8) PR und 25 % (2 von 8) pINV. Weiter Zusatzinformationen sind der Tabelle 1 und 2 sowie 3 zu entnehmen.

### **5.2.5 MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung Responder vs. Nonresponder: Gesamtkollektiv n = 30**

Nachdem die Werte des Baseline-Scans zwischen den einzelnen Auswertungsgruppen „visuell“ und „semiquantitativ“ signifikant miteinander korrelierten, war die

Grundvoraussetzung dafür geschaffen, dass die Gruppen hinsichtlich ihrer Aussage, ob ein Chemotherapie-Responder vorliegt oder nicht, miteinander verglichen werden durften.

Die Höhe der Quotienten in allen Gruppen des Baseline-Scans ließen keine Aussage darüber zu, ob eine Patientin auf eine Chemotherapie ansprechen würde oder nicht. Diese Aussage deckte sich auch mit der aus der Untersuchung Mankoffs (36).

#### **5.2.5.1 Visuell**

Für die visuelle Auswertung des statischen Postchemo-Scans visuell<sup>4</sup> errechnete sich über die ROC-Analyse eine Fläche unter der Kurve von 0,866 ( $\pm$  0,071) (Abbildung 12). Für einen Cut-off von visuell = (0) war die Sensitivität 54,55 % bei einer Spezifität von 100,00 %. Die pK war 100,00 % die nK 79,17 % (Tabelle 7). Der Median der Responder entsprach dem Wert des Cut-offs, der der Nonresponder betrug 2plus (++) (Abbildung 13).

Alle Nonresponder sind auch als solche erkannt worden. Es gab hier keine falsch-positiven Befunderhebungen.

Fünf Therapieresponder sind demnach falsch-negativ beurteilt worden. Es handelte sich um die Fälle 28, 11, 15 und 30 die allesamt PR waren sowie um Fall 3, einer pCR. Die initiale Speicherung bei Patientin 3 und 15 war vergleichsweise gering (++), bei Patientin 11 und 30 lag eine Multifokalität vor.

Der Fall 11 war ein Ausreißer, der trotz einer PR eine Einteilung von 2plus (++) Restspeicherung erhielt. Die Tumorgrößenreduktion wies eine Herabsetzung von 5 cm auf 2,5 cm auf und fiel somit unmittelbar in den Grenzbereich zwischen pathologischer Response und Nonresponse. Nach den oben bereits diskutierten Fehlermöglichkeiten der Responseeinteilung erfolgte, zudem bei vorliegender Multifokalität, am ehesten eine falsche Einteilung als Therapieresponder. Träfe dies zu, so hätte die Szintigraphie in diesem Falle doch richtig gelegen. Es war der einzige Fall, bei dem ein Abbruch der Chemotherapie nach dem vorletzten Zyklus vorgenommen wurde.

Dass Fall 3 und die Fälle 28, 15 und 30 mit einer Restaktivität von 1plus (+) belegt wurden, ist ein in der Literatur bereits bekanntes Phänomen. Bei Mankoff et al. trat bei fast allen Respondern eine abnormale MIBI-Speicherung auf, und zwar unabhängig davon, ob eine makroskopisch pathologische CR (n = 10) oder PR (n = 9) vorlag. Nur eine Patientin mit einer CR wurde ohne szintigraphische Mehrspeicherung beurteilt (36). Auch Tiling et al. konnten keinen Unterschied im Speicherverhalten zwischen Patientinnen mit noch vorhandenen Tumorresten (3 bis 8 mm) und einer Patientin mit pCR beweisen (62). Die weiteren Ergebnisse dieser Studie werden am Ende des folgenden Absatzes erörtert.

In einer Arbeit von Maini et al. wurde eine Sensitivität von 65 % und eine Spezifität von 100 % mit ganz ähnlichen Bewertungsmaßstäben (Tabelle 18) wie in dieser Promotionsarbeit erreicht (35).

Bei einem versuchsweisen Ausschluss des Ausreißers Fall 11 würde die Sensitivität mit 60 % noch näher an die der Maini-Studie heranreichen.

Bei  $n = 10$  Patientinnen präsentierten die Untersuchungen in kürzeren Abständen nach Beginn einer Chemotherapie einen Abfall der Speicherintensität im dritten Scan, was einem Mittelwert von 39,90 Tagen entsprach. Für dieses Ergebnis lag keine ausreichende ( $p = 0,114$ ) Signifikanz vor. Anhand der Medianverteilung in Abbildung 13 ist aber eine deutliche Unterscheidung der Werte erkennbar. Ein Responder (min. 0; max. 2) ist zu diesem Zeitpunkt im Regelfall mit 1plus (+), ein Nonresponder (min. 1; max. 2) mit 2plus (++) bewertet worden. Bei letzteren war Fall 29 ein Ausreißer und wäre nach dem Szintigramm falsch-positiv als Responder eingeordnet worden.

Auch Mankoff et al. führten Untersuchungen während der Chemotherapie durch. Der Abstand der Untersuchungen nach Beginn der Chemotherapie betrug jedoch im Mittel 9 Wochen und ließ sich daher nur bedingt als Vergleich heranziehen. Von  $n = 29$  Patientinnen zeigten nach 2 Monaten  $n = 24$  einen Speicherabfall. Hiervon waren  $n = 4$  klinische Nonresponder. Eine Speicherzunahme wiesen  $n = 2$  Frauen auf und waren auch wirkliche klinische Nonresponder. Eine No-Change zeigten  $n = 3$  Fälle, einer von diesen war ein klinischer Responder (36).

Tiling et al. untersuchten  $n = 17$  Patientinnen während der Chemotherapie. Die Auswertung erfolgte visuell ebenfalls ohne eine genauer differenzierte visuelle Auswertung (Tabelle 18). Klinische CR waren 24 % (4 von 17) und wiesen im Szintigramm bereits nach dem ersten Therapiezyklus, am 8 bis 10 Tag, eine deutlich rückläufige Mehrspeicherung des Karzinoms auf. Im Postchemo-Scan offenbarten diese Patientinnen alle einen szintigraphischen Normalbefund. Bei acht weiteren Patientinnen mit einer PR war ebenfalls nach dem ersten Zyklus eine Speicherverminderung zu erkennen. Im Postchemo-Scan wurde noch bei  $n = 7$  Patientinnen eine pathologische Restspeicherung erkannt, bei einer Patientin mit einem Tumorrest von 1,8 cm diagnostizierten die Untersucher eine Nonresponse als falsch-negativ. Fünf Patientinnen mit NR zeigten über den gesamten Verlauf der Chemotherapie eine pathologische Mehrspeicherung oder allenfalls eine geringe Abnahme.

In der Gruppe der Patientinnen mit leichtem Rückgang der Speicherintensität gelang keine Abgrenzung zur Gruppe der PR (62).

In der Berechnung von visuellen Differenzwerten wurde versucht, entsprechend der prozentualen Bestimmung, auch in der quantifizierten Auswertung Verlaufswerte zu erheben. Im Unterschied zu allen anderen Untersuchungen war hier ein Anstieg der Werte bezeichnend für eine zunehmende Response des Tumors.

Eine ROC-Analyse (Abbildung 15) zur Bestimmung des Cut-offs erbrachte eine Sensitivität von 72,73 % und eine Spezifität von 78,95 % bei einem Differenzwert von  $\geq 2$ plus (++) für einen Responder (Tabelle 8). Dieser Wert entsprach dem Median eines Responders (Abbildung 18). Bei den Nonrespondern wurden Fall 14, 26, 29 und 8 falsch-positiv als Responder eingestuft. Interessanterweise wiesen Fall 26, 29 und 8 eine Multifokalität auf. Die Fläche unter der Kurve berechnet sich mit 0,825 ( $\pm 0,080$ ) und war damit etwas schlechter als die bei der Betrachtung der visuellen stationären Werte. Im Vergleich der Sensitivität konnte eine Steigerung erreicht werden. Dies ging aber auf Kosten der Spezifität. Sie sank auf 78,95 %. Auch die pK (66,67 %) fiel ab. Die nK stieg leicht auf 83,33 % an.

Im Scan3, der genauso eine Signifikanz aufwies wie der Postchemo-Scan, berechnete sich in der ROC-Analyse (Abbildung 16) eine Fläche unter der Kurve von 0,854 ( $\pm 0,127$ ) für den selben Cut-off wie im Postchemo-Scan.

Bei den n = 6 Nonrespondern ist Fall 29, wie auch im Postchemo-Scan, schon falsch-positiv als Responder beurteilt worden, während bei den n = 4 Respondern Fall 28, ein Inflammatorisches Karzinom mit PR, falsch-negativ beurteilt wurde. Hieraus ergab sich eine Sensitivität und pK von 75,00 % sowie eine Spezifität und nK von 83,33 %.

Zusammenfassend lässt sich über die visuelle Auswertung des Gesamtkollektivs im Postchemo-Scan sagen, dass die Berechnung von Differenzwerten keine Verbesserung gegenüber der Bestimmung von stationären Werten erbrachte. Dies bewiesen die ROC-Analysen zwischen den beiden Gruppen. Die Sensitivität ließ sich zwar von 54,55 % auf 72,73 % und die nK von 79,17 % auf 83,33 % steigern, zugleich fiel aber die Spezifität von 100,00 % auf 78,95 % und die pK von 100,00 % auf 66,67 % (Tabelle 19) ab.

	Signifikanz (p)	Cut-off visuell (plus); planar, SPECT (Q, Q%)	ROC ( $\pm$ SF) Fläche unter der Kurve	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	positive Korrektheit (%)	negative Korrektheit (%)
<b>visuell</b>							
Postchemo-Scan gesamt	0,001 **	0	0,866 ( $\pm$ 0,071)	54,55	100,00	100,00	79,17
Inflam-matorisch	0,048 **	$\leq$ 1	0,917 ( $\pm$ 0,088)	100,00	75,00	60,00	100,00
LABC	0,009 **	0	0,847 ( $\pm$ 0,097)	62,50	100,00	100,00	78,57
Scan3	0,114						
<b>visuell Differenz</b>							
Postchemo-Scan gesamt	0,002 **	$\geq$ 2	0,825 ( $\pm$ 0,080)	72,73	78,95	66,67	83,33
Inflam-matorisch	0,085		0,854 ( $\pm$ 0,157)				
LABC	0,033 **	$\geq$ 2	0,795 ( $\pm$ 0,104)	75,00	63,64	60,00	77,78
Scan3	0,019 **	$\geq$ 2	0,854 ( $\pm$ 0,127)	75,00	83,33	75,00	83,33
<b>Planar</b>							
Postchemo-Scan	0,004 **	$\leq$ 0,45	0,813 ( $\pm$ 0,083)	90,91	73,69	66,66	93,33
Inflam-matorisch	0,048 **	$\leq$ 0,45	0,917 ( $\pm$ 0,091)	100,00	87,50	75,00	100,00
LABC	0,091		0,739 ( $\pm$ 0,123)				
LABC	ohne Fall 11 0,027 **	$\leq$ 0,25	0,818 ( $\pm$ 0,106)	71,40	81,80	71,43	81,82
<b>Planar %</b>							
Postchemo-Scan	0,007 **	$\leq$ 40	0,794 ( $\pm$ 0,091)	81,82	68,42	60,00	86,67
Inflam-matorisch	0,279		0,750 ( $\pm$ 0,214)				
LABC	0,062		0,749 ( $\pm$ 0,091)				
Scan3	0,019 **	$\leq$ 55	0,958 ( $\pm$ 0,062)	100,00	83,33	80,00	100,00
<b>SPECT</b>							
Postchemo-Scan	0,002 **	$\leq$ 0,25	0,847 ( $\pm$ 0,099)	80,00	93,75	88,89	88,24
Inflam-matorisch	0,036 **	$\leq$ 0,45	1,00 ( $\pm$ 0,000)	100,00	100,00	100,00	100,00
LABC	0,027 **	$\leq$ 0,25	0,812 ( $\pm$ 0,134)	85,71	90,91	85,71	90,91
<b>SPECT %</b>							
Postchemo-Scan	0,023 **	$\leq$ 15	0,769 ( $\pm$ 0,106)	70,00	81,25	70,00	81,25
Inflam-matorisch	0,393						
LABC	0,056		0,779 ( $\pm$ 0,121)				
Scan3	0,019 **	$\leq$ 20,00	0,958 ( $\pm$ 0,062)	75,00	100,00	100,00	85,71

**Tabelle 19** Responder (pCR, pINV, PR) vs. Nonresponder (NR, PD): Testqualitätsmerkmale, ROC-Analysen, Cut-off-Werte und Signifikanzniveaus. \*\*:  $p \leq 0,05$

Nach Beginn einer Chemotherapie war im Mittel bereits am 39,90 Tag eine Responseeinteilung anhand der visuellen Werte möglich. Hier war die Berechnung der Differenzwerte im Gegensatz zu den stationären visuellen Werten signifikant.

Eine falsch-positive oder falsch-negative Einteilung erfolgte fast ausschließlich bei zu geringer Speicherung im Baseline-Scan und/oder dem Vorliegen einer Multifokalität.

### **5.2.5.2 Semiquantitativ: planar**

Ob durch eine Semiquantifizierung der Ergebnisse eine Verbesserung der Testqualitäten erreicht werden konnte, wird im folgenden Abschnitt erörtert.

In der semiquantitativen Berechnung anhand der planaren Szintigraphiebilder errechnete sich in der ROC-Analyse (Abbildung 20) eine Fläche unter der Kurve von 0,813 ( $\pm 0,083$ ). Hieraus ergab sich für einen Cut-off von  $Q_{\text{planar4}} \leq 0,45$  eine signifikante Sensitivität von 90,91 %, eine Spezifität von 73,69 %, eine pK von 66,66 % und eine nK von 93,33 % (Tabelle 9).

Im Boxplot der Abbildung offenbarte sich eine gute Differenzierung der Werteverteilung zwischen den Respondern und den Nonrespondern. N = 5 Fälle (Fallnummer 9, 17, 21 26 und 29) wurden bei diesem Cut-off falsch-positiv als Responder beurteilt. Eine Multifokalität lag bei den Patientinnen 9, 26 und 29 vor. Fall 21 war ein invasiv-lobuläres Karzinom, das initial schon sehr wenig gespeichert hatte ( $Q_{\text{planar1}} = 0,54$ ). In der Literatur ist dieses Phänomen bereits beschrieben worden (6). In der Respondergruppe fiel Fall 11 erneut als Ausreißer auf. Schloss man ihn aus dem Kollektiv aus, so stiegen die Sensitivität und die nK auf 100,00 % an.

Bei der Berechnung der planaren Speicheränderung in Prozent ergab sich aus der ROC-Analyse eine Fläche unter der Kurve von 0,794 ( $\pm 0,091$ ) (Abbildung 23). Anhand des Kurvenverlaufs ergab sich für einen Cut-off von  $Q_{\text{planar4\%}} \leq 40 \%$  eine Sensitivität von 81,82 % und eine Spezifität von 68,42 % (pK 60,00 %; nK 86,67 %) (Tabelle 10).

In der Respondergruppe wurden der Fall 11 so wie der Fall 3 falsch-negativ als Nonresponder eingestuft. Letzter hatte aber eine pCR. Das Problem war die geringe initiale Speicherung. Da die Speicherintensität im Baseline-Scan ( $Q_{\text{planar1}} = 0,40$ ) schon unter dem Cut-off lag, fiel er in der dortigen Auswertung nicht auf.

In Fällen mit initial geringer MIBI-Speicherung erschien ein Therapiemonitoring somit als schwierig oder sogar als nicht möglich.

