

# **DISSERTATION**

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

## **Vorhersagewert der prä- und posttherapeutisch angewandten $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT bei Patientinnen mit Zervixkarzinom**

Polyxeni Zotou

aus

Preveza, Griechenland

2018

***Ουκ ένι ιατρικήν εΐδέναι, όστις μη οΐδεν ότι εστίν άνθρωπος.***

**Hippokrates von Kos (460 .-370 v. Chr.)**

Aus der Klinik für Nuklearmedizin, Helios Klinikum Berlin-Buch

Vorstand: Prof. Dr. med. Stefan Dresel

**Vorhersagewert  
der prä- und posttherapeutisch  
angewandten  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT  
bei Patientinnen mit Zervixkarzinom**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Polyxeni Zotou

aus Preveza, Griechenland

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Stefan Dresel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Mayo Weiss

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2019

## **Danksagung**

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Dresel, Prof. Dr. Krempien, Dr. med. Sellin, Dr. rer. medic. Lüders und Dipl.-Phys. Schnorr.

Mein besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern der Strahlentherapie und Radioonkologie im Helios Klinikum Berlin Buch.

Einen großen Dank auch an meinen Bruder, Christos und meine Eltern.

I.	Einleitung .....	1
I.1.	Zielsetzung .....	1
I.2.	Das Zervixkarzinom – Onkologische Grundlagen .....	2
I.2.1.	Epidemiologie .....	2
I.2.2.	Risikofaktoren und Pathomechanismen .....	3
I.2.2.1.	Risikofaktoren .....	3
I.2.2.1.1.	Humane Papillomviren (HPV) .....	4
I.2.2.1.2.	Orale Kontrazeptiva .....	5
I.2.2.2.	Pathomechanismen .....	5
I.2.3.	Histologische Typen und Subtypen .....	6
I.2.4.	Prävention und Früherkennung .....	7
I.2.4.1.	Primärprävention durch HPV-Impfung .....	7
I.2.4.2.	Früherkennungsuntersuchungen .....	8
I.2.4.2.1.	Pap-Test .....	8
I.2.4.2.2.	HPV-Test .....	9
I.2.5.	Symptomatik .....	9
I.2.6.	Diagnostik .....	10
I.2.6.1.	Typisierung und Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms .....	10
I.2.6.2.	Grading .....	13
I.2.6.3.	Diagnostische Verfahren .....	13
I.2.6.3.1.	Klinisch-diagnostisches Staging .....	13
I.2.6.3.2.	Bildgebung .....	14
I.2.6.3.2.1.	Sonografie .....	14
I.2.6.3.2.2.	Röntgen .....	14
I.2.6.3.2.3.	Computertomografie (CT) .....	14
I.2.6.3.2.4.	Magnetresonanztomografie (MRT) .....	14
I.2.6.3.2.5.	Zystoskopie und Rektoskopie .....	14
I.2.6.3.2.6.	Positronen-Emissions-Tomografie (PET) .....	15
I.2.6.3.3.	Operatives Staging .....	15
I.2.6.3.4.	Tumormarker .....	15
I.2.7.	Therapie .....	16
I.2.7.1.	Therapeutische Prinzipien .....	16
I.2.7.2.	Radio(Chemo)therapie .....	17
I.2.8.	Therapiebedingte Nebenwirkungen .....	18
I.2.8.1.	Akute Nebenwirkungen .....	19
I.2.8.2.	Langzeitschäden .....	19
I.2.9.	Prognose .....	19
I.2.9.1.	Bedeutung der Histologie für die Prognose .....	20
I.2.9.2.	Bedeutung der Metastasierung für die Prognose .....	20
I.2.9.3.	Bedeutung von Rezidiven für die Prognose .....	21
I.3.	Die Positronen-Emissions-Tomographie .....	22
I.3.1.	Grundprinzipien .....	22
I.3.1.1.	Allgemeine Aspekte .....	22
I.3.1.2.	Entstehung der Vernichtungsstrahlung .....	23
I.3.1.3.	Strahlungsdetektoren des Positronen-Emissions-Tomographen .....	23
I.3.1.4.	Bildrekonstruktion .....	25
I.3.1.5.	Korrekturmethode und Quantifizierung .....	28
I.3.1.5.1.	Korrekturmethode .....	28
I.3.1.5.2.	Quantifizierung / "Standard uptake value" (SUV) .....	30
I.3.2.	Positronenstrahler und Radiopharmaka der PET .....	32
I.3.3.	<sup>18</sup> F-FDG als Radiopharmakon der PET .....	33
I.3.3.1.	Biochemische Grundlagen .....	33

I.3.3.2. Herstellung von <sup>18</sup> F-FDG .....	35
I.3.4. Strahlenexposition durch die PET und Strahlenschutz .....	36
I.3.5. Indikationen für die PET .....	39
I.3.5.1. Das Lungenkarzinom als Modelltumor für die PET-Anwendung .....	40
II. Patienten und Methoden .....	42
II.1. Patientenkollektiv .....	42
II.1.1. Auswahl .....	42
II.1.2. Histopathologie .....	42
II.1.3. Tumorstadien und Grading .....	43
II.1.3.1. TNM-Stadien .....	43
II.1.3.2. Grading .....	45
II.1.4. Therapieverlauf .....	45
II.1.4.1. Radiotherapie .....	45
II.1.4.2. Chemotherapie .....	49
II.2. PET/CT-Untersuchungen und verwendete Geräte .....	49
II.2.1. Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchungen .....	49
II.2.2. Vorbereitung der Patientinnen, Radiopharmaka und Dosierung .....	50
II.2.3. Untersuchungsprotokoll .....	50
II.3. Datenauswertung .....	51
II.4. Statistische Analyse .....	55
III. Ergebnisse .....	55
III.1. Metastasen .....	56
III.2. Korrelation zwischen Veränderung des SUV-Werts und Krankheitsverlauf .....	56
III.3. Statistische Analyse .....	62
IV. Diskussion .....	63
IV.1. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit im Kontext der aktuellen Forschung .....	63
IV.2. Rolle der FDG-PET/CT im Management des Zervixkarzinoms .....	64
IV.3. Literaturübersicht zur prädiktiven und prognostischen Wertigkeit der FDG-PET/CT beim Zervixkarzinom .....	65
IV.3.1. SUVmax als prognostischer Parameter .....	66
IV.3.2. Veränderung des SUVmax (SUVV) als prädiktiver und prognostischer Parameter .....	67
IV.4. Einordnung der eigenen Ergebnisse zur prognostischen Wertigkeit der <sup>18</sup> F-FDG-PET/CT bei Patientinnen mit Zervixkarzinom .....	67
IV.5. Bedeutung prädiktiver und prognostischer Parameter für die Therapieplanung .....	69
IV.6. Einschränkungen der Studie .....	70
IV.6.1. Einschränkungen durch die eigene Methodik .....	70
IV.6.2. Fehlerquellen der FDG-PET .....	71
IV.7. Ausblick .....	72
IV.8. Zusammenfassung .....	72
V. Literatur .....	74
VI. Abbildungsverzeichnis .....	84
VII. Tabellenverzeichnis .....	84
VIII. Diagrammverzeichnis .....	85

## **I. Einleitung**

### **I.1. Zielsetzung**

Das Zervixkarzinom ist weltweit die zweithäufigste Krebserkrankung der Frau und das fünfthäufigste Tumorleiden überhaupt (1). Jährlich verursacht es etwa 150.000 Todesfälle (2). In den Industrienationen und so auch in Deutschland ist die medizinische Bedeutung des Zervixkarzinoms seit der Einführung von Früherkennungsuntersuchungen in den 1970er Jahren stark zurückgegangen. Dennoch erkranken immer noch viele Frauen an einem invasiven Zervixkarzinom – allein in Deutschland sind es über 4500 jährlich (3). Etwa ein Drittel der Betroffenen sind nach 5 Jahren nicht mehr am Leben (5). Eine bessere Versorgung der an einem Zervixkarzinom erkrankten Patientinnen, insbesondere auch im Hinblick auf die Verhinderung von Rezidiven und Metastasen, ist damit wünschenswert.

In der Therapie des Zervixkarzinoms spielen die Operation und die Radio(Chemo)therapie die wichtigste Rolle. Grundlage für die Therapieplanung ist eine umfassende Diagnostik zur Feststellung der Tumorausbreitung. In den vergangenen Jahren hat sich der Stellenwert bildgebender Verfahren wie Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomografie (PET) in der Diagnostik verfestigt. Diese Verfahren spielen nicht nur in der präoperativen Evaluation des Zervixkarzinoms eine Rolle, sondern können auch zum Therapiemonitoring und zur Therapieplanung bzw. -steuerung eingesetzt werden. Die PET, oft auch in Verbindung mit CT eingesetzt (PET/CT), hat sich als hilfreich erwiesen, um Veränderungen der Tumorausbreitung im Zuge der Therapie zu erfassen. Die PET visualisiert Tumorzellen anhand ihrer erhöhten Stoffwechselaktivität, wie z.B. der verstärkten Glukoseaufnahme. Ein gängiger radioaktiver Marker für PET-Diagnostik ist das Biomolekül  $^{18}\text{F}$ -FDG (2- $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-desoxy-D-glukose). Bei verschiedenen Tumorerkrankungen konnte gezeigt werden, dass die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Therapie und die Prognose des Patienten ermöglicht. Entsprechende Untersuchungen stehen nun auch beim Zervixkarzinom im Fokus.



In dieser Arbeit wurde bei einem kleineren Kollektiv von Patientinnen mit invasivem Zervixkarzinom, die eine antitumorale Radio(Chemo)therapie erhielten, der Vorhersagewert der <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT untersucht. Es ist der Frage nachgegangen worden, ob die prä- und posttherapeutisch erhobenen PET-Befunde zur Tumorausbreitung – gemessen am SUV-Wert (standard uptake value) als Maß für die metabolische Tumoraktivität – prognostische Aussagen in Bezug auf den Krankheitsverlauf, insbesondere auch bezüglich Rezidive, Metastasierung und Heilung, ermöglichen. Diese Frage ist im Hinblick auf eine mögliche Therapieoptimierung von Bedeutung. Sollte eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der therapiebedingten Tumorreduktion und der Prognose der Patientinnen bestehen, könnte die Therapie entsprechend angepasst werden – etwa im Sinne eines Therapiewechsels bzw. einer Therapieintensivierung bei nicht ausreichendem Ansprechen, oder gegebenenfalls auch als Therapiebegrenzung bei sehr gutem Ansprechen. Dieser Ansatz könnte einen Beitrag sowohl zum besseren Überleben von Patientinnen mit Zervixkarzinom als auch zur Reduktion von therapiebedingten Nebenwirkungen leisten.

## **I.2. Das Zervixkarzinom – Onkologische Grundlagen**

### **I.2.1. Epidemiologie**

Das Zervixkarzinom galt in Deutschland noch zu Beginn der 1970er Jahre als häufigste Krebserkrankung der Frau. In den vergangenen 30 Jahren konnte durch verschiedene Maßnahmen, darunter eine Verbesserung der Genitalhygiene und Früherkennungsuntersuchungen mittels zytologischen Abstrichs, die Inzidenz dieser Tumorentität deutlich gesenkt werden. Lag die Inzidenz des Zervixkarzinoms im Jahr 1971 noch bei 45 pro 100.000 Frauen (Zahlen des Bundeslandes Saarland), so betrug sie in einer aktuellen Erhebung 9,3 pro 100.000 und Jahr (Zahlen für Gesamtdeutschland) (6). Heute nimmt das Zervixkarzinom mit einem Anteil von 2,1 Prozent an allen Krebserkrankungen bei Frauen Rang 12 der Häufigkeitsliste ein (3). Dabei kommt in dem bisher beobachteten Rückgang der Inzidenz des Zervixkarzinoms der Nutzen der Impfung gegen Humane Papillomviren (HPV) noch nicht zum Tragen, da HPV-Impfstoffe erst seit wenigen Jahren verfügbar sind. Es besteht aber die Erwartung, dass die Implementierung der HPV-Impfung die Inzidenz- und Mortalitätsraten zukünftig weiter sinken lassen wird (7).

Weltweit rangieren die Neuerkrankungszahlen für das Zervixkarzinom zwischen 3 pro 100.000 Frauen und Jahr in Finnland und 45 pro 100.000 Frauen und Jahr im Kolumbien. Im internationalen Vergleich nimmt Deutschland bei der altersangepassten Neuerkrankungsrate Platz 9 von 13 ein (7). Aktuellen Daten zufolge liegt die Anzahl der Neuerkrankungen für das Zervixkarzinom in Deutschland bei etwa 4.600 Fällen pro Jahr. Am häufigsten betroffen sind Frauen zwischen 40 und 59 Jahren. Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose beträgt 53 Jahre; präinvasive Vorstufen werden im Mittel bei 34 Jahren diagnostiziert (3). In 2009-2010 waren 62 % der Zervixkarzinome bei Erstdiagnose im Stadium T1, 25 % im Stadium T2, 8 % im Stadium T3 und 6 % im Stadium T4. (3). Im Vergleich zum invasiven Zervixkarzinom liegt die geschätzte Inzidenz der zervikalen Präkanzerosen um das 100-fache höher (8).

In den vergangenen Jahrzehnten sind beim Zervixkarzinom nicht nur die Erkrankungszahlen, sondern auch die Sterberaten deutlich zurückgegangen. Dennoch versterben aktuellen Daten zufolge deutschlandweit jährlich immer noch rund 1.500 Frauen an der Erkrankung (3,7). Die schlechteste Prognose haben Patientinnen mit metastasierten Karzinomen. Hier liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 16,5% im Vergleich zu 91,5% für lokale Karzinome (9). Insgesamt verstirbt derzeit ca. eine von 340 Frauen an einem Zervixkarzinom, während es vor 30 Jahren noch mehr als doppelt so viele waren (3). Allerdings ist in den letzten 10 Jahren trotz der weiterhin sinkenden Erkrankungszahlen eine weitgehende Stagnation bei den Sterberaten zu beobachten (3,7).

## **I.2.2. Risikofaktoren und Pathomechanismen**

### **I.2.2.1. Risikofaktoren**

Die Entstehung eines Zervixkarzinoms ist multifaktoriell bedingt. Für die an der Pathogenese beteiligten Faktoren wurde eine unterschiedliche Wertigkeit nachgewiesen und es wurde gezeigt, dass verschiedene Faktoren auch untereinander interagieren.

Zu den Hauptrisikofaktoren zählen:

- Infektion mit HPV (insbesondere die Typen 16 und 18) und

- Nachweis von Krebsvorstufen/Dysplasien (Cervikale intraepitheliale Neoplasie/CIN1-CIN3, Carcinoma in situ/CIS und Adenocarcinoma in situ/ACIS)

Zu den Risikofaktoren(Kofaktoren) zählen:

- Rauchen
- Immunsuppression
- früher Beginn der sexuellen Aktivität
- häufig wechselnde Geschlechtspartner
- andere Infektionen im Genitalbereich (Chlamydien, Gonokokken, Herpes genitalis)
- niedriger sozioökonomischer Status
- schlechte Sexualhygiene
- Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva
- Geburtenzahl

Darüber hinaus konnten auch verschiedene (somatische) genetische Variationen als Kofaktoren der Pathogenese identifiziert werden (7).

#### **I.2.2.1.1. Humane Papillomviren (HPV)**

Das Zervixkarzinom ist fast immer auf eine Infektion mit HPV zurückzuführen. Ein besonders hohes Risiko bergen die HPV-Typen 16 und 18, aber auch andere Hochrisiko-Typen wie 31 und 45 sind als wichtige Kanzerogene anzusehen. Papillomviren werden überwiegend durch Geschlechtsverkehr übertragen, doch gilt es auch orale, digitale und möglicherweise auch perinatale Infektionswege zu beachten. Die Durchseuchungsrate mit HPV wird bei jungen, sexuell aktiven Frauen auf 70-80 Prozent geschätzt (10). Dennoch liegt eine chronisch persistierende HPV-Infektion bei lediglich 5-10% der Betroffenen vor und nur etwa 3 Prozent der Frauen, die mit HPV infiziert sind, entwickeln tatsächlich ein Zervixkarzinom (11).

Die Aufklärung des Zusammenhangs zwischen HPV-Infektion und Zervixkarzinom hat eine erhebliche praktische Bedeutung: Zum einen erleichtert der Nachweis von HPV im Rahmen der Krebsfrüherkennungsuntersuchung die Entscheidung über das weitere Vorgehen bei auffälliger Zytologie, und zum anderen führte die Identifizierung der Hochrisiko-Virustypen zur Entwicklung von Impfstoffen gegen die HPV-Infektion (12).