Wie auch schon in der Auswertung der Qplanar wurden beim genannten Cut-off von  $Q_{\text{planar}4\%} \leq 40\%$   $n = 5$  Fälle als falsch-positive bewertet (Fall 8, 17, 21, 26, 29). Hier tauchte der Fall 9 nicht auf, da durch die prozentuale Einteilung der Speicherabfall auch bei initialer Minderspeicherung deutlicher erschien. Fall 8 war wieder multifokal.

Der gewählte Cut-off entsprach also einem Speicherabfall von  $-60\%$  für alle Responder. Der Median der Responder ( $Q_{\text{planar}4\%} = 24,24\%$ ) und somit der durchschnittliche Speicherabfall aller Responder lag bei  $-76\%$  (Abbildung 21).

Mankoff et al. gaben einen durchschnittlichen prozentualen Speicherabfall von  $-58\%$  für eine makroskopische CR und  $-18\%$  für eine PR an und erreichten somit eine deutlich genauere Responsekontrolle als in dieser Arbeit, allerdings in einem durch den Zweimonats-Scan vorselektierten Responderkollektiv (36).

Die Berechnung des Cut-off von  $Q_{\text{planar}3\%} \leq 55,00\%$  über die ROI-Analyse im hierfür signifikanten Scan3, ergab eine nahe an den Idealbereich von 1,0 heranreichende Fläche unter der Kurve von  $0,958 (\pm 0,062)$  (Abbildung 24). Alle Responder wurden auch vom Test richtig-positiv als Responder eingestuft (Sensitivität  $100,00\%$ ), ein Nonresponder (Fall 1) wurde falsch-positiv beurteilt (Spezifität  $83,33\%$ ). Die pK lag bei  $80,00\%$  und die nK bei  $100,00\%$ .

Patientin 1 wurde nicht operiert und war der Fall, der im dritten Scan eine Chemotherapie von 78 Tagen Dauer erhalten hatte, was dem Maximum dieses Scans entsprach.

Nach zwei Monaten betrug bei Mankoff et al. der Mittelwert der Speicherabnahme  $-35\%$  für einen klinischen Responder und  $+17\%$  für einen klinischen Nonresponder ( $p < 0,001$ ). Diese Werte sind dann später durch eine pathologische Responsekontrolle konkretisiert worden. Ein Speicherabfall nach 2 Monaten von  $> 50\%$  deutete sogar auf eine spätere makroskopisch pathologische CR hin (36).

Zusammenfassend lässt sich über die planare Auswertung des Postchemo-Scans sagen, dass anhand der Daten der ROC-Analysen die Berechnungen der  $Q_{\text{planar}4}$  eine genauere Auswertung erlauben als die  $Q_{\text{planar}\%}$ . Fälle mit initial geringer Speicherintensität und bei vorliegender Multifokalität erscheinen ungeeignet für ein Therapiemonitoring.

Im Scan3 erfolgte mit Hilfe der Qplanar%-Methode eine sehr gute Differenzierung. Eine Restspeicherung von  $\leq 55\%$  vom Ausgangswert im Baseline-Scan wies hier bereits auf eine Tumorresponse hin.

### **5.2.5.3 Semiquantitativ: SPECT**

Die SPECT-Untersuchung wurde bei  $n = 26$  Patientinnen ergänzend durchgeführt. Bei den Fällen 6, 9, 10 und 25 wurden keine SPECT-Werte bestimmt.

Die Werteverteilung der Qspect4 innerhalb der beiden Gruppen der Responder und Nonresponder zeigte eine nur sehr geringe Überlappung der Werte. Somit durfte also eine gute Differenzierung erwartet werden. Eine ausreichend hohe Signifikanz lag vor.

Für die ROC-Analyse (Abbildung 26) berechnete sich eine Fläche unter der Kurve von  $0,847 (\pm 0,099)$ . Den günstigsten Cut-off fand man bei einem Qspect4 von  $\leq 0,25$ . Bei den Respondern wurden bei diesem Wert nur zwei Patientinnen, nämlich Fall 3 und der Ausreißer Fall 11, falsch-negativ zu den Nonrespondern gerechnet.

Zu einer falsch-positiven Bestimmung kam es nur in einem Fall, bei Patientin 29. Hieraus errechnete sich eine Sensitivität von  $80,00\%$  so wie eine hohe Spezifität von  $93,75\%$ , eine pK von  $88,89\%$  und eine nK von  $88,24\%$ .

Die Sensitivität würde nach Ausschluss des Fall 11 sogar noch auf  $88,89\%$ , und die nK auf  $93,75\%$  ansteigen (Tabelle 11).

Bei der dynamischen Speicheränderung Qspect4% lag eine häufigere Überlappung der Werte vor. Daraus ergaben sich dann auch die schlechteren Testwerte bei einem Cut-off von  $\leq 15\%$ . Die Fläche unter der Kurve war erwartungsgemäß kleiner als in der Qspect4-Auswertung, nämlich  $0,769 (\pm 0,106)$  (Abbildung 29 und 19).

Drei Responder sind falsch-negativ (Sensitivität  $70,00\%$ ) eingeteilt worden. Es waren Fall 3 und 11 sowie diesmal auch Fall 15 (PR), der genauso wie Fall 3 wieder eine initial sehr geringe Speicherintensität aufwies.

Drei falsch-positive Fälle fielen auf (Spezifität  $81,25\%$ ), nämlich Patientin 8, 26 und 29. Diese waren auch im planaren Kollektiv schon diesbezüglich in Erscheinung getreten.

Die pK und nK entsprachen den Werten der Sensitivität und Spezifität.

In einer Studie von Tiling et al. wurde von einem signifikanten Speicherabfall von  $-40\%$  bis  $-60\%$  innerhalb allen Respondern (PR und CR) in der Semiquantifizierung der



SPECT-Bilder berichtet. Die Vergleichsregion wurde hier über einen Bereich der Lunge gelegt (vergleiche Tabelle 18) (63).

In dieser Promotionsarbeit liegen diese Werte bei einem Speicherabfall von – 85 % für alle Responder im Baseline-Scan.

Die ROC-Analyse für den dritten Scan ergab einen Cut-off von  $Q_{spect3\%} \leq 20,00 \%$ . Die Fläche unter der Kurve errechnete sich, wie auch schon in der planaren Prozentauswertung, nahe dem Idealwert von 1,0 mit  $0,958 (\pm 0,062)$  (Abbildung 30). Es ergab sich eine falsch-negative Testaussage für Fall 28, was einer Sensitivität von 75,00 % entsprach. Alle Nonresponder sind vom Test richtig-negativ als solche erkannt worden, was einer Spezifität von 100,00 % gleichkam. Die pK war 100,00 %, die nK 85,71 %.

Damit ergibt eine Zusammenfassung der Ergebnisse (s.a. Tabelle 19) der SPECT-Untersuchungen im Gesamtkollektiv, dass auch mit dieser Methode ein Therapiemonitoring möglich ist. Anhand der ROC-Analysen erfolgt eine genauere Differenzierung zwischen einem Responder und einem Nonresponder anhand der stationären Quotienten im Postchemo-Scan, deren Cut-off bei  $Q_{spect4} \leq 0,25$  für einen Therapieresponder lag, als mit den Verlaufswerten  $Q_{spect4\%}$  bezogen auf die Ausgangsspeicherung im Baseline-Scan.

Ein gutes Ergebnis weist der Test in der  $Q_{spect\%}$ - Berechnung im dritten Scan auf. Hier lag der Cut-off für einen Responder bei einer Restspeicherung von  $\leq 20 \%$ .

Im Vergleich mit den planaren Auswertungen fällt eine etwas geringere Sensitivität bei deutlich besserer Spezifität in den SPECT-Untersuchungen auf.

Wiederum auffällig ist die Tatsache, dass auch in allen SPECT-Auswertungen diejenigen Fälle, die als falsch-positiv oder falsch-negativ beurteilt wurden, entweder eine Multifokalität oder eine initial zu geringe MIBI-Speicherung aufzeigten.

### **5.2.6 Zusammenfassung Gesamtkollektiv**

Bei den Berechnungen der Cut-offs zur Differenzierung eines Responders gegenüber einem Nonresponder wiesen die ROC-Analysen der stationären Postchemo-Werte die größten Flächen unter den Kurven auf, was einer höheren Genauigkeit dieser Untersuchungen gegenüber denen mit einer Speicheränderung bezogen auf den Ausgangswert im Baseline-Scan zur Folge hatte.

Die besten Testdaten in der semiquantitativen Auswertung erreichte die SPECT-Untersuchung nach den Kriterien „Qspect4“ mit einer Sensitivität von 80,00 % und einer Spezifität von 93,75 % bei einem Cut-off von  $\leq 0,25$  für einen Therapieresponder. Sie bot deshalb eine ideale Ergänzung zur visuellen Bestimmung, die zwar nur eine Sensitivität von 54,55 %, nach Ausschluss eines Grenzfalles von 60,00 % aufwies, aber eine Spezifität von 100,00 % offenbarte.

Im Scan3, also im Mittel 39,90 Tage nach Beginn der Chemotherapie, konnte ein Therapieresponder bereits als solcher beurteilt werden. Hier waren die Auswertungen nach Qplanar3% und Qspect3% nach der ROC-Analyse gleichwertig und beide genauer, als die visuelle Differenzbewertung oder die visuelle Auswertung, die keine ausreichende Signifikanz zu diesem Zeitpunkt aufwies. Nachdem die Spezifität im Hinblick auf eine mögliche Änderung des Chemotherapieregimes sehr wichtig erschien, wäre auch in diesem Falle der SPECT-Auswertung der Vorzug zu geben. Die Sensitivität bei einem Cut-off von  $\leq 20$  % betrug 75,00 % und die Spezifität 100,00 %.

Eine genaue Responsebestimmung bei Vorliegen einer Multifokalität und/oder einer initial zu geringen MIBI-Aufnahme des Tumors erschien nicht möglich.

### **5.2.7 MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung Responder vs. Nonresponder: LABC n = 19**

Nachdem alle Ergebnisse des Gesamtkollektivs diskutiert wurden, wurde nun geklärt, ob innerhalb der beiden Kollektive der fortgeschrittenen Karzinome (LABC) und der fortgeschrittenen Karzinome mit inflammatorischer Komponente (Inflammatorisch) ein Unterschied in der Genauigkeit des Therapiemonitorings durch MIBI zu erkennen war.

Da innerhalb der beiden Subgruppen die Fallzahlen für die ja ohnehin im Gesamtkollektiv nur bei n = 12 Patientinnen durchgeführten engmaschigeren Untersuchungen des Scan2 und des Scan3 zu gering waren, erfolgte keine getrennte Analyse zu diesen Zeitpunkten.

#### **5.2.7.1 Visuell**

In einer ROC-Analyse (Abbildung 12) mit ausreichend hoher Signifikanz errechnete sich eine Fläche unter der Kurve von 0,847 ( $\pm 0,097$ ). Der beste Cut-off zur Differenzierung zwischen einem Responder und einem Nonresponder lag bei visuell4 = (0). Bei diesem Grenzwert wurden n = 3 Patientinnen falsch-negativ beurteilt, was einer Sensitivität von 62,50 % entsprach. Hierbei handelte es sich um die Fälle 11, 15 und 30, die schon in der visuellen Gesamtauswertung diskutiert worden sind (s.o.).

Bei den Nonrespondern wurde kein Fall falsch-positiv beurteilt, was einer Spezifität von 100,00 % entsprach. Die pK belief sich somit auf 58,33 %, die nK auf 83,33 % (Tabelle 7).

Der Median der Responder war genau so wie im Gesamtkollektiv, bei visuell4 = (0). Bei den NR lag er ein Plus unter denen des Gesamtkollektivs, bei visuell4 = 1plus (+).

In der Auswertung nach der Differenz visuell1-4 ergab die ROC-Analyse (Abbildung 15) eine Fläche unter der Kurve von 0,795 ( $\pm 0,104$ ). Es bestand eine ausreichende Signifikanz.

Die Qualitätsmerkmale (Tabelle 8) dieses Tests errechneten sich aus den n = 2 falsch-negativ beurteilten Patientinnen 11 und 15, was eine Sensitivität von 75,00 % ergab.

Viermal erfolgte eine falsch-positive Beurteilung, was die Fälle 8,14, 26 und 29 betraf (s.o.). Die Spezifität war folglich 63,64 %. Die pK war 60,00 %, die nK 77,78 %.

Die Mediane der Auswertung visuell1-4 für Responder und Nonresponder entsprachen denen des Gesamtkollektivs (Responder 2plus; Nonresponder 1plus).

#### **5.2.7.2 Semiquantitativ: planar**

Im Rahmen des zugrunde gelegten Signifikanzniveaus von  $p \leq 0,05$  sind sowohl die stationären Werte Qplanar4 mit  $p = 0,091$  als auch die Werte Qplanar4% mit  $p = 0,062$  nicht ausreichend signifikant für die Gruppe der LABC gewesen. Es lag eine zu große Überlappung der Werte vor, was die beiden Box-Plots in Abbildung 36 und 37 verdeutlichen.

Hätte man den Fall 11, der oben schon als Grenzfall besprochen wurde, aus der Beobachtung ausgeschlossen, so ergäbe sich eine Signifikanz von  $p = 0,027$  in beiden Auswertungen. Die ROC-Kurve wurde in Abbildung 20 dargestellt.

Für die Prozent-Auswertung hätte die ROC-Analyse dann eine Fläche von 0,818 ( $\pm 0,101$ ) ergeben. Bei einem Qplanar4% von  $\leq 25$  % wäre die Sensitivität 71,40 % und die Spezifität 81,80 % gewesen. Bei der Qplanar4-Berechnung wären bei einem Cut-off von  $\leq 0,25$  identische Resultate errechnet worden ( $\pm 0,106$ ).

### **5.2.7.3 Semiquantitativ: SPECT n = 18**

Es wurden n = 18 Fälle untersucht, da bei Fall 25 keine SPECT-Daten erhoben wurden.

In der semiquantitativen Berechnung der Quotienten  $Q_{spect4}$  war eine ausreichend signifikante Verteilung der Werte zwischen Respondern und Nonrespondern ermittelt worden. In der ROC-Analyse (Abbildung 26) betrug die Fläche unter der Kurve 0,812 ( $\pm 0,134$ ), aus der sich grafisch ein optimaler Cut-off von  $Q_{spect4} \leq 0,25$  ergab. Die Sensitivität betrug 85,71 %, die Spezifität 90,91 %. Falsch-positiv wurde der Fall 29 beurteilt, falsch-negativ der Ausreißer 11.

85,71 % der von der Methode bei  $Q_{spect4} \leq 0,25$  als Responder bewerteten Fälle waren auch wirkliche Responder (pK), 90,91 % der von der Methode bei  $Q_{spect4} > 0,25$  als Nonresponder bewerteten Fälle waren auch wirkliche Nonresponder (nK) (Tabelle 10).

In der Auswertung der prozentualen Verlaufswerte war die Signifikanz mit  $p = 0,056$  nicht ausreichend. Grafisch war die zu große Überlappung der Werte im Boxplot zu erkennen (Abbildung 39). Durch den versuchsweisen Ausschluss von Fall 11 ergab sich dann eine exakte Signifikanz von  $p = 0,020$ . Für einen Cut-off von  $Q_{spect4} \leq 10\%$  hätte sich eine Sensitivität von 57,14 %, eine Spezifität von 90,91 % bei pK von 80,00 % und nK von 76,92 % errechnen lassen. Fall 29 wäre falsch-positiv, die Fälle 11, 15 und 30 wären falsch-negativ bewertet worden.

### **5.2.8 MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung Responder vs. Nonresponder: Inflammatorisch n = 11**

Nachdem nicht alle Wertebestimmungen im LABC-Kollektiv eine ausreichende Signifikanz aufwiesen, wurde nun geklärt, wie sich die Testergebnisse im Kollektiv der fortgeschrittenen Mammakarzinome mit inflammatorischer Komponente bei der Unterscheidung von Therapierespondern und Nonrespondern verhielten. Insgesamt fielen n = 11 Patientinnen in diese Gruppe, wobei n = 3 als Responder eingeteilt wurden.

#### **5.2.8.1 Visuell**

In der visuell4-Untersuchung des Postchemo-Scans ergab sich eine ausreichende Signifikanz der Ergebnisse. Wiederum wurde der Cut-off unter zu Hilfenahme einer ROC-Kurve (Fläche  $0,917 \pm 0,088$ ; Abbildung 12) ermittelt und lag bei  $visuell4 \leq 1$  plus (+). Somit umfassten die Inflammatorischen Responder auch die Fälle, die visuell noch

eine geringe pathologische Restspeicherung aufwiesen. Hierin lag der Unterschied zu den LABC. Die Sensitivität war 100,00 %. Zwei Nonresponder sind durch den Test falsch-positiv eingestuft worden, was einer Spezifität von 75,00 % entsprach. Es handelte sich um die Fälle 5 und 9. Beide wurden initial mit einer niedrigen Speicherintensität von 2plus (++) eingestuft und in beiden Fällen lag eine Multifokalität vor. Bei Fall 5 war auch die gemessene Ausgangstumorgroße von 1,2 cm klein. Nach Abschluss der Chemotherapie lag sie dann bei 0,9 cm, was in der Literatur als eine durch die Szintigraphie grenzwertig noch zu bestimmende Tumorgroße galt (s.o.).

Die pK betrug 60,00 %, die nK 100,00 % (Tabelle 7).

In der Differenzwert-Untersuchung visuell1-4 wurde keine ausreichend signifikante Werteverteilung angegeben ( $p = 0,085$ ).

#### **5.2.8.2 Semiquantitativ: planar**

In der planaren semiquantitativen Wertebestimmung lag wiederum eine ausreichende Signifikanz der Quotientenverteilung vor. Gegenüber der visuellen Auswertung ließ sich die Genauigkeit des Tests durch eine rechnerische Quantifizierung der Werte verbessern. Die Sensitivität bei einem Cut-off von  $Q_{\text{planar4}} \leq 0,45$  blieb bei 100,00 % gleich, die Spezifität konnte aber noch gesteigert werden, nämlich auf 87,50 %. Die pK war 75,00 % und die nK war 100,00 % (Tabelle 8). Falsch-positiv beurteilt wurde Fall 9. Fall 5, der noch in der visuellen Auswertung falsch-positiv beurteilt wurde, konnte in dieser Auswertung richtig-negativ als Nonresponder identifiziert werden. Die Fläche unter der ROC-Kurve (Abbildung 19) war  $0,917 (\pm 0,091)$  und lag damit deutlich über der der LABC (Tabelle 19), was somit auch für die Sensitivität und die Spezifität galt.

Die einzige pCR, Fall 3, lag mit ihrer Initialspeicherung schon unter dem Cut-off, weshalb sie hier zwar als richtig-positiv beurteilt wurde, aber dennoch in die wohl nicht zu beurteilende Gruppe mit geringer Initialspeicherung gezählt werden sollte.

Die deutliche Überlappung der beiden Inflammatorischen Boxplot-Perzentilen (Abbildung 37), nämlich der 75. für die Responder und die 25. für die Nonresponder, verdeutlichten auch grafisch, warum keine ausreichende Differenzierung ( $p = 0,279$ ) der prozentualen Auswertung des Postchemo-Scans,  $Q_{\text{planar4}}$ , möglich war.

### **5.2.8.3 Semiquantitativ: SPECT**

Die Datenerfassung in der SPECT-Untersuchung reduzierte sich noch einmal auf  $n = 8$  Patientinnen. Die  $n = 3$  Responder blieben im Kollektiv erhalten.

In der Postchemo-Untersuchung Qspect4 lag der Idealfall eines statistischen Tests vor. Die Fläche unter der ROC-Kurve war  $1,0 \pm 0,000$  (Abbildung 26) mit einer Sensitivität, Spezifität, pK und nK von 100,00 % (Tabelle 11) bei einem Cut-off von  $Q_{\text{spect4}} \leq 0,45$ . Somit übertraf diese Auswertung sämtliche bisherigen Testergebnisse aller Kollektive, allerdings bei kleiner Fallzahl (Tabelle 19).

Die semiquantitativen Prozentwerteberechnungen des Postchemo-Scans nach der Methode  $Q_{\text{spect4}\%}$  waren mit  $p = 0,393$  nicht zu verwerten. Die Überlappung der Wertebereiche verdeutlicht der Boxplot (Abbildung 39).

### **5.2.8.4 Zusammenfassung Inflammatorische- und LABC-Unterkollektive**

Der Vergleich zwischen den beiden Untergruppen (Tabelle 19) der fortgeschrittenen Karzinome mit inflammatorischer Komponente und ohne (LABC), war aufgrund einer ausreichenden Signifikanz nur in der visuellen-, der SPECT- sowie in der planaren-Auswertung, nach Ausschluss eines Ausreißerfalles bei den LABC, möglich.

Hierbei zeichnete sich anhand der ROC-Analysen eine Überlegenheit des Inflammatorischen Kollektivs ab.

Die Cut-offs der Inflammatorischen Karzinome lagen bei einer höheren Restaktivität als die der LABC (visuell4: 1plus (+) vs. (0);  $Q_{\text{planar4}}: \leq 0,45$  vs.  $\leq 0,25$ ;  $Q_{\text{spect4}}: \leq 0,45$  vs.  $\leq 0,25$ ).

Die Sensitivität bei den Inflammatorischen war in diesen drei Untersuchungen durchgehend bei 100,00 %, wohingegen sie sich bei den LABC zwischen 62,40 % und 85,71 % befand.

Bei den semiquantitativen Bestimmungen lagen auch die pK (Inflammatorische 75,00 bis 100,00 %; LABC 71,43 bis 85,71 %) und die nK (Inflammatorische 100,00 % und LABC 81,82 bis 90,91 %) der Inflammatorischen höher als die der LABC.

In der visuellen Auswertung waren die Inflammatorischen den LABC zwar in der Sensitivität (100,00 % vs. 62,50 %) überlegen, nicht aber in der Spezifität (75,00 % vs. 100,00 %).

Die Ergebnisse zeigten auch hier, dass eine zusätzlich zur visuellen Auswertung durchgeführte Semiquantifizierung die Genauigkeit der MIBI-Szintigraphie erhöhte. Die Vorteile der Differenzierungsmöglichkeit bei den Inflammatorischen basierte auf geringen Fallzahlen und sollte in weiteren Studien verifiziert werden.

Es konnte noch einmal gezeigt werden, dass falsch-positive und falsch-negative Einteilungen dann vorgenommen wurden, wenn eine Multifokalität und/oder eine zu geringe Speicherintensität des Karzinoms im Baseline-Scan, sowie im Postchemo-Scan eine Resttumorgröße im Grenzwertbereich von 1 cm ( $\pm 0,1$  cm) vorlag.

### **5.2.9 MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung CR vs. NR+PR**

Aufgrund der Fehlerbreite bei der Bestimmung der anatomischen Tumorgrenzen und dem auch schon in der Literatur aufgetretenem Phänomen, dass eine NR, die einen Speicherintensitätsrückgang von MIBI erreichte, nicht richtig von einer PR unterschieden werden konnte (62), sollte ein besonderes Augenmerk auf die Betrachtung CR vs. NR (PR und NR) gelegt werden. Hier wurden die Fehler und Grenzfälle minimiert, da die anatomische Grenze für den Rückgang der Tumorgröße um  $\geq 50$  % für einen Therapieresponder wegfiel. Somit reduzierte sich die Beobachtung auf n = 4 Responder bei n = 26 Nonrespondern.

Die Responder entsprachen laut Definition den klinischen Komplettrespondern (CR), die bereits einen Vorteil im Hinblick auf das DFS und das Gesamtüberleben im Vergleich mit einer PR und NR aufzeigten (s. Einleitung) (16).

Es erfolgte keine gesonderte Betrachtung der LABC- und der Inflammatorischen-Karzinomgruppen mehr. Eine Beurteilung der auf den Ausgangswert bezogenen Speicheränderungen des Scan3 wurde durchgeführt.

#### **5.2.9.1 Visuell**

In der Abbildung 40 wird anhand der Werteverteilung ersichtlich, dass sich immer noch Überlappungen zwischen den beiden Gruppen ergaben. Fall 3 wurde bei einem Cut-off von  $\text{visuell} = 0$  falsch-negativ beurteilt (Sensitivität 75,00 %), Fall 12, 23 und 30, alle PR, wurden falsch-positiv beurteilt, was einer Spezifität von 88,46 % gleichkam. Die pK war also nur 50,00 %, die nK 95,83 % (Tabelle 12).

Die postoperative Tumorgröße bei Fall12 war 1,0 cm, bei Fall 23 0,8 cm, bei Fall 30 erstaunlicherweise 3,6 cm.

Für diese Gruppe errechnete sich eine Fläche unter der ROC-Kurve von 0,875 ( $\pm 0,082$ ).

Die Auswertung der Differenzwerte visuell1-4 war ausreichend signifikant und mit einer Fläche von  $0,837 (\pm 0,135)$  unter der Kurve (Abbildung 42) schlechter als die der stationären Werte. Die Aufteilung der Werte ist grafisch in Abbildung 44 dargestellt. Falsch-negativ beurteilt wurde demnach wieder Fall 3, falsch-positiv Fall 25. Letzter war, entgegen den Angaben aus der Literatur (s.o.), ein initial gut speicherndes Adenokarzinom, das eine Tumorgrößenabnahme von 5 cm auf 1,8 cm erfuhr und eine PR hatte. Die Sensitivität im Vergleich zu den stationären Werten blieb bei 75,00 % gleich, die Spezifität steigerte sich auf 96,15 %. Auch stieg die pK auf 75,00 % und die nK auf 96,15 % (Tabelle 14) an.

Im Scan3 war bereits wieder eine signifikante Responsekontrolle möglich. Die Fallzahl, für die diese Beobachtungen galt, war insgesamt  $n = 10$ , von denen  $n = 3$  (Fall 13, 16 und 18) eine pINV waren. Eine ROC-Analyse erbrachte das nahe dem Idealwert von 1,0 liegende Ergebnis von  $0,952 (\pm 0,068)$  (Abbildung 42), nach deren grafischem Verlauf sich eine Sensitivität von 100,00 % und eine Spezifität von 85,71 % bei einem falsch-positiven Ergebnis (Fall 29) ergab. Dieser war eine NR mit einer Ausgangstumorgröße von 6,0 cm und einer posttherapeutischen Tumorgröße von 5,0 cm mit Multifokalität und ist schon in den vorangegangenen Auswertungen als falsch-positiv beurteilt worden. Die Testqualitäten galten für den auch schon in der „Responder ist PR, pCR und pINV“ verwendeten Cut-off von visuell1-3  $\geq 2$ plus (++). Die pK belief sich auf 75,00 %, die nK auf 100,00 % (Tabelle 14).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für eine fehlende Mehrspeicherung in der visuellen Auswertung im Postchemo-Scan, also (0), in Zusammenschau mit den „Gesamtrespondern“ galt, dass dieses Kriterium niemals bei den Nonrespondern auftrat, also immer auch eine Response auf die Chemotherapie vorlag. Eine makroskopische pathologische Response (pCR, pINV), die ja einer klinischen Komplettresponse (CR) entsprach, konnte nicht mit maximaler Sicherheit durch die visuelle Beurteilung der Szintigraphie vorhergesagt werden.

Es gilt also die von Tiling et al. schon beobachtete Tatsache, dass kleine invasive Tumorreste bis zu einer Größe von 1 cm und eine histopathologische Vollremission



anhand der qualitativen visuellen Auswertung nicht voneinander zu unterscheiden sind (62).

Die Vergleichswerte wurden in Tabelle 20 zusammengefasst. In der stationären visuellen Auswertung stieg, bei gleichem Cut-off von visuell4 = (0), die Sensitivität immerhin auf 75,00 % gegenüber der Gruppe der Responder (Sensitivität 54,55 %) an, zu denen auch die PR gerechnet wurden („Gesamtresponder“). Die Spezifität hingegen fiel im Vergleich auf 88,46 % ab. Die Fläche unter der ROC-Kurve war nur minimal größer und somit erfolgte keine wesentliche Verbesserung der Differenzierungsmöglichkeiten.

	Signifikanz (p)	Cut-off (visuell in plus; planar und SPECT in Q oder Q %)	ROC (± SF) Fläche unter der Kurve	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positive Korrektheit (%)	Negative Korrektheit (%)
<b>visuell</b>							
Postchemo-Scan	0,014**	0	0,875 (± 0,082)	75,00	88,46	50,00	95,83
Scan3	0,071						
<b>visuell Differenz</b>							
Postchemo-Scan	0,031**	3	0,837 (± 0,135)	75,00	96,15	75,00	96,15
Scan3	0,033**	≥ 2	0,957 (± 0,068)	100,00	85,71	75,00	100,00
<b>planar</b>							
Postchemo-Scan	0,082		0,779 (± 0,097)				
<b>planar %</b>							
Postchemo-Scan	0,139		0,740 (± 0,127)				
Scan3	0,017**	≤ 20	1,000 (± 0,000)	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>SPECT</b>							
Postchemo-Scan	0,021**	≤ 0,15	0,858 (± 0,095)	75,00	86,36	50,00	95,00
<b>SPECT %</b>							
Postchemo-Scan	0,081		0,784 (± 0,189)				
Scan3	0,017**	≤ 20	1,000 (± 0,000)	100,00	100,00	100,00	100,00

**Tabelle 20 Responder (pCR, pINV) vs. Nonresponder (PR, NR, PD): Testqualitätsmerkmale, ROC-Analysen, Cut-off-Werte und Signifikanzniveaus. \*\*: p ≤ 0,05**

Durch die Quantifizierung der visuellen Responsebewertung nach dem Differenzprinzip konnte eine Anhebung der Genauigkeit der Responsekontrolle entstehen. So war hier ein Cut-off von 3plus (+++) bei visuell4 fast alleine den klinischen Komplettrespondern

vorbehalten, mit nur einem falsch-positiven Ergebnis, also einer Spezifität von 96,15 %, was deutlich über der Spezifität der Gesamtresponder (78,95 %) lag.

Im Mittel nach 39,90 Tagen Chemotherapie (Scan3) konnte man mit einer Wahrscheinlichkeit von 100,00 % sagen, dass ein Cut-off von visuell1-3  $\geq$  2plus (++) als positives Testergebnis für einen klinischen Komplettresponder zu werten war. Die Spezifität stieg hingegen nur leicht an.

### **5.2.9.2 Semiquantitativ: planar**

Es war keine ausreichende Signifikanz für die Differenzierung einer pCR oder pINV gegenüber den NR in den beiden Typen der semiquantitativen Wertebestimmungen aus den planaren Bildern für den Postchemo-Scan errechnet worden. Die Überlappungen der Werte aus beiden Gruppen sind zu häufig gewesen.

In der Literatur fand sich bei Mankoff et al. (36) für einen makroskopisch pathologischen Therapieresponder eine mittlere Speicherintensitätsabnahme im Postchemo-Scan von – 58 % ( $p = 0,005$ ).