### **I.2.2.1.2. Orale Kontrazeptiva**

Die Rolle hormoneller Verhütungsmittel bei der Entstehung des Zervixkarzinoms ist noch unklar, doch wird auf der Basis bisheriger Untersuchungen eine Erhöhung des Zervixkarzinomrisikos bei bestehender HPV-Infektion und gleichzeitiger Einnahme oraler Kontrazeptiva diskutiert. Insbesondere für kombinierte orale Kontrazeptiva (mit Östrogen- und Gestagenkomponenten) konnte bei Anwendung über einen längeren Zeitraum ein erhöhtes Risiko für Zervixkarzinome aufgezeigt werden (13,14). Dieses Risiko scheint jedoch nach Beendigung der Einnahme wieder zurückzugehen (13). Einer weiteren Datenanalyse zufolge haben HPV-infizierte Frauen, die 5 bis 9 Jahre lang hormonelle Verhütungsmittel verwendet haben, ein dreimal höheres Risiko für Zervixkarzinome als Frauen, die nie die Pille genommen haben. Nach über 10jähriger Einnahme war das Risiko sogar um das Vierfache erhöht. Reine Gestagenpräparate (Minipille) scheinen das Zervixkarzinomrisiko jedoch nicht zu erhöhen (13).

Hormonelle Kontrazeptiva haben vermutlich einen indirekten Einfluss auf die Entstehung von Zervixkarzinomen und wirken dabei als Kofaktoren. Es wird angenommen, dass die hormonelle Beeinflussung die Schleimhaut empfänglicher für die Virusinfektion macht, die lokale Infektionsabwehr herabsetzt und/oder Mutationen in HPV-infizierten Zellen begünstigt. Die Aufklärung dieser Zusammenhänge ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

### **I.2.2.2. Pathomechanismen**

Das Zervixkarzinom entwickelt sich über einen Zeitraum von Jahren bis Jahrzehnten aus Vorstufen, den zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN). Für die Entstehung der CIN und später des invasiven Zervixkarzinoms ist die Grenze zwischen dem Zylinderepithel der Endozervix und dem Plattenepithel der Portiooberfläche, der Ektozervix, von Bedeutung. Bei jungen Mädchen und Frauen ist auch die Ektozervix von Zylinderepithel bedeckt, das jedoch mit der Zeit in Plattenepithel umgewandelt wird. In dieser Umwandlungsphase sind die Zellen besonders anfällig für einen Virusbefall, insbesondere mit HPV. Daher entwickeln sich Zervixkarzinome zumeist aus der Plattenepithelhaut im Bereich des äußeren Muttermunds, in der Metaplasiezone des ektozervikalen Drüsenfelds. Bevorzugt entstehen sie im Übergangsbereich von

Gebärmutterschleimhaut und Plattenepithelhaut der Scheide. In selteneren Fällen entstehen die Tumoren aus Schleimhautzellen des Muttermunds und werden dann als Adenokarzinome klassifiziert (5).

Die Läsionen an der Zervix manifestieren sich zunächst als präinvasive Strukturen (CIN). Bei den CIN kommt es je nach Schweregrad zu einem Verlust der Schichtung des Epithels: kaum bzw. wenig bei den leichten bis mittelgradigen Dysplasien (CIN1 und 2) und ausgeprägt bei der schweren Dysplasie (CIN 3). Die Basalmembran wird bei allen CIN klar respektiert (10).

Der zeitliche Verlauf von der primären HPV-Infektion über die CIN bis zum invasiven Karzinom wird auf bis zu 20 Jahre geschätzt. Ist der Tumor noch nicht in das umliegende Gewebe eingedrungen, spricht man von einem In-situ-Karzinom. Sobald die Tumorzellen die Basalmembran durchbrochen haben, ist das Kriterium der Invasivität erfüllt. Grundsätzlich wird hierbei zwischen „mikroinvasiven“ und „makroinvasiven“ Karzinomen unterschieden, je nachdem ob die Tumorausdehnung nur im Mikroskop (mikroinvasiv) oder bereits mit dem bloßen Auge (makroinvasiv) erkennbar ist. Die weitere Ausbreitung des invasiven Zervixkarzinoms erfolgt in die Parametrien, die Scheide und die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten (10).

### **I.2.3. Histologische Typen und Subtypen**

Beim Zervixkarzinom finden sich als häufigste histologische Typen das verhornende (squamöse) und nicht-verhornende Plattenepithelkarzinom sowie das Adeno- oder adenosquamöse Karzinom. Etwa 80% aller Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome. Der Anteil der Adenokarzinome ist in den vergangenen 25 Jahren deutlich angestiegen und liegt aktuell bei etwa 20% (3, 7). Als Gründe für die starke Zunahme der Adenokarzinome werden die verbesserte histopathologische Klassifikation, die zunehmende Rolle von Kofaktoren bei der Karzinogenese und eine mögliche Verschiebung der histologischen Typen im Zuge der HPV-Impfung diskutiert. (15, 16, 17, 18). Eine Übersicht über die Subtypen von Plattenepithel- und Adenokarzinomen gibt die Tabelle I.2-1. Andere Entitäten wie z.B. Mischformen, neuroendokrine (groß- oder kleinzellige) oder klarzellige bzw. serös-papilläre Karzinome treten selten auf.

<p><b>Plattenepithelkarzinome</b> (verhornend/nicht-verhornend) 80% der Zervixkarzinome</p>	<p><b>Adenokarzinome</b> bis zu 20% der Zervixkarzinome</p>
<p><b>Subtypen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• verruköses Karzinom</li> <li>• papillär-squamöses und Transitionalzellkarzinom</li> <li>• Lymphoepitheliom-ähnliches Karzinom</li> <li>• Basaloidzellkarzinom</li> </ul>	<p><b>Subtypen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „usual type adenocarcinoma“</li> <li>• muzinöse Adenokarzinome <ul style="list-style-type: none"> <li>○ endozervikaler Typ</li> <li>○ intestinaler Typ</li> <li>○ Siegelringzelltyp</li> </ul> </li> <li>• „minimal deviation adenocarcinoma“</li> </ul>

**1. Tabelle I.2.-1** Die wichtigsten histologischen Typen und Subtypen des Zervixkarzinoms (10)

#### **I.2.4. Prävention und Früherkennung**

##### **I.2.4.1. Primärprävention durch HPV-Impfung**

Die Impfeempfehlung zur Vorbeugung einer Infektion mit den HPV-Hochrisikotypen 16 und 18 beruht auf der herausragenden Rolle dieser Virustypen bei der Entstehung des Zervixkarzinoms. Wie in Studien gezeigt wurde, sind über 95% aller Zervixkarzinome HPV-positiv, wobei weltweit HPV Typ 16 in 50-60 % und HPV Typ 18 in 10-20% der Karzinome nachweisbar sind (19,20). Darüber hinaus konnte für 60% aller hochgradigen zervikalen intraepithelialen Neoplasien eine Assoziation mit HPV 16 und 18 nachgewiesen werden (21).

Die verfügbaren HPV-Impfstoffe Cervarix®, Gardasil® und Gardasil®9 enthalten nicht-infektiöse, DNA-freie virusähnliche Partikel, die eine Immunität gegen HPV 16 und 18 induzieren. Gardasil® schützt zusätzlich gegen HPV 6 und 11, während Gardasil®9 darüber hinaus mit HPV 31, 33, 45, 52 und 58 insgesamt neun Typen abdeckt. (Dt. Krebsforschungszentrum (21). In vielen

Studien konnte für die HPV-Impfung eine gute prophylaktische Wirksamkeit in Bezug auf impftypspezifische anogenitale Erkrankungen belegt werden (23). Auch konnte in Ländern mit hoher Durchimpfungsrate eine deutliche Reduktion von Genitalwarzen und ein langsamer Rückgang von intraepithelialen Neoplasien bei jungen Frauen festgestellt werden (7). Die HPV-Impfung ist gut verträglich und wird als sicher eingestuft (22). Die Ständige Impfkommission des Robert-Koch-Instituts (STIKO) empfiehlt aktuell eine generelle Impfung aller Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren (4).

## **I.2.4.2. Früherkennungsuntersuchungen**

### **I.2.4.2.1. Pap-Test**

Die wichtigste Untersuchung zur Früherkennung des Zervixkarzinoms ist derzeit der Pap-Test, benannt nach dem Anatomen George N. Papanicolaou, der diese Nachweismethode schon vor fast 90 Jahren entwickelt hat. Bei diesem Test werden Schleimhautzellen an Gebärmutterhals und Muttermund abgestrichen und unter dem Mikroskop begutachtet. Der Befund wird einer von mehreren, von Pap 0 bis Pap V definierten Kategorien zugeordnet (s. Tabelle I.2.-2). Der Pap-Test ermöglicht die frühzeitige Detektion intraepithelialer Neoplasien, und selbst bei einem bereits bestehen Karzinom verbessern sich durch die Früherkennung die Behandlungschancen. In Deutschland kann jede Frau ab 20 Jahren einmal jährlich einen Zellabstrich am Gebärmutterhals als Teil der gesetzlichen Krebsfrüherkennung durchführen lassen (24).

<b>PAP-BEFUND</b>	<b>Definition in der III. Müncher Klassifikation</b>	<b>Korrelat im Bethesda-System</b>
Pap 0	Unzureichendes Material	Sie sollte den Abstrich wiederholen lassen.
Pap I	Der Abstrich ist unauffällig und unverdächtig.	Negative für intraepitheliale Läsion oder Malignität
Pap II-p	Plattenepithelzellen mit geringergradigen Kernveränderungen als bei CIN I, auch mit kollozytärem Zytoplasma/Parakeratose	Atypische squamöse Zellen von unbestimmter Signifikanz (ASC-US)
Pap IIIp	CIN II/III/Plattenepithelkarzinom nicht auszuschließen	Atypische squamöse Zellen von unbestimmter Signifikanz, HSIL kann nicht ausgeschlossen werden(ASC-H)

Pap IID1	Zellbild einer leichten Dysplasie analog CIN I	geringgradige squamöse intraepitheliale Läsion (LSIL)
Pap IID2	Zellbild einer leichten Dysplasie analog CIN II	Hochgradige squamöse intraepitheliale Läsionen (HSIL)
Pap IVa-p	Zellbild einer schweren Dysplasie/eines Carcinoma i situ analog CIN III	HSIL
Pap V-p	Plattenepithelkarzinom	Plattenepithelkarzinom

## 2. Tabelle I.2.-2 Pap-Befunde und ihre Bedeutung (25)

### I.2.4.2.2 HPV-Test

Der HPV-Test ist aktuell noch nicht Teil der gesetzlichen Früherkennung. Er wird zurzeit in erster Linie dann durchgeführt, wenn unklare oder auffällige Befunde abgeklärt werden müssen, um das weitere Vorgehen festzulegen. Doch schon in absehbarer Zeit könnte die Rolle der HPV-Testung bei der Früherkennung des Zervixkarzinoms neu bewertet werden (24).

Auch die Dünnschichtzytologie – ein Verfahren, das die Begutachtung der Zellen unter dem Mikroskop verbessern soll –, ist aufgrund ihres unklaren Nutzens bislang noch keine Standarduntersuchung (24).

### I.2.5. Symptomatik

Die Vorstufen des Zervixkarzinoms entwickeln sich zunächst meist unbemerkt und selbst in frühen Stadien verursacht das Zervixkarzinom in der Regel keine Beschwerden. Vaginaler Ausfluss, Blutungen nach dem Geschlechtsverkehr, außerhalb des Menstruationszyklus oder nach den Wechseljahren können die ersten Anzeichen für ein Zervixkarzinom sein. Allerdings sind diese Symptome unspezifisch und können in gleicher Weise bei Entzündungen oder gutartigen Wucherungen auftreten. Erst in fortgeschrittenen Tumorstadien treten als charakteristische Beschwerden Schmerzen im Kreuz- und Beckenbereich, Schmerzen beim Wasserlassen oder beim Stuhlgang sowie Lymphstau in den Beinen auf (24).



## I.2.6. Diagnostik

### I.2.6.1. Typisierung und Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms

Die Tumortypisierung erfolgt verbindlich anhand der WHO-Klassifikation von 2014 (26). Für die Stadieneinteilung des histologischen Präparats gelten die UICC/TNM-Klassifikation von 2010 (27) bzw. die FIGO-Klassifikation (28).

Die TNM-Klassifikation ist eine in den 1950er Jahren von der UICC eingeführte, heute für jedes Karzinom international standardisierte Einteilung, die es dem Kliniker erleichtert, den Tumor hinsichtlich anzustrebender Therapie bzw. Therapieerfolg und Prognose zu beurteilen und verschiedene Therapieverfahren miteinander zu vergleichen. Die TNM-Klassifikation richtet sich nach der Ausdehnung des Primärtumors (T = tumor) und dem Vorhandensein und der Lokalisation von Lymphknotenmetastasen (N = lymph nodes) bzw. Fernmetastasen (M = metastasis). Die FIGO-Stadien stimmen im Wesentlichen mit den UICC-Stadien (s. dazu Tabelle II-4) überein, allerdings gibt es in der FIGO-Klassifikation kein Stadium 0. Eine Übersicht über die TNM- und FIGO-Kategorien gibt die Tabelle I.2.-3.

<b>TNM-Kategorien</b>	<b>FIGO-Stadien</b>	<b>Ausbreitungsgrad</b>
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		kein Anhalt für Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ (CIS, präinvasives Karzinom), entspricht der hochgradigen plattenepithelialen Dysplasie (CIN 3)
T1	I	Tumor begrenzt auf Zervix
>T1a	IA	invasives Karzinom ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe, gemessen von der Basis des Epithels und einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger
>T1a1	IA1	gemessene Stromainvasion von 0,3 mm oder weniger in die Tiefe und 7,0 mm oder weniger in horizontaler Ausbreitung
>T1a2	IA2	gemessene Stromainvasion von mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr als 5,0 mm mit einer horizontalen

		Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger
T1b	IB	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion >T1a2/IA2
>T1b1	IB1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
>T1b2	IB2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
T2	II	Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
>T2a	IIA	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums
>T2a1	IIA1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
>T2a2	IIA2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
>T2b	IIB	Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht zur Beckenwand
T3	III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und /oder befällt das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
>T3a	IIIA	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
>T3b	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und /oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
T4	IV	Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens

### 3. Tabelle I.2.-3 TNM-Klassifikation und FIGO-Stadien in der Übersicht (29)

Für die Beurteilung von regionären Lymphknoten, Fernmetastasen und Einbrüchen in Blutgefäße, Lymphgefäße und Nervenscheiden gibt es folgende Kategorien (LL 2014 Kurzversion):

#### **N-Klassifikation der regionären Lymphknoten (pelvin):**

NX = regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 = keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 = regionäre Lymphknotenmetastasen

**M-Klassifikation der Fernmetastasen (inklusive paraaortale Lymphknoten):**

cM0 = klinisch keine Fernmetastasen

cM1 = klinisch Fernmetastasen nachweisbar

pM1 = Fernmetastasen histologisch gesichert

pM0 wird nicht vergeben (nur nach Autopsie)

**Blutgefäßeinbruch (V):**

VX = Blutgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden

V0 = keine Blutgefäßinvasion

V1 = Blutgefäßinvasion nachgewiesen

**Lymphgefäßeinbruch (L):**

LX = Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden

L0 = keine Lymphgefäßinvasion

L1 = Lymphgefäßinvasion nachgewiesen

**Einbruch in die Nervenscheiden (Pn):**

PnX = perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden

Pn0 = keine perineurale Invasion

Pn1 = perineurale Invasion nachgewiesen

Eine Übersicht der UICC-Stadien mit den entsprechenden TNM-Kategorien in der Kurzfassung zeigt Tabelle I.2.-4.

<b>UICC-Stadium (Kurzfassung)</b>	<b>Entsprechende TNM-Kategorien</b>		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0

III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
IV	T4	jedes N	M0
	jedes T	jedes N	M1

#### 4. Tabelle I.2.-4 UICC-Stadien und entsprechende TNM-Kategorien (29)

##### I.2.6.2. Grading

Das Grading gibt die histomorphologische Malignitätsgradierung eines Tumors an. Häufig korreliert diese mit der Aggressivität des Malignoms. Auch ist das Ansprechen auf eine Chemo- oder Radiotherapie abhängig vom Malignitätsgrad. Die Malignitätsgraduierung orientiert sich an histologischen bzw. zytologischen Kriterien und deren Ähnlichkeit zum Ausgangsgewebe und wird nach den Richtlinien der UICC wie folgt vorgenommen (30):

- Grad x (Gx): Grad kann nicht eingeschätzt werden
- Grad 1 (G1): hoch differenziert
- Grad 2 (G2): mäßig differenziert
- Grad 3 (G3): niedrig differenziert

##### I.2.6.3. Diagnostische Verfahren

Die Diagnosestellung und Stadiendefinition des Zervixkarzinoms erfolgt mittels verschiedener Maßnahmen, zu denen gynäkologische Untersuchungen, Histologie und bildgebende Verfahren gehören. Ziel der Diagnostik ist die Definition des Tumorstadiums, um darauf basierend die geeignetste Therapie auszuwählen.

##### I.2.6.3.1. Klinisch-diagnostisches Staging

Die initiale Evaluation beruht auf einer klinischen Untersuchung, die eine Scheidenspiegelung (Kolposkopie) beinhaltet. Im Rahmen der Kolposkopie wird

eine Gewebeprobe zur histologischen Untersuchung entnommen. Ist die Gewebeveränderung klein, kann sie durch Konisation auch komplett entfernt werden. Wenn die histologische Untersuchung ein invasives Karzinom aufzeigt, folgen in der Regel ein operatives Staging und verschiedene, nach Bedarf eingesetzte Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren zur Ausbreitungsdiagnostik. Die endgültige Beurteilung der Tumorausdehnung ist in vielen Fällen jedoch erst bei einer Operation möglich (31).

### **I.2.6.3.2. Bildgebung**

#### **I.2.6.3.2.1. Sonografie**

Mit der Sonografie wird untersucht, ob ein Zervixkarzinom bereits das umliegende Gewebe befallen bzw. sich in entferntere Organe wie Nieren, Harnwege, Blase oder Leber ausgedehnt hat. (31)

#### **I.2.6.3.2.2. Röntgen**

Röntgenuntersuchungen, wie Röntgen-Thorax und Pyelogramm, können zur Detektion von Metastasen im Brustraum bzw. in den Nieren und Harnwegen eingesetzt werden (24).

#### **I.2.6.3.2.3. Computertomografie (CT)**

Die CT ist ein geeignetes Verfahren, um die Ausdehnung der Krankheit auf die Lungen sowie den Befall der lateralen Wand des Beckens, die Obstruktion des Harnleiters und den Befall von Harnblase und Rektum abzubilden (33,34). Auch für die Bestrahlungsplanung ist die CT von großer Bedeutung.

#### **I.2.6.3.2.4. Magnetresonanztomografie (MRT)**

Die MRT wird insbesondere bei Beckenuntersuchungen eingesetzt und spielt bei der präoperativen Evaluation des Zervixkarzinoms eine wichtige Rolle. Die MRT ist hilfreich bei der Evaluation der Tumorausdehnung ins uterine Gewebe. (32). Bei der Diagnostik eines Befalls von Stroma und Parametrien ist die MRT der CT überlegen (33,34,35)

#### **I.2.6.3.2.5. Zystoskopie und Rektoskopie**

Bei Verdacht auf fortgeschrittene Erkrankung mit einer anzunehmenden Ausbreitung des Tumors in Blase und Enddarm kann eine Spiegelung dieser Organe mittels Zystoskopie bzw. Rektoskopie erforderlich sein. Bei beiden Untersuchungen werden Gewebeproben aus verdächtigen Schleimhautabschnitten entnommen, um diese histologisch zu untersuchen. (31).

#### **I.2.6.3.2.6. Positronen-Emissions-Tomografie (PET)**

Mit dieser Methode können tumorspezifische Stoffwechselfvorgänge sichtbar gemacht werden, wie etwa eine vermehrte Glukoseaufnahme als Folge des gesteigerten Wachstums von Tumorzellen ( $^{18}\text{F}$ -FDG-PET). Als Standardverfahren zur Abklärung eines Krebsverdachts oder zur Detektion kleiner Tumorherde ist die PET jedoch nicht geeignet (31). Das Verfahren spielt eine wichtige Rolle beim präoperativen Staging des metastasierten Zervixkarzinoms und verbessert die Therapieplanung bei suspekten distalen Lymphknotenmetastasen. Für die Diagnose eines Lymphknotenbefalls scheint die PET besser geeignet zu sein als die MRT (34). Darüber hinaus spielt die FDG-PET auch in der Nachsorge bzw. posttherapeutischen Überwachung der Patientinnen eine wichtige Rolle (34,35).

#### **I.2.6.3.3. Operatives Staging**

Bei vielen Patientinnen wird – oft mittels Laparoskopie – ein operatives Staging durchgeführt. Der Blick in den Bauchraum ermöglicht zum einen eine genauere Beurteilung der Tumorausbreitung, und zum anderen können bei diesem Eingriff Gewebeproben für histologische Untersuchungen entnommen werden, etwa von verdächtigen Lymphknoten (31).

#### **I.2.6.3.4 Tumormarker**

Tumormarker haben in der Diagnostik des Zervixkarzinoms nur einen geringen Stellenwert. Zwar sind einige Marker bekannt, die für diese Tumorentität typisch sind, doch ist ihre Spezifität für eine Diagnosestellung nicht ausreichend. Ihre Bedeutung liegt vielmehr in der Nachsorge, wenn ihr erneuter Anstieg Hinweis

auf ein Rezidiv geben kann. Zu den Markern, die beim Zervixkarzinom eine Rolle spielen, gehören (24).

- das von Plattenepithelkarzinomen produzierte Tumorantigen SCC („Squamous cell carcinoma antigen)
- das von Adenokarzinomen produzierte Tumorantigen CEA („carcinoembryonic antigen“) und
- der von neuroendokrinen Karzinomen produzierte Marker NSE („neuron-specific enolase“)

### **I.2.7. Therapie**

Ziel der Therapie des primären Zervixkarzinoms ist eine individuelle Behandlung, die sich an patientenbezogenen Faktoren, dem klinisch/histologisch definierten Krankheitsstadium, den Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapieoptionen und etwaigen Risikofaktoren zu orientieren hat (7).

#### **I.2.7.1. Therapeutische Prinzipien**

Als zentrale Therapiestrategien gelten – in Abhängigkeit von der Krankheitsausbreitung – die primäre Operation und die primäre Radiotherapie, die oft durch eine gleichzeitig verabreichte Chemotherapie ergänzt wird (Radio(chemo)therapie/R(CH)T). Durch die Chemotherapie soll zum einen die Strahlensensitivität der Tumorzellen erhöht und zum anderen die direkte Schädigung von Tumorzellen – auch von subklinischen Fernabsiedlungen – erzielt werden (36) Einer aktuellen Metaanalyse zufolge verbessert sich durch Hinzunahme der Chemotherapiekomponente das 5-Jahres-Überleben der Patientinnen signifikant (37).

Operative Verfahren finden in Deutschland hauptsächlich in den Frühstadien (IA bis IIA) sowie beim lokal begrenzten Zervixkarzinom Anwendung. Dabei wird eine radikale abdominale oder vaginale Hysterektomie bzw. bei anzunehmender Lymphknotenbeteiligung auch eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Im Stadium IIB wird in der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik

und Therapie des Zervixkarzinoms erstmals die primäre R(CH)T nach einem operativen Staging, und nicht wie bisher die primäre Operation, als Therapie der Wahl empfohlen. In den ausgedehnten Stadien (vor allem ab Stadium III) sowie bei Lymphknotenbefall und Inoperabilität wird die R(CH)T als primäre Behandlungsmaßnahme eingesetzt. Im Stadium IV sollte die Therapiewahl individuell erfolgen.

Die primäre Operation bzw. R(CH)T können je nach der individuellen Krankheitssituation um weitere Maßnahmen (operative Eingriffe, Bestrahlung und medikamentöse Therapien) ergänzt werden.

Eine Übersicht über die primären Therapiemaßnahmen in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium gibt die Tabelle I.2.-5.

FIGO-Stadium	Primäre Therapieoption	Bemerkung
IB, IIA, (IIB)	Operation	Adjuvante Radio(Chemo)therapie bei vorliegenden Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor &gt;4cm</li> <li>• &gt;1/3 Stromainvasion</li> <li>• Gefäßinvasion</li> <li>• Lymphangiosis</li> <li>• Lymphknotenbefall</li> </ul>
(IIB), IIIA, IIIB, IVA	Primäre Radio(Chemo)therapie	Gegebenenfalls neoadjuvanter Therapieansatz

**5. Tabelle I.2.-5** Primäre Therapiemaßnahmen und weitere Versorgungsstrategien in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium (38)

### I.2.7.2. Radio(Chemo)therapie

Die R(CH)T kann neoadjuvant, d.h. vor einer geplanten Operation, als primäre Maßnahme oder adjuvant, also operationsbegleitend, eingesetzt werden. Sie wird standardmäßig mit Cisplatin als Radiosensitizer durchgeführt. Es werden eine perkutane Radiotherapie und eine Brachytherapie unterschieden. Ab Stadium IIB wird die externe Radiotherapie mit gleichzeitiger cisplatinhaltigen



Chemotherapie gefolgt von einer Brachytherapie als Standardtherapie eingesetzt (7). Mit der Einführung der bildgestützten Brachytherapie (IGBT) konnte die Effektivität der Strahlentherapie beim Zervixkarzinom erheblich verbessert werden. Dieses Verfahren ermöglicht eine gezielte Dosisescalation im Zielgewebe und führt sogar in fortgeschrittenen Stadien zu hohen lokalen Tumorkontrollraten (39).

Eine medikamentöse Systemtherapie kommt beim Zervixkarzinom in unterschiedlichen Krankheitssituationen (neoadjuvant, adjuvant, in der rezidierten oder palliativen Situation) zum Einsatz. Als Chemotherapie oder zielgerichtete Therapie kann sie entweder allein oder in Kombination mit der Strahlentherapie eingesetzt werden. Grundsätzlich spielt die medikamentöse Systemtherapie beim Zervixkarzinom jedoch eine untergeordnete Rolle, da die zervixkarzinomspezifischen Tumortypen (Plattenepithel- und Adenokarzinom) weniger gut als andere Genitalkarzinome (z.B. das Ovarialkarzinom) auf eine medikamentöse Therapie ansprechen. Die stärkste Auswirkung der medikamentösen Therapie auf das Überleben der Patientinnen zeigt sich in der simultanen Kombination von Cisplatin und Strahlentherapie (7).

### **I.2.8. Therapiebedingte Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen der Therapie beim Zervixkarzinom sind der verabreichten Radio- bzw. Chemotherapie geschuldet und umfassen insbesondere (7):

- Strahlentherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen
- Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen
- Radio(Chemotherapie)-induzierte Diarrhoe/Enteritis
- Chemotherapie-induzierte Diarrhoe/Enteritis
- Chemotherapie-induzierte febrile Neutropenie
- Mukositis
- Lokoregionäre Nebenwirkungen der Strahlentherapie wie
  - radiogene Proktitis
  - radiogene Zystitis
  - Radiogene Vulvovaginitis
  - Lymphödem
  - Vaginaltrockenheit, Vaginalstenose und Vaginalfibrose
  - sexuelle Funktionsstörungen

### **I.2.8.1. Akute Nebenwirkungen**

Um die akuten therapiebedingten Nebenwirkungen zu mindern, ist eine adäquate Supportivtherapie erforderlich. Diese umfasst u.a. eine antiemetische Prophylaxe und Therapie, symptomatische Behandlung der Diarrhö/Enteritis z.B. mit Loperamid oder Octreotid, Prophylaxe der febrilen Neutropenie mit G-CSF, topische Applikationen zur Linderung lokoregionärer Nebenwirkungen und manuelle Lymphdrainage bzw. Kompressionstherapie zur Behandlung des Lymphödems (7).

### **I.2.8.2. Langzeitschäden**

Langzeitschäden der Strahlentherapie betreffen insbesondere die Blase, das Rektum und den Dünndarm. Am Rektum können Strikturen, Ulzerationen und Fistelungen auftreten. Die häufigsten urogenitalen Nebenwirkungen sind Hämaturien sowie chronisch entzündliche Veränderungen der Blasenwand, die über Jahre persistieren können. Weitere urogenitale Schäden sind Harnleiterstrikturen, vaginale Ulzerationen und Nekrosen (40, 41).

Durch moderne Bestrahlungstechniken wie Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), Volumen-modulierte Rotationsbestrahlung (VMAT) und Tomotherapie können die akuten und chronischen Nebenwirkungen an Darm und Harnwegen entscheidend gesenkt werden, sodass diese Techniken immer angewandt werden sollen, wenn sie zur Verfügung stehen.

### **I.2.9. Prognose**

Die Überlebensaussichten von Frauen mit Zervixkarzinom haben sich in den vergangenen 30 Jahren deutlich verbessert. Dies ist auf die Einführung von Früherkennungsuntersuchungen zurückzuführen. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass durch die Verfügbarkeit der HPV-Impfung die Inzidenz- und Mortalitätsraten zukünftig weiter sinken werden. In Deutschland liegt die relative 5-Jahresüberlebensrate von Patientinnen, die an einem invasiven Zervixkarzinom erkranken, aktuell bei 69% (65-73% je nach Bundesland) (5).

### **I.2.9.1. Bedeutung der Histologie für die Prognose**

Die Prognose der betroffenen Frauen fällt je nach Histologie des Tumors unterschiedlich aus. So hat es sich gezeigt, dass Adenokarzinome grundsätzlich eine schlechtere Prognose haben als Plattenepithelkarzinome des gleichen Stadiums (41). Eine sehr schlechte Prognose haben auch kleinzellige Karzinome mit neuroendokrinen Markern. Diese sollten daher radikal operiert und mit Radiochemotherapie nachbehandelt werden (42).

### **I.2.9.2. Bedeutung der Metastasierung für die Prognose**

Beim Zervixkarzinom spielt die Art der Metastasierung eine erhebliche Rolle für die Überlebenschancen, wobei Patientinnen mit einer hämatogenen Metastasierung ein fünfmal höheres Todesrisiko als Patientinnen mit lymphogener Metastasierung haben (43). In der metastasierten Situation richtet sich die Therapie danach, ob es sich um eine isolierte Metastasierung oder eine ausgedehnte Organmetastasierung beziehungsweise lokoregionäre Metastasierung im paraaortalen Lymphknotenbereich handelt. Situationsbedingt sind ein operativer Eingriff, eine lokoregionäre Strahlentherapie und/oder eine Chemotherapie angezeigt. Die Überlebenschancen in der metastasierten Situation ist beim Zervixkarzinom deutlich geringer als bei anderen Karzinomen, da die Ansprechrate auf Chemotherapeutika wesentlich schlechter ist als bei anderen Entitäten (7).

**Lymphknotenmetastasen** sind der wichtigste prognostische Faktor beim Zervixkarzinom. Mit dem Nachweis von Lymphknotenmetastasen verringert sich das 5-Jahres-Überleben von 85% auf 50% (44). Die Metastasierung in die Lymphknoten folgt dabei einem vorhersagbaren Muster: Vom Primärtumor ausgehend entwickeln sich Metastasen zunächst in den pelvinen, danach in den paraaortalen und schließlich in den supraclaviculären Lymphknoten (45).

Bei Patientinnen mit **paraaortalen Lymphknotenmetastasen** beträgt das 5-Jahres-Gesamtüberleben 62,6% (43). Dabei hat es sich gezeigt, dass sich die Prognose erheblich verschlechtert, wenn die Lymphknoten eine Größe von 5 mm überschreiten (46). Paraaortale Lymphknotenmetastasen treten häufig im Rahmen eines Rezidivs nach primärer Strahlentherapie auf (47). Bei asymptomatischen paraaortalen Lymphknotenmetastasen ist eine potenziell

kurative Behandlung möglich, jedoch verringern sich bei manifester Symptomatik die Überlebenschancen deutlich. Bei Bestrahlung asymptomatischer Metastasen zeigen die Patientinnen ein gutes 5-Jahres-Überleben (48).

Eine schlechte Prognose haben Patientinnen mit **supraklavikulären Lymphknotenmetastasen**: Hier liegt einer Studie zufolge das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei 16,5%. Bei Patientinnen mit supraklavikulär *und* paraaortal involvierten Lymphknoten beträgt die mediane Überlebenszeit 32 Monate (43).

Bei Patientinnen mit **Knochenmetastasen** konnte ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 27 Monaten (43) bei einem medianen Gesamtüberleben (OS) von 10 Monaten aufgezeigt werden. Patientinnen, die eine Radio(Chemo)therapie erhalten hatten, hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben als solche mit alleiniger Chemotherapie als Salvage-Maßnahme (12 vs. 7 Monate,  $p=0,01$ ) (49).