Im Scan3 jedoch gab es wieder ein hochsignifikantes Ergebnis der ROC-Analyse für die Auswertung der Aufnahmen nach Qplanar3%.

Die Werteverteilung (Abbildung 45) ließ eine gute Differenzierung zwischen den beiden Gruppen erkennen. Die Fläche unter der Kurve war dementsprechend mit 1,00 ( $\pm 0,000$ ) ideal (Abbildung 46). Bei einem Cut-off von  $Qplanar3\% \leq 20\%$  waren die Testqualitätsmerkmale allesamt bei 100,00 %. Bei den Respondern handelte es sich hierbei ausschließlich um pINV.

Im Vergleich zur Werteberechnung im Kollektiv „Gesamtresponder“ konnte die Spezifität von 80 % auf 100 % gesteigert werden. Das Gleiche galt auch für die pK.

Der Median für eine makroskopisch pathologische Komplettresponser lag bei  $Qplanar3\% = 9,09\%$  Restspeicherung, wohingegen die Nonresponder einen Median von  $Qplanar3\% = 79,83\%$  Restspeicherung aufwiesen.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit eine Differenzierung zwischen den Respondern (pCR und pINV) gegenüber den Nonrespondern (PR und NR) anhand der planaren Quotienten im Postchemo-Scan nicht mit ausreichender Signifikanz durchgeführt werden.

Die Vergleichswerte sind in Tabelle 20 zusammengefasst. Im Scan3 hingegen hatte eine makroskopisch pathologische Komplettresponse im Median nur noch 10 % seiner Speicherintensität im Vergleich zum Ausgangsspeicherwert im Baseline-Scan ( $p = 0,017$ ). Für einen Cut-off von  $Q_{\text{planar3\%}} \leq 20 \%$  ergaben sich eine Sensitivität und Spezifität von 100,00 %. Somit war im Mittel am Tag 39,90 nach der Chemotherapie eine Restspeicherung von unter 20 % beweisend für eine spätere makroskopisch pathologische CR.

### **5.2.9.3 Semiquantitativ: SPECT**

Insgesamt kam es zur Auswertung von  $n = 26$  Patientinnen, von denen  $n = 4$  eine makroskopisch pathologische Komplettremission (CR) hatten.

Die signifikante Untersuchung der stationären SPECT-Werte nach der Chemotherapie ergab, nach einer ROC-Analyse mit  $0,858 (\pm 0,095)$  für einen Cut-off von  $Q_{\text{spect4}} \leq 0,15$ , eine Sensitivität von 75,00 % und eine Spezifität von 86,36 %. Falsch-positiv beurteilt wurden die Fälle 12, 23 und 29, falsch-negativ Fall 3.

Fall 29, eine NR, wurde auch schon in der Betrachtung der „Gesamtresponder“ falsch-positiv beurteilt. Die Fälle 12 (PR) und 23 (PR) wurden ebenfalls in der stationären visuellen Auswertung (s.o.) falsch-positiv beurteilt. Sie wiesen eine posttherapeutische Tumorgröße von  $\leq 1$  cm auf. Sie waren somit auch durch eine Semiquantifizierung nicht von den CR abzugrenzen.

Im Vergleich zum Kollektiv der „Gesamtresponder“ blieb der Cut-off gleich, die Fläche unter der Kurve wurde jedoch größer, was einen Anstieg der Sensitivität und Spezifität um etwa 5 Prozentpunkte zur Folge hatte.

Die Berechnungen nach  $Q_{\text{spect4\%}}$  waren nicht ausreichend signifikant.

In der Prozent-Auswertung des Scan3 allerdings lag wieder ein signifikanter MIBI-Speicherunterschied zwischen den makroskopischen pathologischen CR und den NR vor. Die ROC-Kurve war, wie auch schon in der planaren Untersuchung, ideal geformt (Fläche unter der Kurve 1,00), was bei einem Cut-off von  $Q_{\text{spect3\%}} \leq 20 \%$  eine Sensitivität, Spezifität, pK und nK von 100,00 % bedeutete.

In der Arbeit von Tiling et al. (Gesamtkollektiv von n = 7 Patientinnen) konnte nach einer Chemotherapiedauer von 26 bis 30 Tagen in einer semiquantitativen Auswertung der SPECT-Bilder ein Abfall von ungefähr 60 % für eine CR diagnostiziert werden (63). Dies hätte in dieser Arbeit einer Restspeicherung von 40 % vom Baseline-Scan entsprochen.

In der Untersuchung zum Zeitpunkt des Scan3 stimmten die SPECT- und die planaren-Auswertungen hinsichtlich ihrer Genauigkeit und auch des errechneten Cut-offs von  $\leq 20$  %, der eine makroskopisch pathologische Komplettresponse beschrieb, überein.

Im Vergleich zum Kollektiv der „Gesamtresponder“ blieb der Cut-off gleich, die Sensitivität stieg von 75 % auf 100,00 % an, die nK stieg von 85,71 % auf 100,00 % an.

#### **5.2.9.4 Zusammenfassung Differenzierung CR vs. NR (PR und NR)**

Die makroskopischen pathologischen Komplettremissionen (CR) sind durch die Auswertungsmethoden visuell, visuell-Differenz und SPECT im Postchemo-Scan mit ausreichender Signifikanz und gleichbleibender Sensitivität von 75,00 % diagnostiziert worden, wenn die PR zur Gruppe der Nonresponder gerechnet wurde. Die Spezifität lag zwischen 85,71 % und 96,15 %. Die pK bewegte sich zwischen 50,00 % und 100,00 %, die nK war immer über 95,00 % (95,83 % bis 100,00 %).

Nach Beginn der Chemotherapie konnte mit hoher Genauigkeit bereits im Mittel am 39,90 Tag eine makroskopisch pathologische Komplettremission diagnostiziert werden. In der Auswertung visuell1-3 war hierfür der Cut-off visuell1-3  $\geq 2$ plus (++) (Sensitivität 100,00 %, Spezifität 85,71 %), bei Qplanar3% und Qspect3% war bei einer optimalen ROC-Kurve für einen Cut-off von  $\leq 20$  % die Sensitivität und Spezifität jeweils 100,00 %. Auch hier brachte also eine semiquantitative Auswertung einen signifikanten Informationsgewinn im Vergleich mit dem Kollektiv der „Gesamtresponder“.

Niemals hatte zu diesem Zeitpunkt eine PR bereits einen Speicherabfall von weniger als 20 % vom Ausgangswert erlangt.

Auch in diesen Auswertungen erfolgten falsch-positive und falsch-negative Einteilungen vornehmlich bei Multifokalität, geringer initialer MIBI-Speicherung im Baseline-Scan sowie bei Grenzfällen einer posttherapeutischen Tumorgröße von  $\leq 1$  cm.

## 5.2.10 MIBI-Mammaszintigraphie zur Differenzierung CR vs. PR

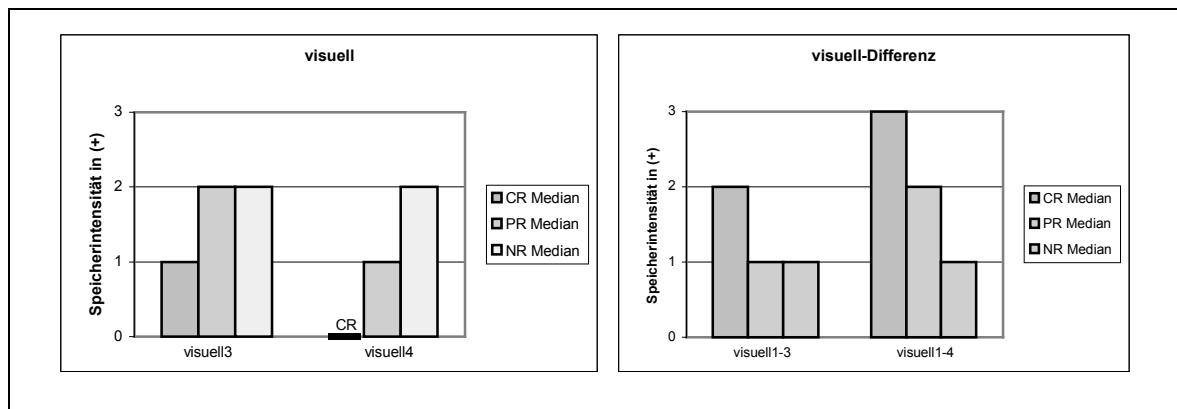
Innerhalb der Therapieresponder wurde noch der Versuch unternommen, zwischen einer PR und einer makroskopischen pathologischen Komplettremission (pCR und pINV) zu unterscheiden. Dieses war in keiner der durchgeführten Auswertungsmethoden mit ausreichender Signifikanz möglich ( $p > 0,200$ ).

Eine Unterscheidung der Speicheränderungen innerhalb dieser Gruppen ließ sich nur rein deskriptiv vornehmen, um einen Trend erkennen zu können.

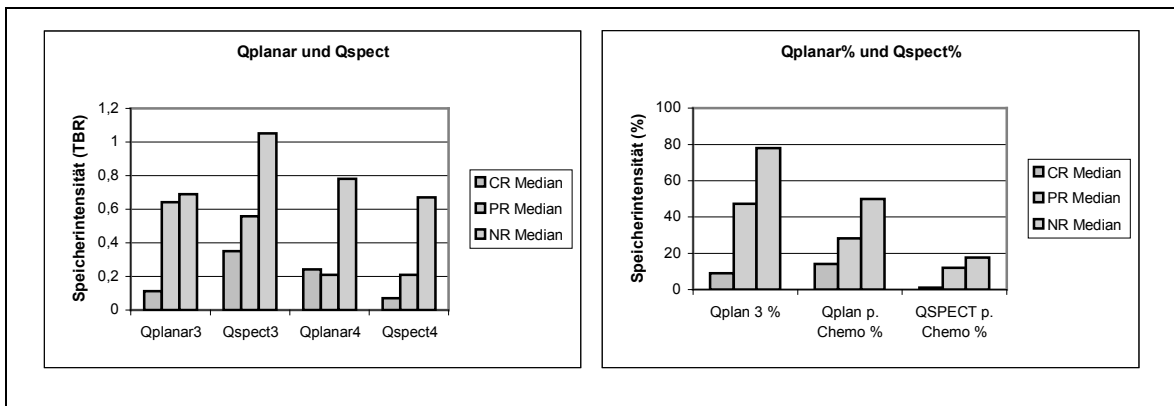
Aus der Tabelle 21 und den Abbildungen 51 und 52 lässt sich entnehmen, dass die CR bei der Postchemo-Auswertung im Median fast immer eine geringere Speicherintensität aufwies als die PR, die wiederum für sich gesehen eine niedrigere MIBI-Endspeicherung im Median aufzeigte als die NR.

		visuell3	visuell4	Differenz visuell1-3	Differenz visuell1-4	Qplanar3	Qplanar4	Qplanar3%	Qplanar4%	Qspect3	Qspect4	Qspect4%
PR	N	1	7	1	7	1	7	1	7	1	6	6
	Median	2,00	1,00	1,00	2,00	0,64	0,21	47,41	28,15	0,56	0,21	12,15
CR (pCR; pINV)	N	3	4	3	4	3	4	3	4	3	4	4
	Median	1,00	0,00	2,00	3,00	0,11	0,24	9,09	14,17	0,35	0,07	1,28
NR	N	6	19	6	19	6	19	6	19	6	16	16
	Median	2,00	2,00	1,00	1,00	0,69	0,78	77,86	50,00	1,05	0,67	17,75

**Tabelle 21** PR, CR und NR: Medianwerte für alle Auswertungen zum Zeitpunkt des Scan3 und Scan4 mit jeweiliger Fallzahlangebe. Visuell in plus, Qplanar und Qspect als TBR, Qplanar% und Qspect% als Prozentwerte.



**Abbildung 51** visuell und visuell-Differenz, Säulendiagramme: Mediane deskriptiv für CR, PR und NR zum Zeitpunkt des Scan3 und Postchemo-Scan (Scan4).



**Abbildung 52** Qplanar, Qspect, Qplanar%, Qspect%, Säulendiagramme: Mediane deskriptiv für CR, PR und NR zum Zeitpunkt des Scan3 und Postchemo-Scan (Scan4).

In den Untersuchungen zum Zeitpunkt des Scan3 ließ sich ein Unterschied in allen Medianen der semiquantitativen Auswertungen ermitteln. Bei den visuellen Beurteilungen unterschieden sich die PR und die NR im Scan3 nicht voneinander, die CR wurde aber im Median schon geringer beurteilt als diese beiden Gruppen. Allerdings berechnete sich der Median der PR im Scan3 nur durch einen einzigen Wert.

In der Literatur wurden jedoch einige Angaben über die mögliche Differenzierung zwischen einer CR und einer PR gemacht.

Bei Mankoff et al. betrug nach zwei Monaten der Mittelwert der Speicherabnahme – 35 % für einen klinischen Responder und + 17 % für einen klinischen Nonresponder ( $p < 0,001$ ). Die ROC-Analyse zeigte für die prozentuale Speicherabnahme im Zweimonats-Scan eine Fläche unter der Kurve von 0,86 ( $\pm 0,11$ ) zur Unterscheidung zwischen einer CR und einer PR. Diese Analyse war allerdings ohne eine ausreichend hohe statistische Signifikanz.

In einer semiquantitativen Analyse wurde bei 40 % Speicherintensitätsabnahme im letzten Scan in Bezug auf den Baseline-Scan, der hier zwischen 2 und 9 Wochen vor dem letzten Zyklus Chemotherapie stattgefunden hatte (die Gesamtdauer der Chemotherapie betrug dann  $> 3$  Monate), in einer weiteren ROC-Analyse (Fläche unter der Kurve  $0,96 \pm 0,05$ ) mit 100 % Sensitivität und 89 % Spezifität eine CR von einer PR unterschieden. Allerdings waren diese Daten aufgrund geringer Fallzahlen ( $n = 19$ ) auch nicht signifikant ( $p = 0,14$ ). Als Speicherintensitätsabnahme für diesen Scan errechneten sie einen Mittelwert von – 58 % für einen CR und – 18 % für einen PR ( $p = 0,005$ ).

Dies bewies, dass zwar ein Therapiemonitoring auf der Ebene einer pathologischen Responsekorrelation gut möglich, eine Differenzierung zwischen einer makroskopisch pathologischen CR und einer PR mittels eines genauen Cut-offs hingegen statistisch nicht signifikant war (36).

Auch bei Tiling et al. war nach 26 bis 30 Tagen neoadjuvanter Chemotherapie eine Differenzierung anhand des durchschnittlichen Speicherverlustes der CR in der semiquantitativen SPECT-Auswertung, der mit 60 % angegeben wurde, und einer PR, bei denen der Speicherabfall mit 40 % vom Ausgangswert errechnet wurde, möglich. Allerdings erlaubte in dieser Untersuchung die geringe Fallzahl von n = 7 Patientinnen keine exakte und signifikante Bestimmung eines Cut-offs zwischen diesen beiden Gruppen von Therapierespondern (63).

### **5.2.11 Abschließende Beurteilung**

In Anbetracht der Ergebnisse dieser Promotionsarbeit war ein Therapiemonitoring bei der neoadjuvanten Chemotherapie von fortgeschrittenen Mammakarzinomen mit Hilfe der MIBI-Mammaszintigraphie möglich.

Nach Beginn einer Chemotherapie konnte im Mittel bereits nach 39,90 Tagen ein Ansprechen des Tumors auf die Therapie nachgewiesen werden und entsprach damit den Daten aus der bisher veröffentlichten Literatur. Die semiquantitativen Berechnungen  $Q_{\text{planar}}3\%$  und  $Q_{\text{spect}}3\%$  waren hinsichtlich der Genauigkeit ihrer Ergebnisse denen der visuellen Auswertung überlegen.

Die MIBI-Mammaszintigraphie war sowohl der Mammographie als auch anderen klinischen Untersuchungsmethoden, die sich nur auf das Messen der Tumorgöße bezogen, überlegen. Die Sensitivität wurde hier in Studien mit 30 % für die richtig-positive Entdeckung einer CR angegeben. Die Spezifität erzielte 91 % (35).

Eine semiquantitative Analyse brachte einen signifikanten Vorteil in der Ergänzung zur visuellen Diagnostik. Die besten Ergebnisse erreichte in dieser Arbeit die SPECT-Auswertung nach den Kriterien „ $Q_{\text{spect}}4$ “.

Die Responsekontrolle der fortgeschrittenen Karzinome mit inflammatorischer Komponente konnte durch die MIBI-Mammaszintigraphie mit einer höheren Genauigkeit durchgeführt werden als im Kollektiv der LABC. Inflammatorische Responder wiesen eine höhere Restaktivität im Postchemo-Scan auf als die LABC-Responder. Dies könnte eine getrennte Beurteilung bei einem Therapiemonitoring mittels Mammaszintigraphie notwendig machen.

In Anbetracht niedriger Fallzahlen der beiden Unterkollektive sollte diese Aussage jedoch in weiterführenden Studien, auch zu eher nach Beginn der Chemotherapie durchgeführten Untersuchungszeitpunkten, auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Diagnose des Vorliegens einer makroskopischen pathologischen Komplettremission (CR) war nach Abschluss der Chemotherapie mittels MIBI-Szintimammographie in der visuellen (visuell4 und visuell1-4) und semiquantitativen SPECT-Auswertung mit guten Testergebnissen möglich.

Die Differenzierung einer CR war ebenfalls bereits schon 39,90 Tage nach Beginn der Chemotherapie mit optimalen Testergebnissen bei einem Cut-off von  $\leq 20\%$  in der „Qspect3%-“ und der „Qplanar3%-“ Untersuchung möglich.

Das Ziel der Detektion der von der neoadjuvanten Chemotherapie angestrebten pCR durch die Szintigraphie konnte weder in dieser Promotionsarbeit noch in der Literatur mit ausreichender Signifikanz erreicht werden. Mankoff et al. berichteten über einen Mittelwert des Speicherverlustes für eine pCR von  $-61\%$  und einer pINV von  $-55\%$ . Es bestand aber keine ausreichende Signifikanz für diese Ergebnisse ( $p = 0,5$ ) (36).

Eine Einschränkung bei der Möglichkeit zur Differenzierung zwischen einem Therapieresponder und einem Therapienonresponder schien bei vorliegender Multifokalität, initial zu geringer MIBI-Speicherung des Karzinoms im Baseline-Scan sowie einer posttherapeutischen Tumorgröße im Grenzbereich von  $\leq 1$  cm zu liegen. Fast alle in der Promotionsarbeit als falsch-positiv oder falsch-negativ beurteilten Fälle wiesen eine oder mehrere dieser Ursachen auf.

Im Hinblick der Steigerung der Aussagekraft und der Vergleichbarkeit der Ergebnisse in weiteren Mammaszintigraphiestudien wäre ein einheitliches Studiendesign und vor allem die Einführung einer weltweit standardisierten, einheitlichen Bilderauswertung wünschenswert.

Zur Semiquantifizierung erschiene das Abrücken der ROI-Anlage von der Umgrenzung des gesamten Tumorareals als sinnvoll, da hiermit eine wesentliche Fehlerquelle ausgeschaltet werden könnte. Die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen dürfte unter einer



fest definierten Lokalisation und Größe der „Tumor-ROI“, die sich am Punkt der maximalen cts/pix orientierten, sowie der der „Normalbrustparenchym-ROI“, die in der kontralateralen Mamma liegen sollte, um „Platzproblemen“ bei sehr kleinen Mammæ vorzubeugen, deutlich zunehmen (siehe Mankoff et al.). Ein weiterer Vorteil wären die höheren Quotientenwerte, die feinere Abstufungen in einem größeren Messbereich zulassen sollten und somit das Problem dieser Promotionsarbeit bei initial zu geringer Speicherintensität beseitigen könnten.

Diese Arbeit und der Vergleich mit den bisher vorhandenen Studienergebnissen lassen die Beurteilung zu, dass die MIBI-Szintimammographie im Rahmen des Therapiemonitorings eine sehr gut funktionierende Methode ist, die zudem bereits ab dem 39,90 Tag nach Beginn der Chemotherapie eine Response des Tumors anzeigte.

Durch eine Standardisierung der Auswertungsmethoden des Bildmaterials könnte vor allem in der Sensitivität und auch noch in der Spezifität eine Verbesserung erreicht werden.

Es steckt also noch Potential in dieser Art der apparativen Diagnostik, die bei breiter Verfügbarkeit, geringem Kostenaufwand sowie einer vergleichsweise geringen Strahlenbelastung für die Patientin als sehr gute Methode zum Therapiemonitoring bei neoadjuvanter Chemotherapie angesehen werden sollte.

## 6 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die immer populärer werdende Methode der neoadjuvanten Chemotherapie benötigt eine bestmögliche Responsskontrolle durch apparative Diagnostikmethoden, um gegebenenfalls auf ein Nichtansprechen des Tumors schnellstmöglich reagieren zu können. Mit der Mammaszintigraphie steht ein Verfahren zur Diagnostik der Brustdrüsenerkrankungen zur Verfügung, das sich in der klinischen Routine aufgrund der Nachweisschwäche bei kleinen Tumoren bis heute nicht durchsetzen konnte. Ziel dieser Arbeit ist es, zu überprüfen, ob mit der  $^{99m}\text{TC}$ -Sestamibi Mammaszintigraphie (MIBI) eine brauchbare und ausreichend genaue Methode für ein apparatives Therapiemonitoring bei der neoadjuvanten Chemotherapie zur Verfügung steht. Als weiterführende Untersuchung wurden Karzinome mit und ohne inflammatorischer Komponente getrennt voneinander auf mögliche Unterschiede in der Methode überprüft. Auch sollte beobachtet werden, ob mit MIBI eine genauere Differenzierung hinsichtlich des histopathologischen Grades der Tumorresponse möglich ist.

**Patientengut und Methoden:** Insgesamt wurden retrospektiv die Daten von  $n = 30$  Patientinnen mit histologisch gesicherten fortgeschrittenen Mammakarzinomen (mindestens pT2) ausgewertet. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs lag zum Zeitpunkt des Baseline-Scans bei 49,67 Jahren (min. 28 / max. 71).  $N = 19$  Fälle waren ohne und  $n = 11$  waren mit einer inflammatorischer Begleitkomponente. Histologisch kamen intraductale-, lobuläre-Karzinomtypen, Adenokarzinome und deren Mischformen vor, die mono- oder multifokal vorlagen. Als klinisch bestimmte Ausgangstumorgroße wurde der größte Durchmesser des Tumors übernommen. Die mittlere Gesamtdauer der Chemotherapie betrug 59,39 Tage (42 / 71). Nach dem „Münchener Neoadjuvantes ET/CMF-Protokoll“ wurden  $n = 19$ , nach dem „GEPAR-DUO“-Protokoll  $n = 2$ , nach einem Epirubicin- und Taxol-Schema  $n = 9$  und  $n = 1$  nach einem neoadjuvanten Chemotherapieschema mit Epirubicin und Cyclophosphamid behandelt. Das Ansprechverhalten des Tumors auf die Chemotherapie wurde anhand der vom Pathologen makro- und mikroskopisch aus dem Operationspräparat bestimmten posttherapeutischen Tumorgroße und deren Größenab- oder -zunahme bestimmt. Die Unterteilung der Response (Tumorgroßenreduktion  $\geq 50\%$ ) erfolgte in eine pathologische Komplettremission (pCR), eine pathologische Komplettremission mit restinvasiven Zellen (pINV) und eine partielle Remission (PR). Alle anderen waren Nonresponder (NR). Jede der  $n = 30$  Patientinnen ist vor Beginn und nach Abschluss der Chemotherapie

mammaszintigraphisch untersucht worden. Im Mittel waren das 78,57 Tage (49 / 104) nach dem ersten Zyklus Chemotherapie. N = 10 Patientinnen wurden zusätzlich noch im Mittel am 9,8 Tag (7 / 16) und am 39,90 Tag (22 / 75) untersucht. Das Bildmaterial der in Bauchlage der Patientin mit einer Ein-/Doppelkopfkamera durchgeführten Planaren-Untersuchungen (n = 30) ist qualitativ-visuell und semiquantitativ, die SPECT-Untersuchungen (n = 26) sind nur semiquantitativ unter Verwendung von „regions of interest“ (ROI) und der Errechnung des jeweiligen „target-/nontarget-Quotienten“ (TBR) nach unterschiedlichen Kriterien ausgewertet worden. Diese Ergebnisse wurden dann nach Berechnung des Signifikanzniveaus mit dem tatsächlichen histopathologischen Responsestatus gegenübergestellt und anhand von ROC-Analysen auf ihre Genauigkeit (Sensitivität, Spezifität) miteinander verglichen. Auch die Positive Korrektheit und die Negative Korrektheit wurden bestimmt. Berechnungen wurden für drei unterschiedliche Responder- und Nonrespondergruppierungen angestellt: Responder (pINV, pCR, PR) und Nonresponder (NR, PD), wobei hier zusätzlich zum Gesamtkollektiv auch auf die Inflammatorischen- und LABC-Unterkollektive eingegangen wurde, klinische Komplettresponder (pCR und pINV) und Nonresponder (PR, NR), Responder (pCR und pINV) und Nonresponder (PR).

**Ergebnisse:** Von den n = 30 Patientinnen waren im inflammatorischen Kollektiv n = 3 Responder (jeweils eine pCR, pINV und PR), n = 8 waren Nonresponder. Im LABC-Kollektiv fanden sich n = 8 Responder (n = 2 pINV und n = 6 PR) sowie n = 11 Nonresponder. Im Münchener-Protokoll, Arm A, gab es n = 2 pINV, n = 3 PR und n = 6 Nonresponder. Im Arm B waren es n = 1 pINV, n = 3 PR und n = 4 Nonresponder. Die Gepar-Duo-Gruppe (Arm 1) ergab n = 1 PR und n = 1 Nonresponder. Bei der nach dem ET-Schema therapierten Patientinnengruppe ergab sich n = 1 pCR und n = 7 Nonresponder. Die EC-Gruppe beinhaltete n = 1 Nonresponder. Die mittlere Ausgangstumorgröße im Gesamtkollektiv betrug 4,85 cm (min. 1,20; max. 10,50), die posttherapeutische Tumorausmessung war bei den Respondern 1,38 cm (0,0; 3,6) und bei den Nonrespondern 4,37 cm (0,9; 8,0). Bei n = 24 Patientinnen wurde der Hormonrezeptor bestimmt, bei n = 7 von ihnen auch der HER-2 neu Status. Hormonrezeptor-positiv und HER-2 neu negativ waren 46 %, hiervon waren 53 % Nonresponder und 25 % Responder. 41 % der übrigen Nonresponder waren Hormonrezeptor negativ und/oder positiv sowie HER-2-neu positiv. 75 % der Responder gehörten dieser Gruppe an. Die Korrelationskoeffizienten ( $p \leq 0,01$ ) im Baseline-Scan waren für visuell1 und Qplanar1 0,702, für visuell1 und Qspect1 0,644 und für Qplanar1 und Qspect1 0,696. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Speicherverhaltens im

Baseline-Scan und dem späteren Chemotherapieresponsestatus bestand nicht (visuell1  $p = 0,627$ , Qplanar1  $p = 0,200$ , Qspect1  $p = 0,869$ ).

Die quantitativ-visuelle Auswertung ergab folgende Ergebnisse: Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt des Postchemo-Scan ( $p = 0,001$ ); Median Responder visuell4 = (0), Median Nonresponder visuell4 = 2plus (++) , Cut-off visuell4 = (0), Fläche unter der ROC-Kurve (Froc) 0,866 (Standardfehler  $\pm 0,071$ ), Sensitivität (S) 54,55 %, Spezifität (Sp) 100,00 %, positive Korrektheit (pK) 100,00 %, negative Korrektheit (nK) 79,17 %.

Für das Inflammatorische Kollektiv ( $p = 0,048$ ) ergab sich: Median Responder visuell4 = 1plus (+), Median Nonresponder visuell4 = 2plus (++) , Cut-off visuell4  $\leq$  1plus (+), Froc 0,917 ( $\pm 0,088$ ), S und nK 100,00 %, Sp 75,00 %, pK 60,00 %.

Für das LABC-Kollektiv ( $p = 0,009$ ) errechnete sich: Median Responder visuell4 = (0), Median Nonresponder visuell4 = 1plus (+), Cut-off visuell4 = (0), Froc 0,847 ( $\pm 0,097$ ), S 62,50 %, Sp und pK 100,00 %, nK 78,57 %. Keine ausreichende Signifikanz bestand für das Kollektiv im Scan3 ( $p = 0,114$ ).

Die Ergebnisse der visuellen Differenzwertberechnung ergaben im Gesamtkollektiv zum Untersuchungszeitpunkt des Postchemo-Scans ( $p = 0,002$ ): Median Responder visuell1-4 = 2plus (++) , Median Nonresponder visuell1-4 = 1plus (+), Cut-off visuell1-4  $\geq$  2plus (++) , Froc 0,825 ( $\pm 0,080$ ), S 72,73 %, Sp 78,95 %, pK 66,67 %, nK 83,33 %.

Keine ausreichende Signifikanz ( $p = 0,085$ ) bestand für das Inflammatorische Kollektiv.

Für die LABC-Untergruppe ( $p = 0,033$ ) berechneten sich: Median Responder visuell1-4 = 2plus (++) , Median Nonresponder visuell1-4 = 1 plus (+), Cut-off visuell1-4  $\geq$  2plus (++) , Froc 0,795 ( $\pm 0,104$ ), S 75,00 %, Sp 63,64 %, pK 60,00 %, nK 77,78 %.

Im Kollektiv des Scan3 ( $p = 0,019$ ) war der Median für einen Responder visuell1-3 = 2 plus (++) , der Median für einen Nonresponder visuell1-3 = 1plus (+), der Cut-off visuell1-3  $\geq$  2plus (++) , die Froc 0,854 ( $\pm 0,127$ ), S und pK (75,00 %), Sp und nK 83,33%.

Die semiquantitative stationäre Werteberechnung aus den planaren Untersuchungen ergab folgende Ergebnisse für das Gesamtkollektiv im Postchemo-Scan ( $p = 0,004$ ): Median Responder Qplanar4 = 0,21, Median Nonresponder Qplanar4 = 0,78, Cut-off Qplanar4  $\leq$  0,45, Froc 0,813 ( $\pm 0,083$ ), S 90,91 %, Sp 73,69 %, pK 66,66 %, nK 93,33 %.

Für das Inflammatorische Kollektiv im Postchemo-Scan ( $p = 0,048$ ) ergab sich: Median Responder Qplanar4 = 0,32, Median Nonresponder Qplanar4 = 0,95, Cut-off Qplanar4  $\leq$  0,45, Froc 0,917 ( $\pm 0,091$ ), S und nK 100,00 %, Sp 87,50 %, pK 75,00 %.

Im Unterkollektiv der LABC lag keine ausreichende Signifikanz ( $p = 0,091$ ) vor.