**Hirnmetastasen** treten selten auf (0,5-1,2%) (50), doch sind sie oft unheilbar. Insbesondere in fortgeschrittenen Stadien sind sie mit einer schlechten Prognose assoziiert. Die mediane Überlebenszeit nach der Diagnose einer Hirnmetastase liegt einer Studie zufolge bei 2,3 Monaten. Eine vergleichsweise gute Prognose zeigen Patientinnen, die jünger als 50 Jahre alt sind und mit einer solitären Hirnmetastase ohne extrakranielle Metastasen präsentieren (51). Hirnmetastasen können als solitärer Herd (50,6%) oder als multiple Herde (49,4%) auftreten (52). Sie sind oft supratentorial lokalisiert und können die Vaskularität der Region beeinflussen (50). **Lungenmetastasen** treten oft in Verbindung mit Hirnmetastasen auf und gelten dann als Risikofaktoren. (50,51,53).

### **I.2.9.3. Bedeutung von Rezidiven für die Prognose**

Etwa ein Drittel der Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom entwickelt Rezidive, die in der Regel innerhalb von zwei Jahren nach Beendigung der Primärtherapie auftreten. Sie manifestieren sich als erstes oft als Fernmetastasen (54). Die Behandlungsoptionen sind in der rezidierten Situation beschränkt und die Prognose der betroffenen

Patientinnen ist dementsprechend schlecht. Die Behandlung bei einem Rezidiv ist abhängig von der Vorbehandlung und dem Primärstadium und kann das komplette therapeutische Spektrum von operativen Eingriffen bis zur Radio(Chemo)therapie umfassen.

Zu den Prädiktoren für das Auftreten eines Rezidivs zählen das klinische Stadium, der Lymphknotenstatus bei Diagnosestellung und das Tumoransprechen im Verlauf der Therapie (55). In der Diagnostik von Rezidiven spielen neben konventionellen Follow-up-Verfahren wie physikalische Examination, Pap-Abstriche und Tumormarker nun zunehmend auch bildgebende Verfahren wie die CT oder MRT eine Rolle. Doch trotz dieser Verbesserungen ist die frühe Detektion insbesondere pelviner Rezidive immer noch eine Herausforderung (56).

### **I.3. Die Positronen-Emissions-Tomographie**

#### **I.3.1. Grundprinzipien**

##### **I.3.1.1. Allgemeine Aspekte**

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein nuklearmedizinisches, bildgebendes Verfahren, das Informationen über die metabolische Aktivität eines Gewebes liefert. Sie bedient sich radioaktiv markierter Biomoleküle (Tracer), deren Verteilung im menschlichen Körper mit einer PET-Kamera aufgezeichnet wird. Diese Biomoleküle – z.B. Zucker oder Protein- bzw. DNA-Bausteine – werden in kleinsten Mengen in den Organismus eingeschleust und ihre Metabolisierung im Rahmen der natürlichen Zellfunktion wird visualisiert. Oftmals wird diese Darstellung des Stoffwechsels mit einer anatomischen Bildgebung wie der CT oder der MRT ergänzt.

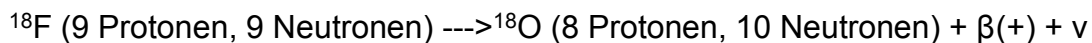
Der Bildgebung mit der PET liegt der Zerfall einer radioaktiv markierten Substanz zugrunde, auf dessen Basis ein funktionelles Bild rekonstruiert wird. Die eingesetzten radioaktiven Substanzen sind Positronenstrahler. Es stehen mehrere solche Substanzen zur Verfügung, die je nach Fragestellung ausgewählt und intravenös injiziert werden. Nach einer Wartezeit, in der sich die Substanz im Körper verteilt, wird die entstehende Strahlung mittels einer PET-Kamera nachgewiesen. Die Verteilung der radioaktiven Substanz im Körper hängt von der jeweiligen Gewebeaktivität ab. Eine Anreicherung findet –

unter anderem – in Tumorzellen aufgrund deren erhöhten Stoffwechsellistung statt (57).

### **I.3.1.2. Entstehung der Vernichtungsstrahlung**

Die PET bedient sich protonreicher instabiler Atomkerne, die durch radioaktiven  $\beta$ -Zerfall in einen stabileren Energiezustand übergehen. Dabei wandelt sich im Atomkern ein Proton in ein Neutron um, und ein Positron ( $\beta^+$ ) und ein Neutrino ( $\nu$ ) werden emittiert. Die Anzahl der Nukleonen im Kern bleibt unverändert, es erniedrigt sich jedoch die Ordnungszahl um eine Einheit. Für diesen Zerfall ist eine Energie von 1.022 MeV erforderlich.

Ein Beispiel für den  $\beta$ -Zerfall ist der Übergang von Fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) in das stabile Sauerstoffisotop Sauerstoff-18 ( $^{18}\text{O}$ ):



Das Positron als Antiteilchen des elektrisch negativ geladenen Elektrons trifft die Atome der umgebenden Materie und verliert allmählich seine kinetische Energie (58). Das abgebremste Positron formt mit einem Elektron zunächst ein Atom, das Positronium, das allerdings eine extrem kurze Lebensdauer von  $10^{-10}$  Sekunden hat. In einer als Annihilation bezeichneten Reaktion vereinigt sich das Positron praktisch sofort mit dem Elektron. Dabei wandeln sich die Massen der beiden Teilchen in elektromagnetische Strahlung um. Es entstehen zwei Photonen (Annihilationsphotonen), die wegen der Impuls- und Energieerhaltung in einem Winkel von annähernd  $180^\circ$  zueinander emittiert werden und jeweils die gleiche Energie von 511 keV haben (59,60). Diese  $\gamma$ -Strahlung wird auch als Vernichtungsstrahlung bezeichnet (61).

### **I.3.1.3. Strahlungsdetektoren des Positronen-Emissions-Tomographen**

Die Vernichtungsstrahlung trifft koinzident zwei gegenüberliegende Strahlungsdetektoren des Positronen-Emissions-Tomographen. Die praktisch zeitgleiche Detektion der Photonen lokalisiert den Ort, an dem die Vernichtungsstrahlung entstanden ist. Damit ist eine bis auf wenige Millimeter genaue Bestimmung des Ortes der Strahlungsfreisetzung möglich (62,63).

Die Detektoren des Positronen-Emissions-Tomographen (BGO-, GSO oder LSO-Detektoren) formen einen Ring und ermöglichen, je nach Ausstattung, eine zweidimensionale (2-D) oder dreidimensionale (3-D) Datenakquisition. Bei der 2-D-Akquisition befindet sich zwischen den Detektoren ein Septum, sodass verstreute Photonen entweichen können. Die 3-D Akquisition verzichtet auf das Septum, wodurch einerseits die Sensitivität des Systems erhöht ist. Andererseits werden verstreute Photonen in einer größeren Anzahl als bei der 2-D-Akquisition nachgewiesen, und die Rekonstruktion des funktionellen Bildes ist komplizierter (64).

Sowohl beim 2-D- als auch beim 3-D-System zeichnen die gegenüberliegenden Detektoren Photonen auf, die aus ein und derselben Annihilation stammen. Dabei wird die Gleichzeitigkeit von Ereignissen mit einer Koinzidenzschaltung elektronisch bestimmt (65). Das System ordnet ein Photonenpaar dann einem gemeinsamen Ursprung zu, wenn es innerhalb des Koinzidenzfensters – in der Regel beträgt dieses 6-12 ns – aufgenommen wird. Es werden verschiedene Formen von Koinzidenzen unterschieden:

- wahre Koinzidenzen, die aus demselben Positronzerfall entstehen, ihren Weg vom Entstehungsort durch den Körper zum Detektor unbeeinflusst zurücklegen und innerhalb eines festgelegten Koinzidenzfensters von wenigen Nanosekunden erfasst werden
- zufällige Koinzidenzen, die von verschiedenen Annihilation stammen und innerhalb des Koinzidenzfensters aufgezeichnet werden
- gestreute Koinzidenzen, die durch Streuung eines Photons auf dem Weg zum Detektor zustande kommen und zur Fehllokalisierung führen
- absorbierte Koinzidenzen, die nie einen Detektor erreichen

Der Ort der Positronenvernichtung kann einem Punkt auf der Verbindungslinie (LOR = line of response) zwischen den beiden Detektoren zugeordnet werden, weil der Vernichtungsprozess wunschgemäß auf der Verbindungslinie stattfindet. Bei Abweichungen ist die Auflösung reduziert. Die intrinsische Auflösung eines Koinzidenzdetektorpaares wird durch die Detektorgröße bestimmt und entspricht der halben Breite des Detektors.

Die Qualität der gelieferten Bilder hängt unter anderem von der Empfindlichkeit der Detektoren ab (66). Für die hohe Energie der Annihilationsphotonen von

511 keV sind dickere Detektoren notwendig. Heutzutage werden in der Routinediagnostik häufig BGO-Blockdetektoren verwendet, in denen einzelne Wismutgermanat-Szintillationskristalle ( $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ ) in Blöcken zusammengefasst werden. Durch die hohe Dichte des BGO werden nahezu alle einfallenden  $\gamma$ -Quanten absorbiert und nachgewiesen. Lutetiumoxyorthosilikat (LSO) und Gadoliniumoxyorthosilikat (GSO) sind neuere Detektormaterialien, die die PET-Technologie hinsichtlich Sensitivität, Auflösung und Zählratenverhalten verbessern. Natriumjodid-Kristalle sind zwar lichtstark und preisgünstig, aber die Nachweiswahrscheinlichkeit ist für 511-keV-Quanten gering. Die axiale Messbreite der heutigen Scanner liegt bei ca. 15-16 cm. Auf die Szintillationskristalle folgen Photomultiplier (PMT), die nach Stimulation durch ein Photon einen elektrischen Impuls produzieren (67).

#### **I.3.1.4. Bildrekonstruktion**

Die Rohdaten der PET sind die Summen der Koinzidenzereignisse, die mit Hilfe der Koinzidenzschaltung der Detektoren innerhalb eines bestimmten Messintervalls gezählt wurden. Mittels geeigneter Rechenverfahren muss die Verteilung der Radioaktivität im Körper rekonstruiert werden, um so ein beurteilbares Bild zu erhalten. Neben der eigentlichen Bildrekonstruktion sind auch weitere Prozesse für die Genauigkeit der gemessenen Radioaktivitätsmenge von Bedeutung, beispielsweise die Schwächungs- und Streustrahlenkorrektur.

Das PET-Gerät nimmt die emittierten Photonenpaare unter vielen verschiedenen Blickwinkeln  $\alpha$  ( $0-256^\circ$ ) wahr. Jeder Projektionswert  $P(r, \alpha)$  stellt die Summe aller Photonenpaare entlang einer Projektionslinie dar, die in einem Messintervall von wenigen Sekunden bis zu vielen Minuten gezählt werden. ( $r$ ) ist dabei die tangentielle Zylinderkoordinate, die senkrecht auf der Projektionslinie steht. Die Matrix aller  $P(r, \alpha)$  wird als Sinogramm bezeichnet.

Folgende Gleichung gibt die Verknüpfung der Messwerte  $P(r, \alpha)$  mit der unbekanntem Radioaktivitätsverteilung  $A(x, y)$  im Körperinnern wieder:

$$P(r, \alpha) = L(r, \alpha) \int A(x, y) dl(r, \alpha) \cdot \exp(-L(r, \alpha) \int \mu(x, y) dl'(r, \alpha)) \quad \text{Gl. 1}$$



Der Exponentialausdruck steht für die Schwächungsfaktoren SF, die mit der Transmissionsmessung ermittelt werden, wobei  $\mu(x,y)$  die Verteilung des Absorptionskoeffizienten bezeichnet. Daher kann die Gleichung auch einfacher ausgedrückt werden:

$$P(r,\alpha) = L(r,\alpha) \int A(x,y) dl(r,\alpha) \cdot SF \quad \text{Gl. 1a}$$

Wird durch die Transmissionsmessung SF bestimmt, erhält man die korrigierten Projektionsdaten

$P_{\text{Korr}}(r,\alpha)$ :

$$P_{\text{Korr}}(r,\alpha) = P(r,\alpha) / SF = L(r,\alpha) \int A(x,y) dl(r,\alpha)$$

In einer Transmissionsmessung wird der Patient mit 511 keV Photonen durchstrahlt. Diese Photonen stammen aus  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Quellen, die um den Patienten rotieren. Durch den Bezug der Transmissionsdaten auf eine Leermessung werden die Schwächungsfaktoren berechnet. Die Transmissionsmessung ist durch den Einsatz von Linienquellen auch simultan zur Emissionsmessung möglich, was eine Zeitersparnis bringt. Das Standardverfahren zur Ermittlung der Aktivitätskonzentration  $A(x,y)$  stellt die gefilterte Rückprojektion (engl. filtered backprojection, FBP) dar. Dabei werden die aus den verschiedenen Blickwinkeln  $\alpha$  gemessenen Daten gleichmäßig in die x,y-Ebene „zurückgeworfen“.

Durch die Rückprojektion kommt es allerdings zu einer Überlagerung der Werte, so dass lediglich ein unscharfes Bild der tatsächlichen Aktivitätsverteilung entstünde. Deshalb muss zudem die Filterung des Bildes erfolgen. Dazu wird ein sogenannter Hochpassfilter verwendet, der die langsam veränderlichen Bildanteile herausfiltert. So erhält man die gesuchte Aktivitätsverteilung  $A(x,y)$ .

Je nachdem welche Reihenfolge programmtechnisch günstiger ist, kann die Filterung entweder als Erstes oder als Letztes durchgeführt werden. Mit Hilfe eines nachfolgenden Kalibrierschrittes erhält  $A(x,y)$  die Einheit einer Aktivitätskonzentration, d.h. von kBq/ml, und ist somit im absoluten Sinne quantitativ. Hinsichtlich der Quantifizierbarkeit kommt es jedoch nicht nur auf die Berechnung der Aktivitätskonzentration in absoluten Einheiten an, sondern

auch auf die Linearität. Dies bedeutet, dass die doppelte Aktivitätsmenge in einem Gewebereich auch den doppelten Wert im rekonstruierten Bild liefern muss, unabhängig vom Verzicht auf die Ermittlung absoluter Aktivitätswerte.

Die gefilterte Rückprojektion liefert nur dann gute Ergebnisse, wenn die Zählrate eine gewisse Höhe erreicht. Dies ist bei Hirn- oder Herzaufnahmen der Fall. Bei zu geringer Anzahl der gezählten Koinzidenzereignisse kommt es jedoch zu sternförmigen Artefaktstrukturen im Hintergrund. Solche Artefakte gehen vor allem von einer hohen lokalen Aktivitätskonzentration aus wie z.B. im Blasenbereich. Angrenzende Bildbereiche können dadurch schlecht oder gar nicht beurteilt werden. Diese Probleme treten vor allem in der onkologischen Bildgebung auf, bei der es gerade auch wichtig ist, die benachbarten Bereiche hoher lokaler Aktivität zu bewerten, wie etwa bei der Frage nach lokalen Lymphknotenmetastasen bei großem Primärtumor. Die Ursache der Strahlenartefakte liegt in der Methode selbst, denn die Projektionsdaten werden bei der Rückprojektion streifenförmig in den Bildraum „zurückgeworfen“.

Dieses Problem wird mit einem algebraischen Rekonstruktionsverfahren vermieden, der sogenannten iterativen Rekonstruktion (IR). Dabei wird zunächst ein Anfangswert für die gesuchte Aktivitätsverteilung angenommen, z.B. eine Gleichverteilung. Damit werden theoretische Projektionsdaten berechnet und mit den gemessenen Projektionsdaten verglichen. Mit Hilfe dieses Vergleichs werden die angenommenen Aktivitätswerte korrigiert. Auf Basis dieser korrigierten Aktivitätswerte werden erneut theoretische Projektionsdaten ermittelt und ebenfalls mit den gemessenen verglichen. Anschließend werden die Aktivitätswerte wieder korrigiert. Diese Iterationsschritte werden fortgesetzt, bis ein festgelegtes Kriterium erreicht ist. Die iterative Rekonstruktion eignet sich insbesondere für onkologische Fragestellungen, da es hierbei nicht zu den oben beschriebenen Artefakten wie bei der FBP kommt. Der langen Rechenzeit dieses Verfahrens wurde mit dem Einsatz immer schnellerer Rechner begegnet, so dass dieses Problem inzwischen stark verringert wurde.

Des Weiteren kann der Algorithmus durch Anwendung eines Überrelaxationsparameters oder durch die Order-Subset-Methode drastisch beschleunigt werden. Sogenannte Rebinning-Verfahren bieten die Möglichkeit,

3D-Projektionen in 2D-Sinogramme umzusortieren. Dieser Schritt ist notwendig, um die beim 3D-Modus längere Rechenzeit zu verkürzen und den dabei benötigten Speicherbedarf zu minimieren. Die nach dem Rebinning vorliegenden 2D-Sinogramme können dann mit der normalen 2D-FBP oder mit der 2D-IR rekonstruiert werden. Eine andere Möglichkeit, 3D-Projektionsdaten schneller zu verarbeiten, ist die Anwendung der 3D-FBP anstelle der 3D-IR (68).