In der Auswertung nach Speicherabfall in Prozent bezogen auf den Baseline-Quotienten ergaben sich folgende Ergebnisse für das Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans ( $p = 0,007$ ): Median Responder  $Q_{\text{planar}4\%} = 24,24 \%$ , Median Nonresponder  $Q_{\text{planar}4\%} = 50,00 \%$ , Cut-off  $Q_{\text{planar}4\%} \leq 40 \%$ , Froc  $0,794 (\pm 0,091)$ , S  $81,82 \%$ , Sp  $68,42 \%$ , pK  $60,00 \%$ , nK  $86,67 \%$ .

Keine ausreichende Signifikanz lag für das Inflammatorische- ( $p = 0,279$ ) so wie das LABC-Kollektiv ( $p = 0,062$ ) vor.

Im Scan3 ( $p = 0,019$ ) errechnete sich: Median Responder  $Q_{\text{planar}3\%} = 10,96 \%$ , Median Nonresponder  $Q_{\text{planar}3\%} = 77,85 \%$ , Cut-off  $Q_{\text{planar}3\%} \leq 55 \%$ , Froc  $0,958 (\pm 0,062)$ , S und nK  $100,00 \%$ , Sp  $83,33 \%$ , pK  $80,00 \%$ .

Die semiquantitative Werteberechnung in der SPECT-Untersuchung ergab für den Postchemo-Scan ( $p = 0,002$ ): Median Responder  $Q_{\text{spect}4} = 0,15$ , Median Nonresponder  $Q_{\text{spect}4} = 0,67$ , Cut-off  $Q_{\text{spect}4} \leq 0,25$ , Froc  $0,847 (\pm 0,099)$ , S  $80,00 \%$ , Sp  $93,75 \%$ , pK  $88,89 \%$ , nK  $88,24 \%$ .

Im Inflammatorischen Kollektiv ( $p = 0,036$ ) errechnete sich: Median Responder  $Q_{\text{spect}4} = 0,25$ , Median Nonresponder  $Q_{\text{spect}4} = 0,63$ , Cut-off  $Q_{\text{spect}4} \leq 0,45$ , Froc  $1,000 (\pm 0,000)$ , S, Sp, pK und nK  $100,00 \%$ .

Für das LABC-Kollektiv ( $p = 0,027$ ) errechnete sich: Median Responder  $Q_{\text{spect}4} = 0,10$ , Median Nonresponder  $Q_{\text{spect}4} = 0,71$ , Cut-off  $Q_{\text{spect}4} \leq 0,25$ , Froc  $0,812 (\pm 0,134)$ , S  $85,71 \%$ , Sp  $90,91 \%$ , pK  $85,71 \%$ , nK  $90,91 \%$ .

In der Bewertung der SPECT-Untersuchungen nach prozentualer Speicheränderung bezogen auf den Ausgangswert ergaben sich für den Postchemo-Scan ( $p = 0,023$ ) folgende Werte: Median Responder  $Q_{\text{spect}4\%} = 6,01 \%$ , Median Nonresponder  $Q_{\text{spect}4\%} = 27,29 \%$ , Cut-off  $Q_{\text{spect}4\%} \leq 0,15 \%$ , Froc  $0,769 (\pm 0,106)$ , S und pK  $70,00 \%$ , Sp und pK  $81,25 \%$ .

Keine ausreichend hohe Signifikanz erreichten die Unterkollektive Inflammatorisch ( $p = 0,393$ ) und LABC ( $p = 0,056$ ).

Im Scan3 ( $p = 0,019$ ) ergaben sich folgende Werte: Median Responder  $Q_{\text{spect}3\%} = 8,75 \%$ , Median Nonresponder  $Q_{\text{spect}3\%} = 58,47 \%$ , Cut-off  $Q_{\text{spect}3\%} \leq 20,00 \%$ , Froc  $0,958 (\pm 0,062)$ , S  $75,00 \%$ , Sp und pK  $100,00 \%$ , nK  $85,71 \%$ .

Für die Auswertung der  $n = 4$  klinischen Komplettesponder (pCR und pINV) vs. der  $n = 26$  Nonresponder (PR und NR) errechnete sich in der qualitativ-visuellen Auswertung im Postchemo-Scan ( $p = 0,014$ ): Median Responder (0), Median Nonresponder 1plus (+), Cut-off visuell4 (0), Froc  $0,875 (\pm 0,082)$ , S  $75,00 \%$ , Sp  $88,46 \%$ , pK  $50,00 \%$ , nK  $95,83 \%$ .

Keine ausreichende Signifikanz lag im Scan3 vor.

Die visuelle Differenzwertberechnung ( $p = 0,031$ ) ergab für das Gesamtkollektiv: Median Responder visuell1-4 = 3plus (+++), Median Nonresponder visuell1-4 = 1plus (+), Cut-off visuell1-4 = 3plus (+++), Froc 0,837 ( $\pm 0,135$ ), S und pK 75,00 %, Sp und nK 96,15 %.

Für den Scan3 ( $p = 0,033$ ) berechnete sich: Median Responder visuell1-3 = 2plus (++), Median Nonresponder visuell1-3 = 1plus (+), Cut-off visuell1-3  $\geq$  2plus (++), Froc 0,957 ( $\pm 0,068$ ), S und nK 100,00 %, Sp 85,71 %, pK 75,00 %.

Für die stationäre Werteberechnung nach Qplanar4 ( $p = 0,082$ ) und die Werteänderung nach Qplanar4% ( $p = 0,139$ ) ergab sich keine ausreichende Signifikanz.

Für den Scan3 nach Qplanar3% ( $p = 0,017$ ) errechneten sich folgende Parameter: Median Responder Qplanar3% = 9,09 %, Median Nonresponder Qplanar3% = 76,83 %, Cut-off Qplanar3%  $\leq$  20 %, Froc 1,000 ( $\pm 0,000$ ), S, Sp, pK und nK 100,00 %.

Die Bildauswertung nach Qspect4 ( $p = 0,021$ ) zeigte die Ergebnisse: Median Responder Qspect4 = 0,07, Median Nonresponder Qspect4 = 0,60, Cut-off Qspect4  $\leq$  0,15, Froc 0,858 ( $\pm 0,095$ ), S 75,00 %, Sp 86,36 %, pK 50,00 %, nK 95,00 %.

Die Werteberechnung in Prozent nach den Kriterien Qspect4% ( $p = 0,081$ ) war nicht ausreichend signifikant.

Im Scan3 ( $p = 0,017$ ) ergab sich: Median Responder Qspect3% = 8,50 %, Median Nonresponder Qspect3% = 8,50 %, Cut-off Qspect3%  $\leq$  20 %, Froc 1,000 ( $\pm 0,000$ ), S, Sp, pK und nK 100,00 %.

Für die Auswertung der Einteilung für Responder (pCR und pINV) und Nonresponder (PR) lag für keine der Berechnungen eine ausreichend hohe Signifikanz vor ( $p > 0,200$ ).

**Schlussfolgerung:** In Anbetracht der Ergebnisse dieser Promotionsarbeit war ein Therapiemonitoring bei der neoadjuvanten Chemotherapie von fortgeschrittenen Mammakarzinomen mit Hilfe der MIBI-Mammaszintigraphie möglich. Die MIBI-Mammaszintigraphie war sowohl der Mammographie als auch anderen klinischen Untersuchungsmethoden, die sich nur auf das Messen der Tumorgöße bezogen, überlegen.

Nach Beginn einer Chemotherapie konnte im Mittel bereits nach 39,90 Tagen ein Ansprechen des Tumors auf die Therapie nachgewiesen werden. Die semiquantitativen Berechnungen „Qplanar3%“ und „Qspect3%“ waren hinsichtlich der Genauigkeit ihrer Ergebnisse denen der visuellen Auswertung überlegen.

Eine semiquantitative Analyse brachte einen signifikanten Vorteil in der Ergänzung zur visuellen Diagnostik.

Die besten Ergebnisse erreichte in dieser Arbeit die SPECT-Auswertung nach den Kriterien „Qspect4“.

Die Responsekontrolle der fortgeschrittenen Karzinome mit inflammatorischer Komponente konnte durch die MIBI-Mammaszintigraphie mit einer größeren Genauigkeit durchgeführt werden als im Kollektiv der LABC. Inflammatorische Responder wiesen eine höhere Restaktivität im Postchemo-Scan auf als die LABC Responder. Dies könnte eine getrennte Beurteilung bei einem Therapiemonitoring mittels Mammaszintigraphie notwendig machen. In Anbetracht niedriger Fallzahlen der beiden Unterkollektive sollte diese Aussage jedoch in weiterführenden Studien, auch zu eher nach Beginn der Chemotherapie durchgeführten Untersuchungszeitpunkten, auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Diagnose des Vorliegens einer makroskopischen pathologischen Komplettremission (CR) war nach Abschluss der Chemotherapie mittels MIBI-Szintimammographie in der visuellen (visuell4 und visuell1-4) und semiquantitativen SPECT-Auswertung mit guten Testergebnissen möglich.

Die Differenzierung einer CR war ebenfalls bereits schon im Mittel 39,90 Tage nach Beginn der Chemotherapie mit optimalen Testergebnissen bei einem Cut-off von  $\leq 20\%$  in der Qspect3%- und der Qplanar3%-Untersuchung möglich.

Das Ziel der Detektion der von der neoadjuvanten Chemotherapie angestrebten mikroskopischen Vollremission (pCR) durch die Szintigraphie konnte auch in dieser Promotionsarbeit nicht mit ausreichend hoher Signifikanz erreicht werden.

Eine Einschränkung bei der Möglichkeit zur Differenzierung zwischen einem Therapieresponder und einem Therapienonresponder schien bei Multifokalität, initial zu geringer MIBI-Speicherung des Karzinoms im Baseline-Scan sowie einer posttherapeutischen Tumorgröße im Grenzbereich von  $\leq 1$  cm, zu liegen. Fast alle in der Promotionsarbeit als falsch-positiv oder falsch-negativ beurteilten Fälle wiesen eine oder mehrere dieser Ursachen auf.

Zur Semiquantifizierung erschiene das Abrücken der ROI-Anlage von der Umgrenzung des gesamten Tumorareals als sinnvoll, da hiermit eine wesentliche Fehlerquelle ausgeschaltet werden könnte. Die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen dürfte unter einer fest definierten Lokalisation und Größe der „Tumor-ROI“, die sich am Punkt der maximalen cts/pix orientierten, sowie der der „Normalbrustparenchym-ROI“, die in der kontralateralen Mamma liegen sollte um „Platzproblemen“ bei sehr kleinen Mammæ

vorzubeugen, deutlich zunehmen. Ein weiterer Vorteil wären die höheren Quotientenwerte, die feinere Abstufungen in einem größeren Messbereich zulassen sollten und somit das Problem dieser Promotionsarbeit bei initial zu geringer Speicherintensität beseitigen könnten.

Diese Arbeit und der Vergleich mit den bisher vorhandenen Studienergebnissen lassen die Beurteilung zu, dass die MIBI-Szintimammographie im Rahmen des Therapiemonitorings eine sehr gut funktionierende Methode ist, die zudem bereits ab dem im Mittel 39,90 Tag nach Beginn der Chemotherapie eine Response des Tumors anzeigte.

Durch eine Standardisierung der Auswertungsmethoden des Bildmaterials könnte vor allem in der Sensitivität und auch noch in der Spezifität eine Verbesserung erreicht werden.

Im Hinblick der Steigerung der Aussagekraft und der Vergleichbarkeit der Ergebnisse in weiteren Mammaszintigraphiestudien wäre ein einheitliches Studiendesign und vor allem die Einführung einer weltweit standardisierten, einheitlichen Bilderauswertung wünschenswert.

Es steckt also noch Potential in dieser Art der apparativen Diagnostik, die bei breiter Verfügbarkeit, geringem Kostenaufwand sowie einer vergleichsweise geringen Strahlenbelastung für die Patientin als sehr gute Methode zum Therapiemonitoring bei neoadjuvanter Chemotherapie angesehen werden sollte.



## 7 Literaturverzeichnis

1. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 257 ed. Berlin; New-York: de Gruyter, 1994:1555.
2. Manual "Mammakarzinome", Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 7. 1998. München, Tumorzentrum München.  
Ref Type: Pamphlet
3. A randomized, multicenter, open phase III study comparing a dose-intensified 8 week schedule of adriamycin and docetaxel (ADOC) with a sequential 24 week schedule of adriamycin / cyclophosphamid followed by docetaxel (AC-DOC) regimen as preoperative therapie in patients with operable carcinoma of the breast (T2-3 N0-2 M0). 22-4-1999. German Adjuvant Breast Cancer Study Group (GABG) GABG-V.  
Ref Type: Pamphlet
4. Bender HG, Mosny DS, Kaufmann M, Jonat W. Randomisierter Vergleich einer neoadjuvanten, dosisintensivierte sequentiellen Chemotherapie mit Epirubicin und Paclitaxel vs. einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Epirubicin und Paclitaxel in Standarddosierung bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom. *Münchener Neoadjuvantes ET/CMF-Protokoll; Kuzfassung* 1998;1-8.
5. Brock C, Cwikla JB, Leonard P, Spells K, Parbhoo S, Davidson T et al. Does technetium-99m sestamibi (MIBI) scintimammography predict breast tumor response to anthracycline-based chemotherapy? *Ann Oncol* 2000;11:19.
6. Buscombe JR, Cwikla JB, Thakrar DS, Hilson AJ. Uptake of Tc-99m MIBI related to tumour size and type. *Anticancer Res.* 1997;17:1693-4.
7. Carvalho PA, Chiu ML, Kronauge JF, Kawamura M, Jones AG, Holman BL et al. Subcellular distribution and analysis of technetium-99m-MIBI in isolated perfused rat hearts. *J.Nucl.Med.* 1992;33:1516-22.
8. Chen SL, Yin YQ, Chen JX, Sun XG, Xiu Y, Liu WG et al. The usefulness of technetium-99m-MIBI scintimammography in diagnosis of breast cancer: using surgical histopathologic diagnosis as the gold standard. *Anticancer Res.* 1997;17:1695-8.
9. Ciarmiello A, Del Vecchio S, Silvestro P, Potena MI, Carriero MV, Thomas R et al. Tumor clearance of technetium 99m-sestamibi as a predictor of response to

- neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J.Clin.Oncol* 1998;16:1677-83.
10. Cimitan M, Volpe R, Candiani E, Gusso G, Ruffo R, Borsatti E et al. The use of thallium-201 in the preoperative detection of breast cancer: an adjunct to mammography and ultrasonography. *Eur.J.Nucl.Med.* 1995;22:1110-7.
  11. Cocconi G, Di Blasio B, Alberti G, Bisagni G, Botti E, Peracchia G. Problems in evaluating response of primary breast cancer to systemic therapy. *Breast Cancer Res.Treat.* 1984;4:309-13.
  12. Cwikla JB, Buscombe JR, Barlow RV, Kelleher SM, Parbhoo SP, Crow J et al. The effect of chemotherapy on the uptake of technetium-99m sestamibi in breast cancer. *Eur.J.Nucl.Med.* 1997;24:1175-8.
  13. Dunnwald LK, Hartnett SD, Mankoff DA. Utility and reproducibility of semiquantitative analysis of sestamibi breast images. *J.Nucl.Med.Technol.* 1997;25:106-9.
  14. Engel J, Schubert-Fritschle G, Hölzel D. Epidemiologie des Mammakarzinoms. In: Sauer H. Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 8. überarbeitete Auflage 2001 ed. München: Tumorzentrum München, 2001:1-8.
  15. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res.* 1986;46:2578-81.
  16. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res.* 1986;46:2578-81.
  17. Fisher B. Der Einfluss aktueller Ergebnisse klinischer NSABP-Studien auf Paradigmen zur Behandlung und Prävention des primären invasiven Mammakarzinoms. In: Untch M, Konecny H, Sittek H, Kessler M, Reiser M, Hepp H. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms -State of the Art 2000, 2 ed. München: W. Zuckschwerdt, 2000:255-301.
  18. Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J.Surg.* 1994;18:63-9.

19. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 1995;333:1456-61.
20. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 1998;16:2672-85.
21. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 1998;16:2672-85.
22. Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, Fisher B, Eaton L, Wolmark N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer* 2001;91:1679-87.
23. Gildehaus F-J. Methodik der Mammaszintigraphie mit <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi. In: Tiling R. Mammakarzinom- Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1998:83-7.
24. Harbeck N, Eiermann W, Engel J, Funke I, Lebeau A, Permanetter W et al. Prognosefaktoren beim primären Mammakarzinom. In: Sauer H. Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 8. überarbeitete Auflage 2001 ed. München: Tumorzentrum München, 2001:39-43.
25. Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, Sneige N, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clin.Cancer Res.* 1997;3:1565-9.
26. Honkoop AH, Wagstaff J, Pinedo HM. Management of stage III breast cancer. *Oncology* 1998;55:218-27.
27. Jackisch, C, von Minckwitz, G, Raab, G, Schuette, M, Blohmer, JU, Hilfrich, J, Gerber, B, Costa, S, Merkle, E, Editmann, H, Lampe, D, DuBois, A, Tulusan, AH, Caputo, A, and Kaufmann, M. Primary endpoint analysis of the Geparduo-study- preoperative chemotherapy (PCT) comparing dose-dense versus sequential adriamycin/docetaxel combination in operable breast cancer (T2-3, N0-2, M0).

Ref Type: Abstract

28. Khalkhali I, Mena I, Jouanne E, Diggles L, Venegas R, Block J et al. Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast  
1. *J.Am.Coll.Surg.* 1994;178:491-7.
29. Khalkhali I, Mena I, Jouanne E, Diggles L, Venegas R, Block J et al. Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast  
1. *J.Am.Coll.Surg.* 1994;178:491-7.
30. Khalkhali I, Villanueva-Meyer J, Edell SL, Connolly JL, Schnitt SJ, Baum JK et al. Diagnostic accuracy of 99mTc-sestamibi breast imaging: multicenter trial results.  
*J.Nucl.Med.* 2000;41:1973-9.
31. Konecny G, Kahlert S, Sattler D, Kuhn W, Untch M. Neoadjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms. In: Untch M, Konecny H, Sittek H, Kessler M, Reiser M, Hepp H. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms -State of the Art 2000, 2 ed. München: W. Zuckschwerdt, 2000:323-35.
32. Kuhl C, Schild H. MR-Mammographie. *Dt Ärzteblatt* 1999;28-29:A-1897-904.
33. Lee VW, Sax EJ, McAneny DB, Pollack S, Blanchard RA, Beazley RM et al. A complementary role for thallium-201 scintigraphy with mammography in the diagnosis of breast cancer. *J.Nucl.Med.* 1993;34:2095-100.
34. Machiavelli MR, Romero AO, Perez JE, Lacava JA, Dominguez ME, Rodriguez R et al. Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer J.Sci.Am.* 1998;4:125-31.
35. Maini CL, Tofani A, Sciuto R, Semprebene A, Cavaliere R, Mottolise M et al. Technetium-99m-MIBI scintigraphy in the assessment of neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma. *J.Nucl.Med.* 1997;38:1546-51.
36. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Drucker MJ, Livingston RB. Monitoring the response of patients with locally advanced breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using [technetium 99m]-sestamibi scintimammography. *Cancer* 1999;85:2410-23.
37. Miller KD, McCaskill-Stevens W, Sisk J, Loesch DM, Monaco F, Seshadri R et al. Combination versus sequential doxorubicin and docetaxel as primary chemotherapy

- for breast cancer: A randomized pilot trial of the Hoosier Oncology Group.  
*J.Clin.Oncol* 1999;17:3033-7.
38. Milz P, Keßler M, Reiser M. Moderne Ultraschalltechniken in der Diagnostik der weiblichen Brust. In: Untch M, Konecny H, Sittek H, Kessler M, Reiser M, Hepp H. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms -State of the Art 2000, 2 ed. München: W. Zuckschwerdt, 2000:45-54.
  39. Minckwitz G. Systemische präoperative Therapie des lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms. In: Kreienberg R. Adjuvante Theraoie des Mammakarzinoms: was ist Standard, was ist experimentell?, 1 ed. München: Urban & Vogel, Medien und Medizin-Verl., 1999:117-21.
  40. Müller-Schimpfle M, Schreer I. "Szintimammographie" - Cui bono? *Fortschr Röntgenstr* 1999;M112-M113.
  41. Polan RL, Klein BD, Richman RH. Scintimammography in patients with minimal mammographic or clinical findings. *Radiographics* 2001;21:641-53.
  42. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, Prince JS, Melany ML, Reynolds HE et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology* 1999;213:889-94.
  43. Reiners CH, Sonnenschein W. Die Strahlenexposition durch nuklearmedizinische Untersuchungen in Deutschland 1992 (alte Bundesländer). *Nuklearmedizin* 1994;33:254-6.
  44. Salvatore M, Del Vecchio S. Dynamic imaging: scintimammography. *Eur.J.Radiol.* 1998;27 Suppl 2:S259-S264.
  45. Schirrmeister H, Kreienberg R, Reske SN, Kühn T. Die Positronen-Emissions-Tomographie in der Diagnostik des Mammakarzinoms. *Geburtsh Frauenheilkunde* 2001;351-4.
  46. Schirrmeister H, Kuhn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Horster T, Nussle K et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur.J.Nucl.Med.* 2001;28:351-8.
  47. Scopinaro F, Schillaci O, Scarpini M, Mingazzini PL, Di Macio L, Banci M et al. Technetium-99m sestamibi: an indicator of breast cancer invasiveness. *Eur.J.Nucl.Med.* 1994;21:984-7.

48. Segel MC, Paulus DD, Hortobagyi GN. Advanced primary breast cancer: assessment at mammography of response to induction chemotherapy. *Radiology* 1988;169:49-54.
49. Senn, H. J. Internationale Standards zur Behandlung des operablen Mammakarzinoms. 1-57. 20-9-2002.  
Ref Type: Report
50. Sittek H, Perlet C, Schneider P, Keßler M, Reiser M. Magnetresonanztomographie der Brust in der Primärdiagnostik des Mammakarzinoms. In: Untch M, Konecny H, Sittek H, Kessler M, Reiser M, Hepp H. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms -State of the Art 2000, 2 ed. München: W. Zuckschwerdt, 2000:55-75.
51. Sommer H, Tiling R, Camerer B, Friedl L, Heiss DT, Hatzinger S et al. Mammaszintigraphie als Surrogatmethode zur Differenzierung mammographisch unklarer Läsionen. *Geburtsh Frauenheilkunde* 1999;12-8.
52. Stein WD. Kinetics of the multidrug transporter (P-glycoprotein) and its reversal. *Physiol Rev.* 1997;77:545-90.
53. Steinfeld-Birg, D. Bericht vom 4. Mailänder Brustkrebskongress 05.-07. Juni 2002. 2002. Augsburg. 25-6-2002.  
Ref Type: Pamphlet
54. Taillefer R, Robidoux A, Lambert R, Turpin S, Laperriere J. Technetium-99m-sestamibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement  
1. *J.Nucl.Med.* 1995;36:1758-65.
55. Taillefer R, Robidoux A, Lambert R, Turpin S, Laperriere J. Technetium-99m-sestamibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement  
1. *J.Nucl.Med.* 1995;36:1758-65.
56. Tiling R. Abschliessende Bewertung der bildgebenden Verfahren. In: Tiling R. Mammakarzinom- Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1998:191-5.
57. Tiling R. Nuklearmedizinische Diagnostik; Untersuchungstechnik der Mammaszintigraphie mit 99mTc-Sestamibi. In: Tiling R. Mammakarzinom-

- Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1998:87-91.
58. Tiling R. Szintigraphie, Positronenemissionstomographie und Sentinellymphknotendiagnostik bei Mammakarzinom. In: Untch M, Konecny H, Sittek H, Kessler M, Reiser M, Hepp H. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms -State of the Art 2000, 2 ed. München: W. Zuckschwerdt, 2000:86-94.
  59. Tiling R, Hahn K. Nuklearmedizinische Diagnostik; Szintigraphie, klinische Anwendungen und Ergebnisse. In: Tiling R. Mammakarzinom- Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1998:92-107.
  60. Tiling R, Khalkhali I, Sommer H, Linke R, Moser R, Willemsen F et al. Limited value of scintimammography and contrast-enhanced MRI in the evaluation of microcalcification detected by mammography. *Nucl.Med.Commun.* 1998;19:55-62.
  61. Tiling R, Khalkhali I, Sommer H, Moser R, Meyer G, Willemsen F et al. Role of technetium-99m sestamibi scintimammography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the evaluation of indeterminate mammograms. *Eur.J.Nucl.Med.* 1997;24:1221-9.
  62. Tiling R, Linke R, Kessler M, Untch M, Sommer H, Brinkbaumer K et al. [Breast scintigraphy using 99mTc-sestamibi--use and limitations]. *Nuklearmedizin* 2002;41:148-56.
  63. Tiling R, Linke R, Untch M, Richter A, Fieber S, Brinkbaumer K et al. 18F-FDG PET and 99mTc-sestamibi scintimammography for monitoring breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: a comparative study. *Eur.J.Nucl.Med.* 2001;28:711-20.
  64. Tiling R, Palmedo H, Biersack H, Claussen C. Brennpunkt. *Fortschr Röntgenstr* 1999;M84-M86.
  65. Tiling R, Sommer H, Pechmann M, Moser R, Kress K, Pfluger T et al. Comparison of technetium-99m-sestamibi scintimammography with contrast-enhanced MRI for diagnosis of breast lesions. *J.Nucl.Med.* 1997;38:58-62.
  66. Tiling R, Tatsch K, Sommer H, Meyer G, Pechmann M, Gebauer K et al. Technetium-99m-sestamibi scintimammography for the detection of breast

- carcinoma: comparison between planar and SPECT imaging. *J.Nucl.Med.* 1998;39:849-56.
67. Valero V. Primary chemotherapy with docetaxel for the management of breast cancer. *Oncology (Huntingt)* 2002;16:35-43.
68. Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW et al. Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J.Nucl.Med.* 1989;30:301-11.
69. Warren Burhenne L. Der aktuelle Stand des mammographischen Brustkrebsscreenings. In: Untch M, Konecny H, Sittek H, Kessler M, Reiser M, Hepp H. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms -State of the Art 2000, 2 ed. München: W. Zuckschwerdt, 2000:3-13.
70. Waxman AD, Ramanna L, Memsic LD, Foster CE, Silberman AW, Gleichman SH et al. Thallium scintigraphy in the evaluation of mass abnormalities of the breast. *J.Nucl.Med.* 1993;34:18-23.



## 8 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1</i>	Auswertung planarer Bilder: pathologische Komplettremission mit restinvasiven Tumorzellen (pINV); Fall 13	25
<i>Abbildung 2</i>	Auswertung planarer Bilder: partielle Remission (PR); Fall 11	25
<i>Abbildung 3</i>	Auswertung planarer Bilder: no Change (NR); Fall 20	26
<i>Abbildung 4</i>	Auswertung SPECT-Bilder: Pathologische Komplettremission mit restinvasiven Tumorzellen (pINV); Fall 13	29
<i>Abbildung 5</i>	Auswertung SPECT-Bilder: partielle Remission (PR); Fall 11	30
<i>Abbildung 6</i>	Auswertung SPECT-Bilder: no Change (NR); Fall 20	30
<i>Abbildung 7</i>	Tumorgrößenänderung unter Chemotherapie	33
<i>Tabelle 1</i>	Patienten Gesamtkollektiv: Fallnummern (Fall); Alter; Histologie (Histo); Hormonrezeptorstatus (Rezeptoren, ER, PR); HER-2/neu, Quotienten und Prozentwerte aller Scans; Tumorgröße prä- (Tuprä-OP) und postoperativ (Tupost-OP), pathologischer Responsestatus (Response).	35
<i>Tabelle 2</i>	Patienten Gesamtkollektiv: pathologisches Responseverhalten Inflammatorische und LABC, Chemotherapie, Operation, Rezidivstatus	36
<i>Tabelle 3</i>	Chemotherapie-Response: Aufteilung in die beiden Untergruppen der fortgeschrittenen Mammakarzinome mit und ohne inflammatorischer Komponente	37
<i>Tabelle 4</i>	Aufteilung des Gesamtkollektivs in Behandlungsschemata und Responsestatus	38
<i>Tabelle 5</i>	Korrelationskoeffizienten zwischen den Speicheränderungen von visuell1-4, Qplanar1-4 und Qspect1-4; **: $p \leq 0,01$	39
<i>Tabelle 6</i>	Korrelationskoeffizienten zwischen den Baseline-Werten von visuell1, Qplanar1 und Qspect1; **: $p \leq 0,01$	39
<i>Abbildung 8</i>	Regressionsgrade Qplanar4, Qspect4	39
<i>Abbildung 9</i>	Regressionsgrade Qplanar1, Qspect1	39
<i>Abbildung 10</i>	Mittelwerte Baseline-Scan für visuell, Qplanar und Qspect	40
<i>Abbildung 11</i>	visuell Gesamtkollektiv: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans; Responder Median (0); Nonresponder Median 2plus (++); Cut-off: (0)	41
<i>Tabelle 7</i>	visuell Gesamtkollektiv: Testqualitäten unterschiedlicher Cut-offs zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans ** $p \leq 0,05$	41

<i>Abbildung 12</i>	visuell: ROC-Kurven für Gesamtkollektiv, Inflammatorische und LABC. Werte zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. Flächen unter den Kurven: gesamt 0,866 ( $\pm 0,071$ ); LABC 0,847 ( $\pm 0,097$ ); Inflammatorisch 0,917 ( $\pm 0,088$ ) ** : $p \leq 0,05$	42
<i>Abbildung 13</i>	visuell Gesamtkollektiv: Mediane der Werte für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt aller Scans. ** : $p \leq 0,05$	42
<i>Abbildung 14</i>	Differenz visuell1-4 Gesamtkollektiv: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Responder Median 1plus (+); Nonresponder Median 2plus (++); Cut-off: $\geq 2$ plus (++)	43
<i>Tabelle 8</i>	Differenz visuell1-4: Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Scan3 (nur Gesamtkollektiv) und des Postchemo-Scans (Gesamtkollektiv, Inflammatorisch und LABC)	43
<i>Abbildung 15</i>	Differenz visuell1-4: ROC-Kurven für Gesamtkollektiv, Inflammatorische und LABC; Werte zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. Fläche unter der Kurve: gesamt 0,825 ( $\pm 0,080$ ); LABC 0,795 ( $\pm 0,104$ ); Inflammatorisch 0,854 ( $\pm 0,157$ ) ** : $p \leq 0,05$	44
<i>Abbildung 16</i>	Differenz visuell1-3: ROC-Kurve für $n = 10$ ; Werte zum Zeitpunkt des Scan3; Fläche unter der Kurve 0,854 ( $\pm 0,127$ )	44
<i>Abbildung 17</i>	Differenz visuell1-3, $n = 10$ : Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt Baseline-Scan und Scan3. Cut-off: $\geq 2$ plus (++)	44
<i>Abbildung 18</i>	Differenz visuell Gesamtkollektiv: Mediane der Differenzwerte für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Scan2, Scan3 und Scan4; ** : $p \leq 0,05$	45
<i>Abbildung 19</i>	Semiquantitativ Qplanar4 Gesamtkollektiv: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Responder Median 0,21; Nonresponder Median 0,78; Cut-off : $\leq 0,25$	46
<i>Abbildung 20</i>	Semiquantitativ Qplanar4: ROC-Kurven für Gesamtkollektiv, Gesamtkollektiv ohne Fall 11, Inflammatorische und LABC. Werte zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. Flächen unter der Kurve: gesamt 0,813 ( $\pm 0,083$ ); LABC 0,739 ( $\pm 0,123$ ); Inflammatorisch 0,917 ( $\pm 0,091$ ) ** : $p \leq 0,05$	46
<i>Tabelle 9</i>	Semiquantitativ Qplanar4: Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. Gesamtkollektiv, Gesamtkollektiv ohne Fall 11, Inflammatorische und LABC	47
<i>Abbildung 21</i>	Semiquantitativ Qplanar4%; Gesamtkollektiv: Mediane der Speicheränderung in Prozent für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Scan1, 2, 3 und 4; ** : $p \leq 0,05$	47