### **I.3.1.5. Korrekturmethoden und Quantifizierung**

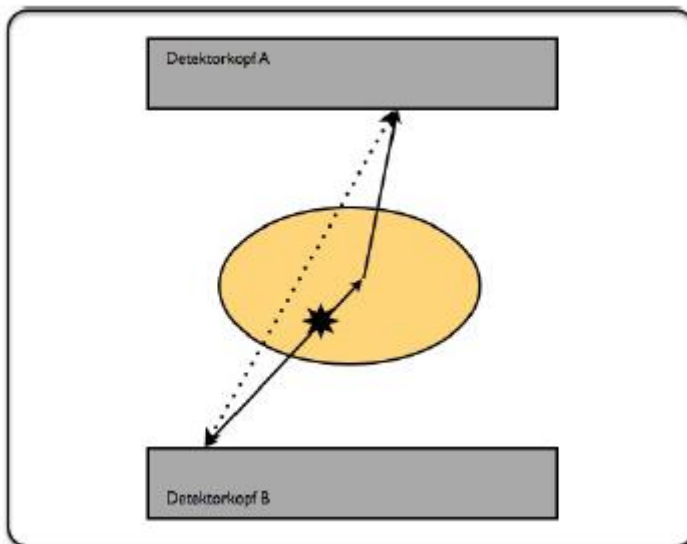
Die PET-Genauigkeit wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Zu diesen gehören:

- die Totzeit des Systems
- die Effizienz der Detektoren
- die Schwächung der Strahlung durch im Körper absorbierte Photonen
- die Identifizierung gestreuter und zufälliger Koinzidenzen und
- die Signalabschwächung infolge des kleinen Volumens (partial volume effect) (69)

#### **I.3.1.5.1. Korrekturmethoden**

Die **Schwächung der Strahlung** kann mittels eines „blanc scan“ – der Patient befindet sich nicht im Tomographen – korrigiert werden. Damit wird die Zählrate von der externen Quelle oder der Übertragung (Transmission) ohne den Patienten ermittelt (67). Notwendig ist dies, um vom Körper absorbierte Koinzidenzen auszugleichen. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die quantitative PET. Die Schwächungskorrektur ist aber auch für eine qualitative Befundung des PET-Bildes wichtig, damit dieses Linearität aufweist.

**Gestreute Koinzidenzen** (Abb. I.3.-1) resultieren aus dem Compton-Effekt. Zufällige und gestreute Koinzidenzen bilden ein räumlich langsam veränderliches Hintergrundsignal ab. Die Verwendung einer unteren Energieschwelle ist daher eine wirkungsvolle Methode zur Unterdrückung gestreuter Koinzidenzen. Dieser Ansatz wird jedoch durch die endliche Energieauflösung des Detektors begrenzt.

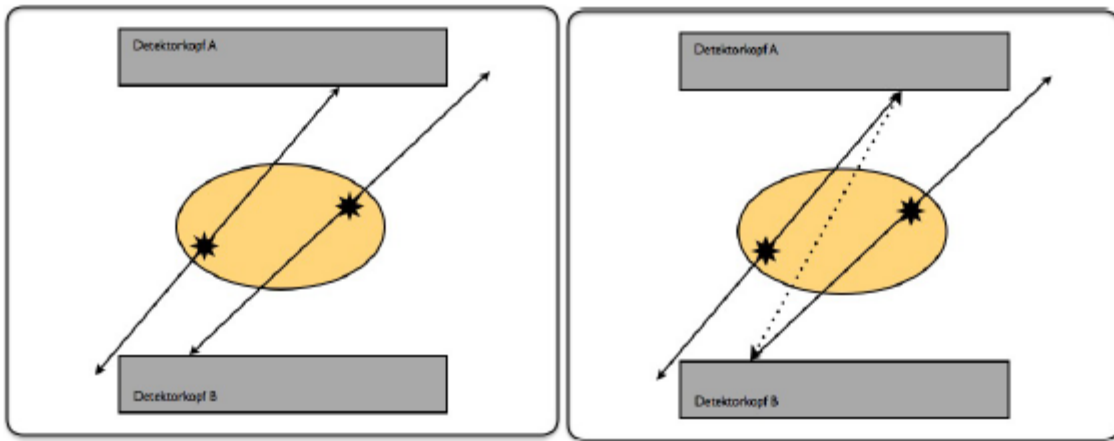


**1. Abb. I.3.-1.** Gestreute Koinzidenzen in der Positronen-Emissions-Tomographie (70)

Die Anwendung des 3D-Modus verschärft die Problematik gestreuter Koinzidenzen erheblich, da die einzelnen Messebenen nicht durch Bleisepten voneinander getrennt sind und gestreute und einzelne Photonen, die außerhalb einer Messebene liegen, in diese einstrahlen. So können die gestreuten und zufälligen Koinzidenzen in ungünstigen Fällen die Anzahl der wahren Koinzidenzen sogar übertreffen. Allgemein liegt die Rate der gestreuten Koinzidenzen im 3D-Modus bei 50% und mehr, wohingegen sie im 2D-Modus 10-20% beträgt.

Eine kritische Korrektur ist vor allem für 3D-Projektionen essentiell. Sie ist der eigentlichen Rekonstruktion vorgeschaltet. Für den 2D-Modus hat sich die Methode nach Bergström durchgesetzt, bei der durch Vergleichsmessungen in Wasser und Luft Streufunktionen berechnet werden, mit Hilfe derer die gestreuten Koinzidenzen abgeschätzt werden und von den streubehafteten Koinzidenzen subtrahiert werden können. Für den 3D-Modus existieren unterschiedliche Korrekturverfahren, bei welchen die Verteilung der Streustrahlung mit parabolischen oder Gauß-Funktionen angenähert oder auf Grundlage eines Emissions- und Transmissionsbildes mit Hilfe eines physikalischen Modells berechnet wird (71).

**Zufällige Koinzidenzen** (Abb. I.3.-2 und I.3.-3) werden mittels eines zweiten, zeitlich versetzten Koinzidenzzeitfensters für jede Koinzidenzlinie gezählt und in Echtzeit korrigiert (72). Auch eine rechnerische Korrektur ist möglich.



**2. Abb. I.3.-2 und I.3.-3.** Zufällige Koinzidenzen in der Positronen-Emissions-Tomographie (70)

**Totzeiteffekte**, die jeder Szintillationsdetektor bei sehr hohen Impulsraten hat, lassen sich durch Eichkurven, die jeder Zählrate einen Korrekturfaktor zuordnen, berichtigen.

#### **I.3.1.5.2. Quantifizierung / “Standard uptake value“ (SUV)**

Hinsichtlich der Quantifizierbarkeit des Messergebnisses kommt es nicht nur auf die Berechnung der Aktivitätskonzentration in absoluten Einheiten an, sondern auch auf die Linearität. Dies bedeutet, dass die doppelte Aktivitätsmenge in einem Gewebebereich auch den doppelten Wert im rekonstruierten Bild liefern muss, unabhängig vom Verzicht auf die Ermittlung absoluter Aktivitätswerte. Ein nicht schwächungskorrigiertes Bild stellt gleiche Aktivitätskonzentrationen im Körperinneren und am Körperrand völlig unterschiedlich dar, wobei die randnahe Aktivität betont wird, und ist somit nicht linear.

Anzumerken ist, dass die Transmissionsmessung aufgrund zu geringer Zählereignisse unzulänglich wird und dann das Rauschen in den rekonstruierten Bildern verstärkt. Dieses Problem ist bei adipösen Patienten zum Teil so erheblich, dass bewusst auf Transmissionsmessungen verzichtet wird. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass die Aktivitätsverzerrungen zwischen Körperinnerem und -rand in diesem Fall noch beträchtlicher sind. Durch rekonstruierte Transmissionsbilder und deren rechnerische Verarbeitung erhält man Schwächungsfaktoren, die nicht rauschbehaftet sind.

Eine zusätzliche Möglichkeit, die Transmissionsmessung zu vereinfachen, ist der Einsatz von Single-Photonenstrahlern wie  $^{137}\text{Cs}$  ( $\gamma$ -Energie 611 keV), womit innerhalb der gleichen Zeitspanne wesentlich höhere Zählraten erzielt werden können. Dadurch wird die zusätzliche Zeit, die für eine Transmissionsmessung nötig ist, deutlich verkürzt.

Da eine quantitative Bestimmung der Glukoseverbrauchsrate in der onkologischen Anwendung der FDG-PET für den diagnostischen Alltag zu aufwändig ist, behilft man sich mit einer semiquantitativen Auswertung. Das hierbei am häufigsten eingesetzte Verfahren ist die Berechnung des „standard uptake values“ (SUV). Der SUV ist ein relativer Parameter, der die in einem Gewebevolumen durch „regions of interest“ (ROI) erhaltenen mittleren Aktivitätswerte auf die injizierte Aktivitätsmenge und auf das Körpergewicht des Patienten bezieht. Allerdings ist die in einer ROI gemessene Aktivitätsmenge nicht konstant, sondern ändert sich nach Injektion des Radionuklids durch weitere Aufnahme in das Gewebe oder durch Auswaschung (57).

Das SUV berechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{SUV} = \frac{\text{mittlere ROI Aktivität (mCi/ml)}}{\text{gegebene Aktivität (mCi)} / \text{Körpergewicht (g)}} = \text{g/ml}$$

Der SUV-Wert kann auf Basis der schwächungskorrigierten Bilder (AC, attenuation-corrected) bestimmt werden. Empfohlen ist die Betrachtung des SUVmax-Wertes. Der SUV-Wert wäre 1, wenn die Verteilung des Radionuklids in den zur Berechnung herangezogenen Kompartimenten gleich wäre. Der normale Wert des SUV für FDG ist 2,3 im Blut, 2,5 in der Leber, 1,9 in der Milz, 0,7 in den Lungen und 1,0 im Knochenmark. Die Bildgebung wird 1 Stunde nach Injektion durchgeführt. Bei späterem Beginn der Aufnahme können die SUV-Werte höher sein (57,67).

Faktoren, die den SUV-Wert beeinflussen, sind:

- Körpergewicht: Übergewichtige Patienten weisen höhere SUV-Werte in normalem und in malignem Gewebe auf.
- Glukosekonzentration im Blut: Höhere Glukose-Werte reduzieren die FDG-Aufnahme und den SUV-Wert. Daher sollte zwischen zwei

Untersuchungen beim gleichen Patienten der Glukosewert korrigiert werden, um einen besseren Vergleich zu erreichen.

- Das Volumen des ROI. Je größer das Volumen ist, desto geringer ist der SUV-Wert aufgrund des „partial volume effect“. Herde, die kleiner als die Auflösung des Systems sind, zeigen einen niedrigeren SUV-Wert (57).

### I.3.2. Positronenstrahler und Radiopharmaka der PET

Die in der PET am häufigsten eingesetzten Positronenstrahler sind in Tabelle I.3.-1 zusammengefasst.

<i>Positronenemitter</i>	<i>Halbwertszeit [min]</i>	<i>Produkt</i>	<i>Maximale Energie des Protons [MeV]</i>	<i>Maximale lineare Reichweite [mm]</i>	<i>Mittlere lineare Reichweite [mm]</i>
<sup>11</sup> C	20,4	<sup>11</sup> B	0,96	5	0,3
<sup>13</sup> N	9,9	<sup>13</sup> C	1,19	5,4	1,4
<sup>15</sup> O	2,1	<sup>15</sup> N	1,72	8,2	1,5
<sup>18</sup> F	110	<sup>18</sup> O	0,64	2,4	0,2
<sup>68</sup> Ga	68	<sup>68</sup> Zn	1,89	9,1	1,9
<sup>82</sup> Rb	1,3	<sup>82</sup> Kr	3,35	15,6	2,6

### 6. Tabelle I.3.-1 Gebräuchliche Positronenstrahler in der PET (72)

Die Positronenstrahler werden im Zyklotron über Kernreaktionen mithilfe beschleunigter Partikel produziert. Als beschleunigte Partikel fungieren negative Teilchen, zumeist Wasserstoffionen (H<sup>-</sup>). Die so gewonnenen Radionuklide müssen isoliert, gereinigt und geformt werden wie sterile, isotonische Isotope. Die Qualitätskontrolle der Radionuklide ist sehr wichtig und sollte regelmäßig erfolgen.

Die Radionuklide werden in einfache Verbindungen überführt, wie z. B. Kohlendioxid (<sup>11</sup>CO<sub>2</sub>), Ammoniak (<sup>13</sup>NH<sub>3</sub>) oder Fluorwasserstoff (H<sup>18</sup>F). Da die physikalische Halbwertszeit der PET-Nuklide sehr kurz ist – sie liegt im Minutenbereich –, muss die Synthese dieser Verbindungen schnell vonstattengehen. Mittels Radionuklid-haltiger Verbindungen, sog. Radiopharmaka, können in der PET der Glukosemetabolismus (<sup>18</sup>F-FDG), die Herzperfusion (<sup>82</sup>Rb-Chlorid, <sup>13</sup>N-Ammoniak), die DNA-Proliferation (Methyl-<sup>11</sup>C-

Thymidin), die Proteinsynthese ( $^{11}\text{C}$ -Tyrosin), die Lipidsynthese ( $^{11}\text{C}$ -Acetat) und die Tumorphoxie ( $^{18}\text{F}$ -Misonidazol/ $^{18}\text{F}$ -MISO) dargestellt werden (57,73).

### **I.3.3. $^{18}\text{F}$ -FDG als Radiopharmakon der PET**

#### **I.3.3.1. Biochemische Grundlagen**

$^{18}\text{F}$  ist das in der onkologischen Bildgebung am häufigsten angewendete Radionuklid. Seine Halbwertszeit beträgt 110 Minuten. Die 2- $^{18}\text{F}$ -Fluor-2-Desoxy-D-Glukose, kurz  $^{18}\text{F}$ -FDG, ist ein radioaktives Struktur analogon der Glukose, das in der C2-Position statt der OH-Gruppe ein  $^{18}\text{F}$ -Fluoratom trägt.  $^{18}\text{F}$ -FDG geht ebenso wie Glukose in den Kohlenhydratmetabolismus der Zelle ein. Aufgrund des radioaktiven Zerfalls von  $^{18}\text{F}$  zu  $^{18}\text{O}$  kann die Verteilung dieses Nuklids mithilfe des Positronen-Emissions-Tomographen sichtbar gemacht werden (74).

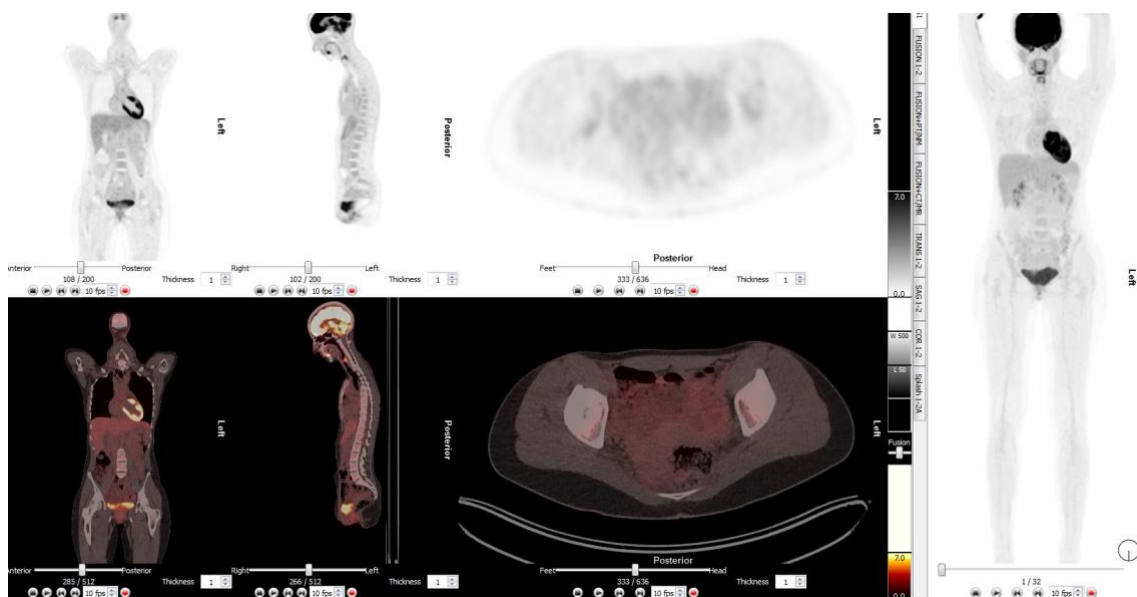
Beim physiologischen Glukosemetabolismus wird das Glukosemolekül über die Glukosetransporter GLUT 1 und GLUT 4 aus der Blutbahn in die Zellen eingeschleust und im Zellinneren mit Hilfe der Enzyme Hexokinase und Glukokinase zu Glukose-6-phosphat phosphoryliert. Letzteres wird durch die Glukose-6-phosphat-Isomerase zu Fruktose-6-phosphat konvertiert, das anschließend weiter metabolisiert wird (75).  $^{18}\text{F}$ -FDG gelangt als nicht-physiologisches Glukoseanalogon ebenfalls über die Blutbahn an die Zelle und über den GLUT-vermittelten Transfer in das Zytosol. Die Metabolisierung mittels der Enzyme Hexokinase und Glukokinase verläuft analog, wobei 2- $^{18}\text{F}$ -Fluor-2-Desoxy-Glukose-6-phosphat als Produkt entsteht. Dessen Umwandlung in das entsprechende Fruktosederivat unterbleibt allerdings, da  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-phosphat aufgrund der Fluor-Substitution für die Glukose-6-phosphat-Isomerase kein Substrat darstellt.

Durch die fehlende Weitermetabolisierung reichert sich das  $^{18}\text{F}$ -FDG Molekül im Zellinneren an. Zusätzlich verstärkt wird dieser Effekt durch die niedrige Clearance von  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-Phosphat aus der Zelle aufgrund seiner geringen Membrandurchgängigkeit. Durch diese Effekte kann sich die Substanz sowohl im normalen als auch im entarteten Gewebe gut verteilen. Eine Ausnahme stellt die Leber dar, wo durch die reichlich vorhandenen Phosphatasen die



Desphosphorylierung der FDG-Phosphate und ihre Auswaschung aus der Zelle gefördert werden. Die maximale Anreicherung von  $^{18}\text{F}$ -FDG ist 45 Minuten nach i.v.-Injektion der Substanz erreicht, doch ist die Visualisierung des Tumors im Verhältnis zum Hintergrund 2-3 Stunden nach Verabreichung am besten (57).

Um Fehler bei der Bildinterpretation zu vermeiden, ist die Kenntnis der physiologischen FDG-Verteilung essentiell (Abb. I.3.-4). Eine vergleichsweise starke Anreicherung von FDG findet sich im Gehirn, der Naso-Oropharyngeal-Region, in Herz, Leber, Milz, Darm, Nieren, Harnleiter und bei jungen Frauen auch im Uterus.



**3. Abb. I.3.-4.** Physiologische Verteilung des Glucosemetabolismus

Die häufigsten Fehlerquellen finden sich

- im Thymus bei Kindern und jungen Erwachsenen sowie nach Chemotherapie
- in den Epiphysenfugen
- in der Kaumuskulatur
- im Knochenmark nach Chemotherapie und Gabe von Granulozyten-Koloniestimulierenden Faktoren (G-CSF) sowie in der Milz
- im braunen Fettgewebe, das sich bei Kindern zervikal, supraklavikulär, mediastinal, axillar, paraspinal und pararenal findet (57,76)

Die  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aufnahme ist nicht spezifisch für malignes Gewebe, doch weisen Tumorzellen und Entzündungszellen aufgrund des Anstiegs der Glukosetransporter in der Zellmembran und entsprechender Enzymsysteme im Zellinneren einen höheren Glukosemetabolismus auf, der in der PET visualisiert werden kann (77).

### **I.3.3.2. Herstellung von $^{18}\text{F}$ -FDG**

Die kommerzielle Herstellung von  $^{18}\text{F}$ -FDG erfolgt in Europa in verschiedenen Zentren, die sich teilweise in ihren Produktionsverfahren unterscheiden. Die aus dem Jahr 1986 stammende Synthese (78) ist die am häufigsten angewandte Methode zur Herstellung von  $^{18}\text{F}$ -FDG und soll an dieser Stelle beispielhaft kurz erläutert werden.

Die Markierung mit  $^{18}\text{F}$ -Fluorid wird durch die nukleophile Substitution an 1, 3, 4, 6-Tetra-Oacetyl-2-Trifluormethylsulfonyl-Mannopyranose unter Verwendung eines Katalysators in Acetonitril durchgeführt. Zur Abspaltung der Acetylschutzgruppen werden das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit 1 N Salzsäure hydrolysiert. Über ein Ionenretardierungsharz erfolgt anschließend säulenchromatographisch die Reinigung des Produktes. Die Primärlösung, die aus der Synthese entsteht, hat einen pH-Wert zwischen 4,5 und 6 und enthält keinen Zusatz von Ionen. Um eine annähernd isotonische 2- $^{18}\text{F}$ -FDG-Lösung mit einem pH-Wert von 7 zu erhalten, die man für PET-Untersuchungen am Menschen verwenden kann, muss eine definierte Menge an gepufferter Kochsalzlösung zugegeben werden, der eine Sterilfiltration folgt. Das Ergebnis ist eine sterile, farblose bis schwach gelbliche, nicht brennbare radioaktive Flüssigkeit, die 2- $^{18}\text{F}$ -Fluor-2-Desoxy-D-Glukose in wässriger Lösung enthält. Das beim Herstellungsverfahren anfallende Volumen von 14,5 ml hat eine spezifische Aktivität zwischen 1 und 10 GBq/ $\mu\text{mol}$ . Es werden davon spezifizierte Füllvolumina von 0,05 bis 10 ml an die Abnehmer verteilt. Die Hersteller müssen die Reinheit ihres Produktes dokumentieren, da  $^{18}\text{F}$ -FDG nach unterschiedlichen Verfahren synthetisiert wird und es dadurch auch zu unterschiedlichen Verunreinigungen kommen kann. Die einzuhaltenden Grenzwerte betreffen verschiedene Qualitätskriterien wie die radiochemische, isomerische, radionuklidische, chemische und biologische Reinheit (79).

### **I.3.4. Strahlenexposition durch die PET und Strahlenschutz**

Da es sich bei  $^{18}\text{F}$ -FDG um eine radioaktive Substanz handelt, die unter Emission von ionisierender Strahlung zerfällt, kommt es bei einer PET-Untersuchung naturgemäß zu einer gewissen Strahlenbelastung für den Patienten. Diese ist einerseits von der Applikationsaktivität und andererseits von den physikalischen Eigenschaften des Radionuklids (Halbwertszeit des radioaktiven Zerfalls, Art und Energie der Strahlung), der Biokinetik der verwendeten Radiopharmaka (örtlicher Verteilungsfaktor, biologische Halbwertszeit) sowie der Organmasse und damit dem Alter des Patienten abhängig. Die Strahlenexposition des Patienten wird durch Angabe der „effektiven Äquivalentdosis“ ( $H_{\text{eff}}$ ) quantifiziert und folgendermaßen berechnet:

$$H_{\text{eff}} = fD \times A_i$$

Dabei steht  $fD$  für den Dosisfaktor und  $A_i$  für die Applikationsaktivität.

Für einige Radiopharmaka liegen Tabellen vor, in welchen die Zahlenwerte der Dosisfaktoren für vier Altersstufen – 1 Jahr, 10, 15 und >18 Jahre – aufgelistet sind (80).

Nach Berechnung durch das Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee liegt die effektive Dosis infolge i.v.-Applikation von 350 MBq FDG bei 6,7 mSv. Die Strahlenexposition infolge einer CT-Untersuchung im Rahmen der PET/CT ist von der technischen Durchführung der CT-Untersuchung abhängig und kann sehr unterschiedlich sein: Das CT kann als Low-dose-CT (d. h., mit geringem Röhrenstrom und evtl. niedriger Röhrenspannung) aufgenommen und allein zur Schwächungskorrektur der Emissionsdaten und zur groben anatomischen Orientierung verwendet werden. Alternativ kann das CT als diagnostisches CT mit/ohne Kontrastmittel durchgeführt und für eine vollständige diagnostische Beurteilung verwendet werden. Die effektive Dosis von Low-dose- bzw. diagnostischen CTs liegt nach der Multicenter-Studie im Rahmen von 1–3 mSv bzw. 14–18 mSv, kann aber in Ausnahmefällen darüber liegen. Angesichts der Vielfalt der CT-Protokolle und -Systeme sollte die Strahlenexposition durch eine PET/CT-Untersuchung für jedes verwendete System und Protokoll separat abgeschätzt werden (76).

Im Vergleich dazu beträgt die natürliche Strahlenexposition in Deutschland zwischen 1 und 6 mSv pro Jahr, mit einem Mittelwert von 2,4 mSv (79). Damit beträgt die Strahlenexposition bei der PET etwa das Dreifache der natürlichen, jährlichen Strahlenbelastung.

Tabelle I.3.-2 zeigt die geschätzte Strahlenbelastung bei einem Erwachsenen (70 kg) nach Injektion von 185 MBq <sup>18</sup>F-FDG. Diese Werte wurden unter Verwendung von Patientendaten und Angaben der MIRDO (Medical Internal Radiation Dose)-Kommission über <sup>18</sup>F-FDG ermittelt. Laut diesen Berechnungen ist die Blasenwand als kritisches Organ mit einer Äquivalentdosis von 120-170 µSv/MBq (80-100 mrem/mCi) anzusehen (79).

Organ rad/5 mCi	mGy/185 MBq
Blasenwand 3,15	31,45
Blase <small>Blasenentleerung 1 h nach Applikation</small> 1,1	11
Blase <small>2 h nach Applikation</small> 2,2	22
Herz 1,2	12,03
Hirn 0,48	4,81
Nieren 0,39	3,88
Ovarien 0,28	2,78
Hoden 0,28	2,78

Dünndarm	2,4
0,24	
Rotes Knochenmark	0,2
2,04	
Schilddrüse	
1,79	0,18

**7. Tabelle I.3-2** Geschätzte Strahlendosis bei intravenöser Applikation von  $^{18}\text{F}$ -FDG in einem 70 kg schweren Patienten (79)

Auch nach mehreren Injektionen von  $^{18}\text{F}$ -FDG oder der versehentlichen Applikation des gesamten Inhalts der Mehrfachentnahmeflasche gibt es, unter Berücksichtigung einer Schwellendosis von 250 mSv nach akuter Ganzkörperbestrahlung, kein Risiko eines nichtstochastischen Strahlenschadens. Ein Langzeitrisiko ist allerdings vorhanden. Die Wahrscheinlichkeit, an einem strahleninduzierten Malignom (Leukämie und Karzinom) zu sterben, wird bei einer Strahlenexposition von 10 mSv (1 rem) auf etwa 5-6 zu 10.000 geschätzt. Es muss hierbei jedoch die mittlere Latenzzeit berücksichtigt werden, die z.B. für Karzinome bei 20-25 Jahren liegt. Da bei Patienten mit Malignomen die Lebenserwartung deutlich begrenzt ist und die nuklearmedizinische Untersuchung wesentliche Informationen für die richtige Behandlung liefert, die ihrerseits sowohl die Lebensqualität verbessern als auch die Lebenserwartung erhöhen kann, ist das Strahlenrisiko im Hinblick auf Langzeitschäden vernachlässigbar (79). Dennoch sollten zur Reduzierung der Strahlenbelastung des Patienten bei nuklearmedizinischen Untersuchungen grundsätzlich folgende Regeln eingehalten werden (80):

- strenge Indikationsstellung, insbesondere bei Kindern, Jugendlichen und Schwangeren
- Optimierung der Applikationsaktivität im Hinblick auf eine optimale Qualität der Bildgebung
- Qualitätskontrolle der Radiopharmaka und apparative Qualitätsprüfung der Messgeräte
- Vermeidung von Wiederholungsuntersuchungen durch Optimierung der Einstelldaten an den Geräten und der Applikationsaktivität

- häufige Blasenentleerung nach der Untersuchung

### **I.3.5. Indikationen für die PET**

Für die Positronen-Emissions-Tomographie haben sich im Laufe der Zeit zahlreiche Indikationen etabliert. Neben dem Einsatz in der Neurologie und Kardiologie, von denen zunächst die Neurologie das hauptsächliche Einsatzgebiet war, wächst die Bedeutung der PET nun auch in der klinischen Onkologie. Indikationen auf diesem Gebiet sind Hirntumoren, kolorektale Karzinome, maligne Melanome, differenzierte Schilddrüsenkarzinome, Lungenkarzinome, Pankreaskarzinome, Karzinome der Blase, der Prostata, des Hodens, der Ovarien, der Mammae sowie andere gynäkologische Tumoren, endokrine und neuroendokrine Tumoren, maligne Lymphome, Nierenzellkarzinome, Keimzelltumoren und nicht zuletzt Kopf-Hals-Tumoren (81).

In der Onkologie kommt die PET in unterschiedlichen Phasen einer Krebserkrankung zum Einsatz. In der Diagnostik etwa liefert das Verfahren bei der Suche nach dem Tumorherd sowie der Charakterisierung und Stadienbestimmung der Erkrankung in vielen Fällen wertvolle Informationen; im Verlauf bzw. nach der Therapie kann die PET zur Überprüfung des unmittelbaren Therapieerfolgs eingesetzt werden und in der Nachsorge ermöglicht sie die frühzeitige Detektion von Rezidiven.

Da es vor allem bei neueren Untersuchungsmethoden nicht immer leicht ist, die Grenze zwischen Forschung und Wissenschaft einerseits und der notwendigen Krankenversorgung andererseits klar abzustecken, finden interdisziplinäre Konsensuskonferenzen zur Indikationsstellung der PET statt, wie 2000 in Ulm. Auf diesen Konferenzen wurden Indikationen für die PET definiert und nach der klinischen Aussagekraft folgendermaßen klassifiziert:

- Klasse 1a: gesicherter klinischer Nutzen
- Klasse 1b: klinischer Nutzen wahrscheinlich
- Klasse 2: nützlich in individuellen Fällen

- Klasse 3: noch keine Bewertung möglich aufgrund fehlender oder inkompletter Daten
- Klasse 4: klinischer Nutzen selten

Diese Klassifikation und insbesondere die oft noch unzureichende Datenlage machen deutlich, dass klinische Studien zur PET-Anwendung von großer Bedeutung für die Diagnostik und daraus folgend auch für die Therapie von Krebserkrankungen sind, denn nur die wiederholte kritische Beurteilung von diagnostischen Verfahren führt zu einer optimalen und ökonomischen Patientenversorgung.

Die aktuelle Vergütungssituation verlangt den Einsatz von dedizierten PET-Scannern, so dass Hybrid-PET-Geräte keine Verwendung mehr finden. Zunehmend setzt sich aktuell der kombinierte Einsatz von PET und CT bzw. MRT durch. Dieser Ansatz ermöglicht eine Kombination von funktioneller und morphologischer Bildgebung und bietet somit eine höhere diagnostische Genauigkeit.

#### **I.3.5.1. Das Lungenkarzinom als Modelltumor für die PET-Anwendung**

Die Indikationen für PET-Untersuchungen sind beim Lungenkarzinom besonders gut definiert. Entsprechend hat der Gemeinsame Bundesausschuss die PET für festgelegte Indikationen als anerkannte Untersuchungsmethode in ihre Richtlinien aufgenommen. Die Richtlinien gelten seit 2007 für das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) sowie für unklare pulmonale Rundherde und seit 2008 für das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC). Folgende Indikationen sind somit seit 2007 Bestandteil der Regelleistungen der gesetzlichen Krankenversicherungen (82):

- Bestimmung des Tumorstadiums von primären nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) einschließlich der Detektion von Fernmetastasen
- Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei primären nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC)
- Charakterisierung von Lungenrundherden, insbesondere Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem

Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist.

- Voraussetzung für die Vergütung durch die gesetzlichen Krankenkassen ist nach der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen (§ 135 Abs. 2 SGB V zur diagnostischen Positronenemissionstomographie, diagnostischen Positronenemissionstomographie mit Computertomographie) der Einsatz eines dedizierten PET-Systems mit einer räumlichen Auflösung von  $< 7$  mm, die Möglichkeit der technischen („softwarebasierten“) Bildfusion mit CT oder MRT (Einsatz eines PET/CT-Scanners oder Bildfusion von PET und CT bzw. MRT) sowie die Möglichkeit der semiquantitativen Auswertung (SUV-Wert). Die Indikation für die Untersuchung muss von einem interdisziplinären Team gestellt werden.