- Abbildung 22* Semiquantitativ Qplanar4%, Gesamtkollektiv: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans; Cut-off:  $\leq 40\%$  48
- Abbildung 23* Semiquantitativ Qplanar4%: ROC-Kurven für Gesamtkollektiv, Inflammatorische und LABC. Werte zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. Fläche unter der Kurve (gesamt 0,794 ( $\pm 0,091$ ); LABC 0,818 ( $\pm 0,101$ ); inflammatorisch 0,750 ( $\pm 0,214$ )) \*\*:  $p \leq 0,05$ . 48
- Abbildung 24* Semiquantitativ Qplanar3%: ROC-Kurve für  $n = 10$ ; Werte zum Zeitpunkt des Scan3; Fläche unter der Kurve 0,958 ( $\pm 0,062$ ). \*\*:  $p \leq 0,05$  48
- Tabelle 10* Semiquantitativ Qplanar%: Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans, Gesamtkollektiv, Gesamtkollektiv ohne Fall 3, Inflammatorische, LABC und zum Zeitpunkt des Scan3. \*\*:  $p \leq 0,05$  49
- Abbildung 25* Semiquantitativ Qspect4, Gesamtkollektiv: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Responder Median 0,15; Nonresponder Median 0,67; Cut-off:  $\leq 0,25$  50
- Abbildung 26* Semiquantitativ Qspect4: ROC-Kurven für Gesamtkollektiv, Gesamtkollektiv ohne Fall 11, Inflammatorische und LABC. Werte zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. Flächen unter der Kurve gesamt 0,847 ( $\pm 0,099$ ); LABC 0,812 ( $\pm 0,134$ ); Inflammatorisch 1,000 ( 0,000). \*\*:  $p \leq 0,05$  50
- Tabelle 11* Semiquantitativ Qspect4: Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. Gesamtkollektiv, Gesamtkollektiv ohne Fall 11, Inflammatorische und LABC. \*\*:  $p \leq 0,05$  51
- Abbildung 27* Semiquantitativ Qspect4%, Gesamtkollektiv: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Cut-off:  $\leq 15\%$  51
- Abbildung 28* Semiquantitativ Qspect4%; Gesamtkollektiv: Mediane der Speicheränderung in Prozent für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Scan1, 2, 3 und 4. \*\*:  $p \leq 0,05$  52
- Abbildung 29* Semiquantitativ Qspect4%: ROC-Kurven für Werte des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. Fläche unter der Kurve 0,769 ( $\pm 0,106$ ). \*\*:  $p \leq 0,05$ . 52
- Abbildung 30* Semiquantitativ Qspect3%: ROC-Kurve für  $n = 10$ ; Werte zum Zeitpunkt des Scan3; Fläche unter der Kurve 0,958 ( $\pm 0,062$ ). \*\*:  $p \leq 0,05$  52

<i>Tabelle 12</i>	Semiquantitativ Qspect%: Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans, Gesamtkollektiv, Gesamtkollektiv ohne Fall 3, Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt des Scan3.      **: $p \leq 0,05$	53
<i>Abbildung 31</i>	Semiquantitativ Qspect3%, n = 10: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline-Scans und Scan3. Cut-off: $\leq 20\%$	53
<i>Abbildung 32</i>	visuell LABC: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Responder Median (0), Nonresponder Median 1plus (+), Cut-off: (0)	
	visuell Inflammatorisch: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Responder Median 1plus (+), Nonresponder Median 2plus (++), Cut-off: $\leq 1$ plus.	54
<i>Abbildung 33</i>	Boxplotdarstellung Differenz visuell1-4 LABC und Inflammatorisch: Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. LABC-Responder (signifikant) Median 2plus (++). LABC-Nonresponder Median 1plus (+). Inflammatorische Responder (nicht signifikant) Median 2plus (++)	
	Inflammatorische-Nonresponder Median 1plus (+).	55
<i>Abbildung 34</i>	Differenz visuell1-4 LABC: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Cut-off: $\geq 2$ plus (++)	55
<i>Abbildung 35</i>	Semiquantitativ planar LABC: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Keine ausreichende Signifikanz der Ergebnisse.	
	Semiquantitativ planar Inflammatorisch: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Cut-off: $\leq 0,45$	56
<i>Abbildung 36</i>	Boxplotdarstellung semiquantitativ Qplanar4, LABC und Inflammatorisch: Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans. LABC (nicht ausreichend signifikant). Inflammatorische Responder (ausreichend signifikant) Median 0,32. Inflammatorische Nonresponder Median 0,95.	57
<i>Abbildung 37</i>	Boxplotdarstellung semiquantitativ Qplanar4%, LABC und Inflammatorisch: Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans nicht ausreichend signifikant.	57
<i>Abbildung 38</i>	semiquantitativ Qspect4 LABC: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Responder Median 0,10; Nonresponder Median 0,71. Cut-off: $\leq 0,15$	
	semiquantitativ Qspect4 Inflammatorisch: Einzelfalldarstellung für Responder und	

Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Responder Median 0,25. Nonresponder Median 0,63. Cut-off: $\leq 0,45$	58
<i>Abbildung 39</i> Boxplotdarstellung semiquantitativ Qspect4%, LABC und Inflammatorisch: Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans nicht ausreichend signifikant.	59
<i>Abbildung 40</i> Gesamtkollektiv visuell, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Responder Median (0); Nonresponder Median 1plus (+); Cut-off: (0)	62
<i>Tabelle 13</i> Gesamtkollektiv visuell, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans.	63
<i>Abbildung 41</i> Gesamtkollektiv Differenz visuell1-4, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline- und Postchemo-Scans. Responder Median 3plus (+++); Nonresponder Median 1plus (+); Cut-off: 3plus (+++)	63
<i>Tabelle 14</i> Gesamtkollektiv Differenz visuell1-4, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Scan3 und des Postchemo-Scans.	64
<i>Abbildung 42</i> Differenz visuell1-4, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR); ROC-Kurven für das Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt Scan3 und Scan4. Flächen unter den Kurven: Scan4 0,837 ( $\pm 0,135$ ); Scan3 0,952 ( $\pm 0,068$ ).	64
<i>Abbildung 43</i> Gesamtkollektiv Differenz visuell1-3, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline-Scan und des Scan3. Responder Median 2plus (++); Nonresponder Median 1plus (+); Cut-off: $\geq 2$ plus (++).	65
<i>Abbildung 44</i> Boxplotdarstellungen Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR), Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans für Qplanar4 und Qplanar4%. Keine ausreichende Signifikanz.	65
<i>Abbildung 45</i> Semiquantitativ Qplanar3%, Gesamtkollektiv: Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline-Scans und Scan3. Nonresponder Median 76,83 %; Responder Median 9,09 %. Cut-off: $\leq 20$ %	66
<i>Abbildung 46</i> Semiquantitativ Qplanar4, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): ROC-Kurven für das Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt des Scan3 und Scan4. Flächen unter den Kurven: Scan4 0,740 ( $\pm 0,127$ ); Scan3 1,000 ( $\pm 0,000$ ).	67

<i>Tabelle 15</i>	Gesamtkollektiv Semiquantitativ Qplanar%, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Scan3 und des Postchemo-Scans.	67
<i>Abbildung 47</i>	Boxplotdarstellung Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR), Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans für Qspect4: Responder Median 0,07; Nonresponder Median 0,60	68
<i>Tabelle 16</i>	Gesamtkollektiv Semiquantitativ Qspect, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans.	68
<i>Abbildung 48</i>	Semiquantitativ Qspect%, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): ROC-Kurven für das Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt Scan3 und Scan4. Flächen unter den Kurven: Scan4 0,784 ( $\pm 0,189$ ); Scan3 1,000 ( $\pm 0,000$ ).	69
<i>Tabelle 17</i>	Gesamtkollektiv Semiquantitativ Qspect%, Responder (CR) vs. Nonresponder (PR + NR): Testqualitäten für unterschiedliche Cut-offs zum Zeitpunkt des Postchemo-Scans und Scan3.	69
<i>Abbildung 49</i>	Gesamtkollektiv semiquantitativ Qspect3%, Einzelfalldarstellung für Responder und Nonresponder zum Zeitpunkt des Baseline-Scans und Scan3: Nonresponder Median 57,14 %; Responder Median 8,50 %; Cut-off: $\leq 20$ %	70
<i>Abbildung 50</i>	Responder (pCR und pINV) vs. Nonresponder (PR): exakte Signifikanzen aller Scans. $p \leq 0,05$	71
<i>Tabelle 18</i>	Verschiedene Mammaszintigraphiestudien beim Mammakarzinom im Vergleich.	80
<i>Tabelle 19</i>	Responder ( pCR, pINV, PR) vs. Nonresponder (NR, PD): Testqualitätsmerkmale, ROC-Analysen, Cut-off-Werte und Signifikanzniveaus. **: $p \leq 0,05$	86
<i>Tabelle 20</i>	Responder (pCR, pINV) vs. Nonresponder (PR, NR, PD): Testqualitätsmerkmale, ROC-Analysen, Cut-off-Werte und Signifikanzniveaus. **: $p \leq 0,05$	98
<i>Tabelle 21</i>	PR, CR und NR: Medianwerte für alle Auswertungen zum Zeitpunkt des Scan3 und Scan4 mit jeweiliger Fallzahlangabe. Visuell in plus, Qplanar und Qspect als TBR, Qplanar% und Qspect% als Prozentwerte.	102
<i>Abbildung 51</i>	visuell und visuell-Differenz, Säulendiagramme: Mediane deskriptiv für CR, PR und NR zum Zeitpunkt des Scan3 und Postchemo-Scan (Scan4).	102

*Abbildung 52* Qplanar, Qspect, Qplanar%, Qspect%, Säulendiagramme: Mediane deskriptiv für CR, PR und NR zum Zeitpunkt des Scan3 und Postchemo-Scan (Scan4).

103

## 9 Lebenslauf

Nikolaus Schmidt-Sibeth

Anschrift Metzstraße 36

81667 München

Telefon 089 / 48 00 42 99

Mobil 0179 / 39 00 244

e-mail [n.schmidt-sibeth@gmx.de](mailto:n.schmidt-sibeth@gmx.de)

### Persönliche Daten

15.11.1972 geboren in München

Familienstand: verheiratet (10/2002)

Kinder: Sohn Tim (10/1999), Tochter Amelie (10/2003)

Staatsangehörigkeit Deutsch

### Schulbildung

1979 - 1983 Grundschule Lochham, bei München

1983 - 1993 Kurt-Huber-Gymnasium, Gräfelfing bei München

Allgemeine Hochschulreife (2,3)

### Wehrdienst

01.09.1993 - 30.11.1994 Zivildienst in der Privatklinik Dr. Wolfart, Gräfelfing bei München, Pflegedienst

### Berufsausbildung

11.1994 - 03.1997 Vorklinisches Studium der Humanmedizin,  
Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München

14.03.1997 Ärztliche Vorprüfung in München

03.1998 - 08.2000 Klinisches Studium / LMU München

24.03.1998 1. Staatsexamen (3,0) in München

31.08.2000 2. Staatsexamen (2,0) in München



## Praktisches Jahr

16.10.2000 - 04.02.2001	1. Tertial Innere Medizin, Städtisches Krankenhaus Neuperlach
05.02.2001 - 27.05.2001	2. Tertial Chirurgie, Städtisches Krankenhaus Harlaching
28.05.2001 - 16.09.2001	3. Tertial Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München-Innenstadt, I. Frauenklinik
11.12. 2001	3. Staatsexamen (2,0) in München Gesamtnote der Ärztlichen Prüfung – gut – (2,16)
01.01.2002 – 31.07.2003	Ausbildungsverhältnis als „Arzt im Praktikum“, Zentralklinikum Augsburg, Frauenklinik, Chefarzt Prof. Dr. med. A. Wischnik
01.08.2003	Approbation als Arzt
01.08.2003	Übernahme als Assistenzarzt, Zentralklinikum Augsburg, Frauenklinik, Chefarzt Prof. Dr. med. A. Wischnik

## Studienbegleitende Tätigkeiten

### Famulaturen

01.04.1997 - 30.04.1997	Anästhesie / Privatklinik Dr. Wolfart, Gräfelfing bei München
05.10.1998 - 30.10.1998	Innere Medizin – Kardiologie – Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hamburg
22.03.1999 - 18.04.1999	Gynäkologie und Geburtshilfe, Städtisches Krankenhaus München Harlaching
04.10.1999 - 26.10.1999	Kinder- und Jugendpsychiatrie, Praxis Dr. med. Schmidt-Sibeth, München
03.03.2000 - 30.03.2000	Dermatologie und Venerologie, Praxis Dr. med. Schwarzenbach, Frankenthal

## Nebentätigkeiten

11.1994 - 02.2000 häufige Stations- und Nachtwachenaushilfe, Privatklinik Dr.  
Wolfart

Akupunktur Besuch der beiden Grundlagenvorlesungen der DÄGfA,  
laufende Fortführung und baldiger Abschluss der Ausbildung

## Sprachkenntnisse

Englisch: gute Kenntnisse

Französisch: Schulkenntnisse

## EDV-Kenntnisse

MS Word 00, Excel 98, SPSS, Medline, unterschiedliche Krankenhaus-  
Informations-Systeme

## Sonstige Interessen

1979 - 1992 klassischer Schlagzeugunterricht

Preise beim Wettbewerb „Jugend Musiziert“ 1986, 1988, 1990

seit 1989 eigene Jazzband, regelmäßige Auftritte privat und auf Festivals

1990 - 1993 aktives Mitglied der Schultheatergruppe „Dramatisches Gestalten“

Februar 2000 Moderation auf der Computermesse „CEBIT“ in Hannover

Theater, Jagd, Fischerei, Sport

## **10 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt den folgenden Personen, ohne die mir das Erstellen dieser Promotion nicht möglich gewesen wäre:

Professor Dr. Dr. med. H. L. Sommer

PD Dr. med. R. Tiling

Frau K. Brinkbäumer

PD Dr. med. M. Untch

Professor Dr. med. A. Wischnik

Frau Dr. med. A. Richter

Dr. M. Wiseman

Eberhard Scheidig

Assessor Sven Hemming

Dipl. ing. A. Schmidt-Sibeth

Dr. med. Frauke und Dr. jur. Hans Schmidt-Sibeth

Frau Dr. med. D. Riosk

Ganz besonderer Dank gilt

meiner Frau Wiltrud und meinem Sohn Tim