Für das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) wurden im Jahr 2008 folgende Indikationen zur Durchführung einer PET- bzw. PET/CT-Untersuchung festgelegt (82):

- Bestimmung des Tumorstadiums des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) einschließlich der Detektion von Lungenfernmetastasen bei Patienten, bei denen bereits vor der PET-Diagnostik kein kurativer Therapieansatz mehr möglich erscheint
- zum Nachweis bei begründetem Verdacht auf ein Rezidiv eines primär kurativ behandelten kleinzelligen Lungenkarzinoms, wenn durch andere bildgebende diagnostische Verfahren ein lokales oder systemisches Rezidiv nicht gesichert oder nicht ausgeschlossen werden konnte (83)

Diese Entwicklung macht Hoffnung, dass mit zunehmender Evidenzbasis in Zukunft auch Patienten mit anderen Krebserkrankungen in gleichem Maße von den Möglichkeiten, die die PET oder PET-CT bietet, werden profitieren können. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten.

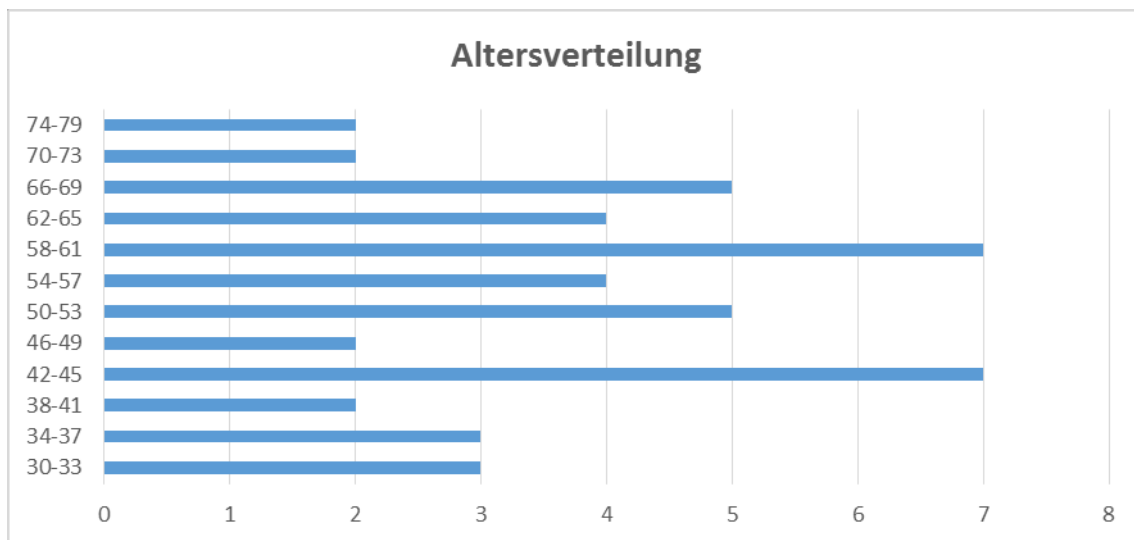


## II. Patienten und Methoden

### II.1. Patientenkollektiv

#### II.1.1. Auswahl

Es handelt sich um eine retrospektive, anonymisierte Datenauswertung. Es wurden 47 Patientinnen im Alter von 30 bis 79 Jahren mit der Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms in die Untersuchung eingeschlossen. Bei allen Tumoren handelte es sich um Primärtumoren. Alle in die Studie einbezogenen Patientinnen wurden im Helios Klinikum Berlin Buch 2011-2013 behandelt. Das nachfolgende Diagramm II.1-1 zeigt die Altersverteilung des Studienkollektivs:



**1. Diagramm II.1.-1** Altersverteilung der in der Studie untersuchten Patientinnen

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich die höchste Prävalenz eines Zervixkarzinoms bei Frauen zwischen 42-45 und 58-61 Jahren.

#### II.1.2. Histopathologie

Die Diagnose eines Zervixkarzinoms wurde mittels Histologie festgestellt. Die histopathologische Untersuchung erfolgte mehrheitlich in der Pathologischen Abteilung des Helios Klinikums Berlin-Buch in der Regel mittels einer fraktionierten Kürettage. Sie zeigte 40 Plattenepithelkarzinome und sechs Adenokarzinome. Bei einer Patientin erfolgte die histopathologische

Untersuchung auswärtig, daher konnte diese nicht vorgelegt werden. Das nachfolgende Diagramm (II.1.-2) zeigt die prozentuale Häufigkeit der jeweiligen Histologien.

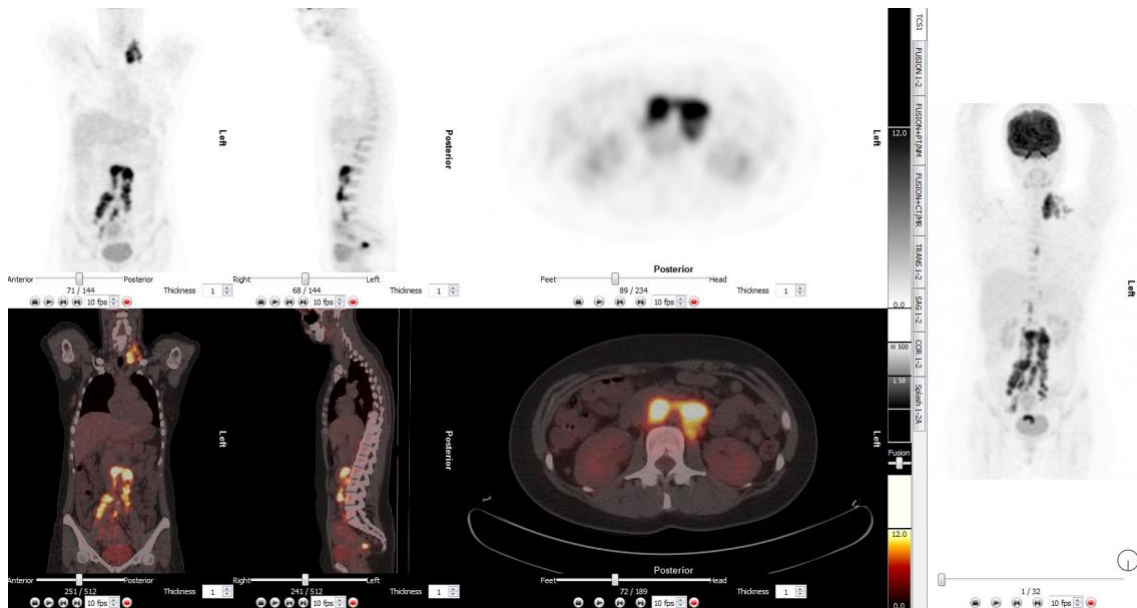


**2. Diagramm II.1-2** Prozentuale Häufigkeit von Plattenepithel- und Adenokarzinomen im Untersuchungskollektiv

### II.1.3. Tumorstadien und Grading

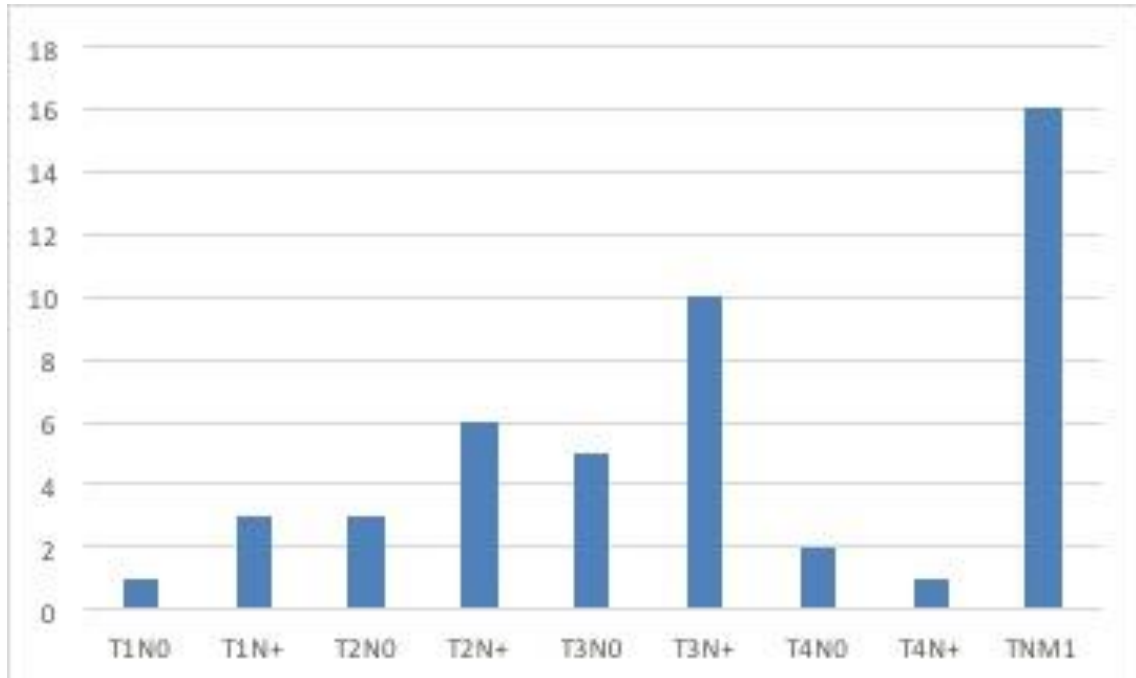
#### II.1.3.1. TNM-Stadien

Die TNM-Klassifikation wurde vorgenommen. Bei unbekanntem Stadium war der Befund der ersten PET/CT maßgebend für die TNM-Zuordnung. Alle Tumoren, die mit mindestens einer Fernmetastase aufgetreten waren, wurden der Kategorie TNM1 zugeordnet. In der TN-Klassifikation fanden sich vier T1-Tumoren, davon ein T1, N0 und zwei T1, N+. Es fanden sich weiterhin neun T2-Tumoren, darunter drei T2, N0 und sechs T2, N+. 15 Malignome wurden als T3 klassifiziert, davon fünf als T3, N0 und zehn als T3, N+. Von den insgesamt drei T4-Tumoren zeigten zwei keine Lymphknotenmetastasen und wurden daher der Kategorie T4, N0 zugeordnet, einer wurde aufgrund von Metastasierung als T4, N+ eingestuft. 16 Tumoren waren mit Fernmetastasen aufgetreten und wurden als TNM1 klassifiziert (Abb. II.1-1).



**4. Abb. II.1.-1.** Gesteigerter Glucosemetabolismus in mehreren Lymphknoten exemplarisch paraaortal, zervikal links, vereinbar mit einer Fernmetastasierung des Zervixkarzinoms.

Das nachfolgende Diagramm (II.1.-3) zeigt die Häufigkeit der verschiedenen TNM-Stadien in der Studie.



**3. Diagramm II.1.-3 Häufigkeit der verschiedenen TNM-Stadien in der Studie**

### II.1.3.2. Grading

Unter den Plattenepithelkarzinomen fanden sich 23 mäßig differenzierte (G2), ein mäßig bis gering differenziertes (G2-G3) und zehn gering differenzierte (G3) Karzinome. In sechs Fällen wurde kein Grading vorgenommen (Gx). Unter den Adenokarzinomen fanden sich ein gut differenziertes (G1) und fünf mäßig differenzierte (G2) Karzinome. Das nachfolgende Diagramm (II.1-4) zeigt die prozentuale Häufigkeit der Malignitätsgrade bei Patientinnen mit Plattenepithelkarzinomen.



4. Diagramm II.1.-4 Prozentuale Häufigkeit der verschiedenen Tumor-Malignitätsgrade bei Patientinnen mit Plattenepithelkarzinomen

### II.1.4. Therapieverlauf

#### II.1.4.1. Radiotherapie

Drei Patientinnen haben eine Operation mit paraaortaler Lymphadenektomie nach RCHT erhalten. Bei allen Patientinnen wurde eine Radiotherapie durchgeführt. Die Dosierung der Radiotherapie war in der 1. Serie 60 Gy auf das klinische Zielvolumen CTV. Ziel war mittels einer Brachytherapie oder einer perkutanen Boostbestrahlung eine biologische Gesamtdosis im Zielvolumen von 78-82 Gy zu erreichen. Die Brachytherapie wurde mit einer Iridium-192-

Quelle (HDR) in einer Dosierung von 5-12 Gy appliziert. Die perkutane Bestrahlung (EBRT) wurde mittels Tomotherapie auf das verkleinerte Planungszielvolumen (PTV-Resttumor im PET) appliziert. Das CTV beinhaltete den ganzen Uterus, den parametrialen Bereich, die regionalen Lymphknoten und den Bereich der paraaortalen Lymphknoten, wenn diese befallen waren.

Die folgenden Tabellen (Tabelle II.1.-1 – II.1.-3) zeigen exemplarisch den Ablauf der Radiotherapie bei verschiedenen Stadien des Zervixkarzinoms.

### 8. Tabelle II.1-1 Radiotherapiebericht bei cT2b cN0 cM0 G2

Zielvolumen :	Becken / reg. LAW	Zielvolumen :	Boost für den Primärtumor
Serie:	<b>1</b>	Serie:	<b>2</b>
Behandlungsdauer:	34 Tage	Behandlungsdauer:	34 Tage
Energie/Strahlenart:	6 MV / 18 MV / Photonen	Energie/Strahlenart:	6 MV / 18 MV / Photonen
Bestrahlungstechnik:	16 x Tomotherapie 9 x IMRT	Bestrahlungstechnik:	16 x Tomotherapie 9 x IMRT
Anzahl Felder:	8 Sequenzen 7 / 35 Segmente	Anzahl Felder:	8 Sequenzen 7 / 35 Segmente
3D-Planung:	ja	3D-Planung:	ja
Einzelddosis:	1,80 Gy	Einzelddosis:	2,16 Gy
Gesamtdosis:	45,00 Gy	Gesamtdosis:	54,00 Gy
Fraktionen:	25	Fraktionen:	25

Zielvolumen :	Boost für Restbefund Cervix / prox. Vagina + Sicherheitssaum nach neuem PET CT	Zielvolumen :	weiterer Boost ohne Sicherheitssaum
Serie:	<b>3</b>	Serie:	<b>4</b>
Behandlungsdauer:	7 Tage	Behandlungsdauer:	7 Tage
Energie/Strahlenart:	6 MV / Photonen	Energie/Strahlenart:	6 MV / Photonen
Bestrahlungstechnik:	Tomotherapie	Bestrahlungstechnik:	Tomotherapie
Anzahl Felder:	4 Sequenzen	Anzahl Felder:	4 Sequenzen
3D-Planung:	ja	3D-Planung:	ja
Einzelddosis:	2,50 Gy	Einzelddosis:	3,00 Gy
Gesamtdosis:	12,5 Gy	Gesamtdosis:	15,00 Gy
Fraktionen:	5	Fraktionen:	5

**Gesamtdosis Zielvolumen:**

**69,00 Gy**

=====

<b>Zielvolumen :</b>	<b>TM-Region+pelvine LK</b>	<b>Zielvolumen :</b>	<b>TM-Region +PET positive LK</b>
Serie:	<b>1</b>	Serie:	<b>1</b>
Bestrahlungszeitraum:	5 Wochen	Bestrahlungszeitraum:	5 Wochen
Behandlungsdauer:	36 Tage	Behandlungsdauer:	36 Tage
Energie/Strahlenart:	6 MV Photonen	Energie/Strahlenart:	6 MV Photonen
Bestrahlungstechnik:	Tomotherapie	Bestrahlungstechnik:	Tomotherapie
Anzahl Felder:	10	Anzahl Felder:	10
3D-Planung:	ja	3D-Planung:	Ja
Einzelddosis:	1,8 Gy	Einzelddosis:	2,16 Gy
Gesamtdosis:	45,0 Gy	Gesamtdosis:	54,0 Gy
Fraktionen:	25	Fraktionen:	25

<b>Zielvolumen :</b>	<b>Makroskopischer Tumor</b>	<b>Zielvolumen :</b>	<b>PET positive Areale</b>
Serie:	<b>2</b>	Serie:	<b>2</b>
Behandlungsdauer:	4Tage	Behandlungsdauer:	4Tage
Energie/Strahlenart:	6 MV Photonen	Energie/Strahlenart:	6 MV Photonen
Bestrahlungstechnik:	Tomotherapie	Bestrahlungstechnik:	Tomotherapie
Anzahl Felder:	10	Anzahl Felder:	10
3D-Planung:	ja	3D-Planung:	Ja
Einzelddosis:	2,5 Gy	Einzelddosis:	4,0 Gy
Gesamtdosis:	10,0 Gy	Gesamtdosis:	16,0 Gy
Fraktionen:	4	Fraktionen:	4

**Gesamtdosis Zielvolumen:**

**70,0 Gy**

=====

### **9. Tabelle II.1.-2 Radiotherapiebericht bei cT3bc cN1**

<b>Zielvolumen :</b>	<b>PTV Becken / pelv. + inguinaler Lymphabfluß perkutan</b>	<b>Boost für die PET – positiven Areale perkutan</b>	<b>intravaginale AL - Kontakttherapie</b>
Serie:	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Behandlungsdauer:	39 Tage	7 Tage	2 Tage
Energie/Strahlenart:	6 MV / Photonen	6 MV / Photonen	Iridium 192
Bestrahlungstechnik:	Tomotherapie	Tomotherapie	HDR

IGRT – CT:	täglich	täglich	Applikator: VSTR 23
Anzahl Felder:	7	4	Quellenweg: 8,0 cm
3D-Planung:	ja	ja	ja
Einzelddosis:	1,80 Gy	2,00 Gy	5,00 Gy in 0,5 cm GWT lat. und 1,0 cm ax.
Gesamtdosis:	45,00 Gy	10,00 Gy	10,00 Gy
Fraktionen:	25	5	2
<b>Gesamtdosis Zielvolumen perkutan :</b>		<b>Gesamtdosis Zielvolumen Brachytherapie :</b>	
<b>55,00 Gy</b> =====		<b>10,00 Gy in 0,5 cm GWT lat. und 1,0 cm GWT ax.</b> =====	

**10. Tabelle II.1.-3** Radiotherapiebericht Tomotherapie / IGRT+ BRACHYTHERAPIE bei cT3a cN0cMx mit vaginalem Befall DD primäres Vaginalkarzinom

Die befallenen Lymphknoten, die erneut <sup>18</sup>F-FDG-positiv waren, wurden nachträglich bestrahlt (Tabelle II.1.-4).

Zielvolumen :	TM – Gebiet Becken / pelv. LAW	Zielvolumen :	PET – positive Areale
Serie:	<b>1</b>	Serie:	<b>1</b>
Behandlungsdauer:	37 Tage	Behandlungsdauer:	37 Tage
Energie/Strahlenart:	6 MV / Photonen	Energie/Strahlenart:	6 MV / Photonen
Bestrahlungstechnik:	Tomotherapie	Bestrahlungstechnik:	Tomotherapie
IGRT – CT :	täglich	IGRT – CT:	täglich
Anzahl Felder:	10	Anzahl Felder:	10
3D-Planung:	ja	3D-Planung:	ja
Einzelddosis:	1,80 Gy	Einzelddosis:	2,16 Gy
Gesamtdosis:	45,00 Gy	Gesamtdosis:	54,00 Gy
Fraktionen:	25	Fraktionen:	25

Zielvolumen :	Boost TM – Gebiet + Parametrien	Zielvolumen :	Boost PET – positive Gebiete nach neuem PET - CT
Serie:	<b>2</b>	Serie:	<b>2</b>
Behandlungsdauer:	5 Tage	Behandlungsdauer:	5 Tage
Energie/Strahlenart:	6 MV / Photonen	Energie/Strahlenart:	6 MV / Photonen
Bestrahlungstechnik:	Tomotherapie	Bestrahlungstechnik:	Tomotherapie
IGRT – CT:	täglich	IGRT – CT:	täglich
Anzahl Felder:	6	Anzahl Felder:	6
3D-Planung:	ja	3D-Planung:	ja
Einzelddosis:	2,00 Gy	Einzelddosis:	4,00 Gy
Gesamtdosis:	10,00 Gy	Gesamtdosis:	20,00 Gy

Fraktionen:	5	Fraktionen:	5
-------------	---	-------------	---

<b>Gesamtdosis Zielvolumen:</b>
<b>74,00 Gy</b>
=====

**11. Tabelle II.1.-4** Radiotherapiebericht bei einer Patientin mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri -helicale intensitätsmodulierte Präzisionsradiotherapie Tomotherapie

#### **II.1.4.2. Chemotherapie**

42 der insgesamt 47 Patientinnen bekamen eine Chemotherapie. Am häufigsten wurde Cisplatin (40mg/m<sup>2</sup> KOF, entsprechend einer Gesamtdosis von 66 mg) in 6 Zyklen wöchentlich gegeben, allein oder in Kombination mit Paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup>). Bei zehn Patientinnen wurde die Gabe von Cisplatin wegen Unverträglichkeit und Nebenwirkungen wie Übelkeit und Leukopenie abgebrochen. Andere Chemotherapeutika, die eingesetzt wurden, waren Carboplatin (AUC 2 wöchentlich, GD 138 mg), 5-FU, Topotecan und Doxorubicin mit Cyclophosphamid. Carboplatin wurde in 4,5 oder 6 Zyklen gegeben und einmal wegen Thrombopenie abgebrochen. Taxol wurde einmal mit Kombination mit Carboplatin verabreicht.

Fünf Patientinnen bekamen keine Chemotherapie. Die Gründe dafür waren Kontraindikationen wie Thrombozytopenie bzw. Leberzirrhose oder der Wunsch der Patientin.

### **II.2. PET/CT-Untersuchungen und verwendete Geräte**

#### **II.2.1. Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchungen**

PET/CT Untersuchungen wurden bei 43 Patientinnen vor dem Beginn der Radiotherapie, bei drei zu Beginn der Therapie (2 Tage nach Therapiestart) und bei einer Patientin vier Monate nach Beginn der Radiotherapie durchgeführt. Neben dem Zeitraum zwischen den beiden PET/CT-Untersuchungen wurde auch der Zeitraum zwischen dem Beginn der Radiotherapie und der zweiter PET/CT erfasst. Die zweite PET/CT wurde im Durchschnitt 17 Wochen nach



der ersten Untersuchung und 10,5 Wochen nach Therapiebeginn durchgeführt. Die zweite PET/CT-Untersuchung wird in dieser Arbeit als „posttherapeutisch“ bezeichnet, auch wenn in einigen Fällen die Therapie noch nicht vollständig beendet war.

Es ist anzumerken, dass einige Patientinnen mehrere – bis zu acht – PET/CT-Untersuchungen erhalten haben. In diesen Fällen wurden für die Ermittlung der SUV-Veränderung nur die ersten beiden Untersuchungen herangezogen und es wurde nur dieser Wert mit dem Outcome in Bezug gebracht.

### **II.2.2. Vorbereitung der Patientinnen, Radiopharmaka und Dosierung**

Alle Patientinnen hatten vor der Untersuchung mindestens 6 Stunden nüchtern zu sein. Die PET-CT wurde bei einem Blutzuckerwert  $<120$  mg/dl durchgeführt. Glukose-Werte bis 9 mmol/l wurden akzeptiert. Die Einhaltung dieses Wertes zählt neben dem Sprech- und Kauverbot zu den Voraussetzungen für eine gleichmäßige Verteilung des Radiopharmakons.

Die PET-Aufnahme erfolgte ca. 1 Stunde nach Injektion des Radiopharmakons  $^{18}\text{F}$ -FDG. Es wurden jeweils ca. 350 MBq  $^{18}\text{F}$ -FDG intravenös injiziert – entsprechend 5,5 MBq/kg – und mit NaCl- Lösung nachgespült, um eine vollständige Applikation des Mittels zu gewährleisten. Die Patientinnen wurden angewiesen, sich nach der Injektion des Radiopharmakons körperlich ruhig zu verhalten, für ausreichende Hydrierung zu sorgen und eine entspannte Haltung einzunehmen, um eine zu starke Aufnahme des Tracers in die Skelettmuskulatur zu verhindern. Furosemid 20 mg wurde in einigen Fällen zur Vermeidung von Überlagerung mit dem Harntrakt appliziert.

### **II.2.3. Untersuchungsprotokoll**

60 Minuten nach Injektion von  $^{18}\text{F}$ -FDG wurde eine Low-Dose-CT (30 mA, 130 kV) zur Schwächungskorrektur und danach eine Ganzkörperemissionsmessung vom Schädel bis zu den proximalen Oberschenkeln (Emissionsmessung 2 min pro Bettposition, 11 bis 12 Bettpositionen, 4 mm Schichtrekonstruktion) akquiriert. Beide Modalitäten wurden fusioniert. Die Daten wurden iterativ

rekonstruiert und anschließend in transversaler, koronarer und sagittaler Schichtorientierung dargestellt.

Die PET-Aufnahmen wurden mit einem Philips Gemini GXL-Positronen-Emissions-Tomographen durchgeführt. Dieses Gerät verwendet 29 Blöcke mit insgesamt 17.864 Kristallen (4x6x30 mm) von GSO (Gadoliniumorthosilicat)-Zr. Der Durchmesser des Rings beträgt 90 cm und der axialen FOV (field of view) 180 mm. Die transaxiale Halbwertsbreite beträgt 5,2 mm und die axiale beträgt 6,6 mm. Die Energieauflösung liegt bei 15%. Die Sensitivität des Systems beträgt 8.000 cps/MBq mit 3D iterativer Rekonstruktion.

Für die CT-Aufnahmen wurde ein Computertomograph mit 6 Zeilen benutzt.

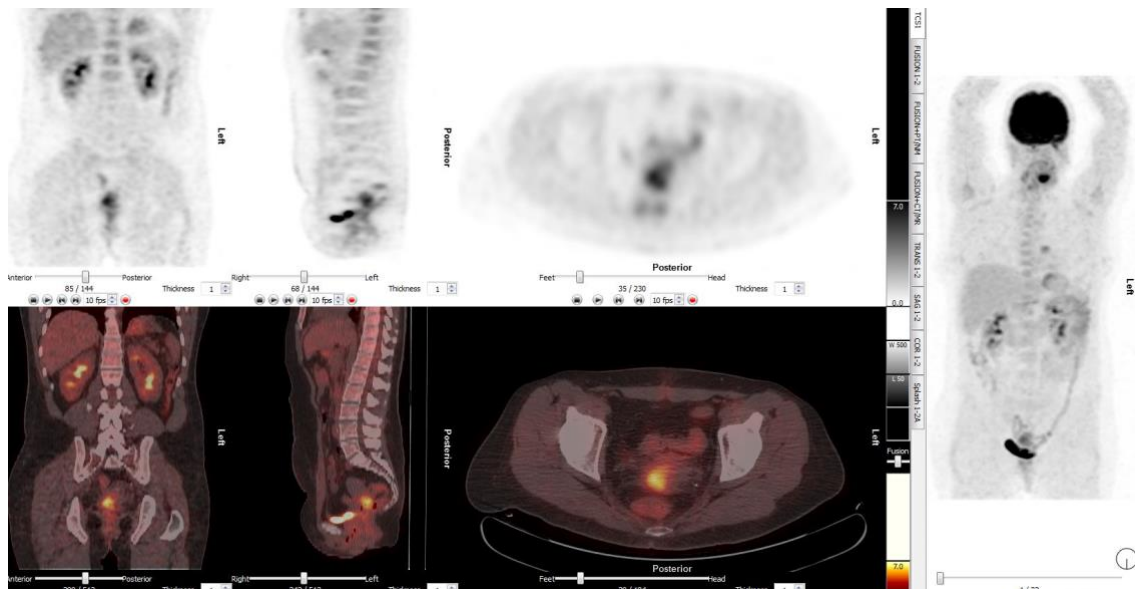
### **II.3. Datenauswertung**

Die Auswertung der Daten wurde mit Hilfe der Software Hermes (Hermes Diagnostic solutions, Schweden) durchgeführt. Bei jeder Patientin wurde für beide Untersuchungen der SUV-Wert (standardized uptake value) ermittelt. Dieser wurde berechnet als:

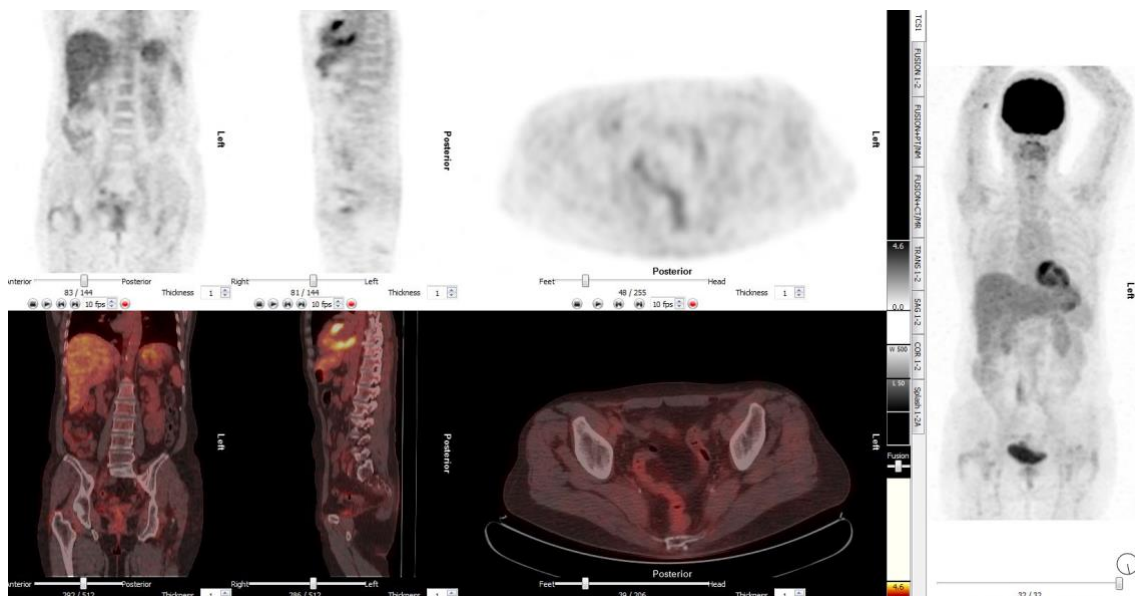
*decay-corrected activity (kBq) pro Millimeter des Gewebe-Volumens) / (injizierte <sup>18</sup>F-FDG Aktivität (kBq) pro Körpergewicht*

Die jeweilige prozentuale Differenz der SUV-Veränderung zwischen den beiden Untersuchungen wurde mit der Krankheitsentwicklung bei der Patientin in Korrelation gesetzt. Die Follow-up-Untersuchungen (Wiedervorstellung der Patientin für klinische Untersuchung und Durchführung des PET/CT) fanden im Zeitraum von 3 Monaten bis 1,5 Jahren nach Therapieende statt, im Einzelnen nach 3 Monaten, 6 Monaten, 1 Jahr und 1,5 Jahren.

Patientinnen, die bei ihrer letzten Vorstellung in der Klinik keinen malignen Herd aufwiesen, wurden als *geheilt* definiert (Abb. II.3.-1a und Abb. II.3.-1b).

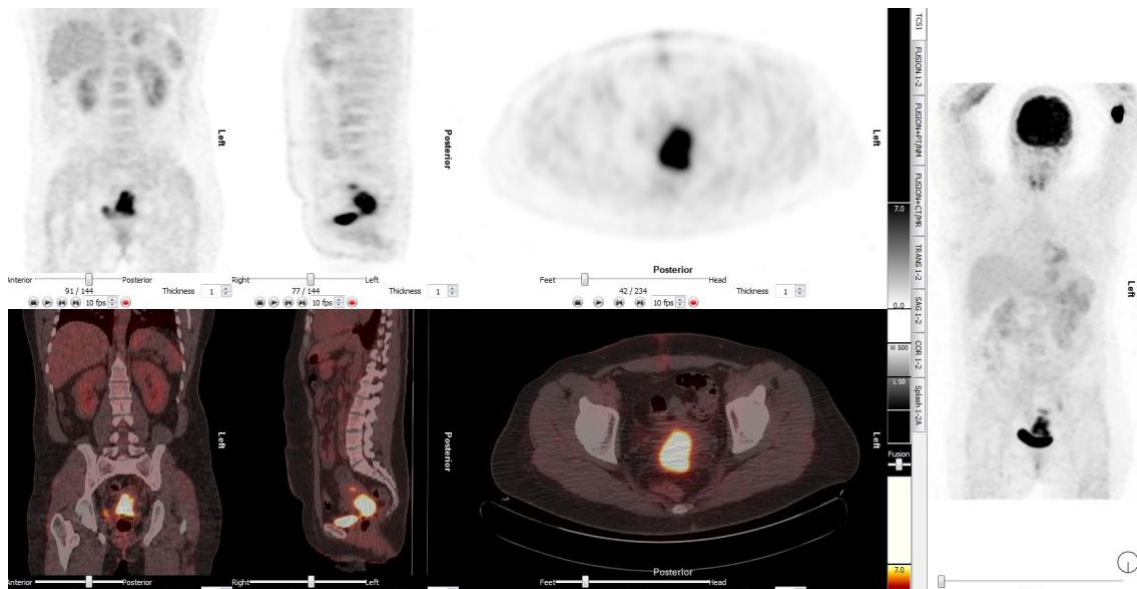


**5. Abb. II.3.-1a.** Vor der Therapie-Gesteigerter Glucosemetabolismus im Bereich der Zervix, vereinbar mit einem Zervixkarzinom.

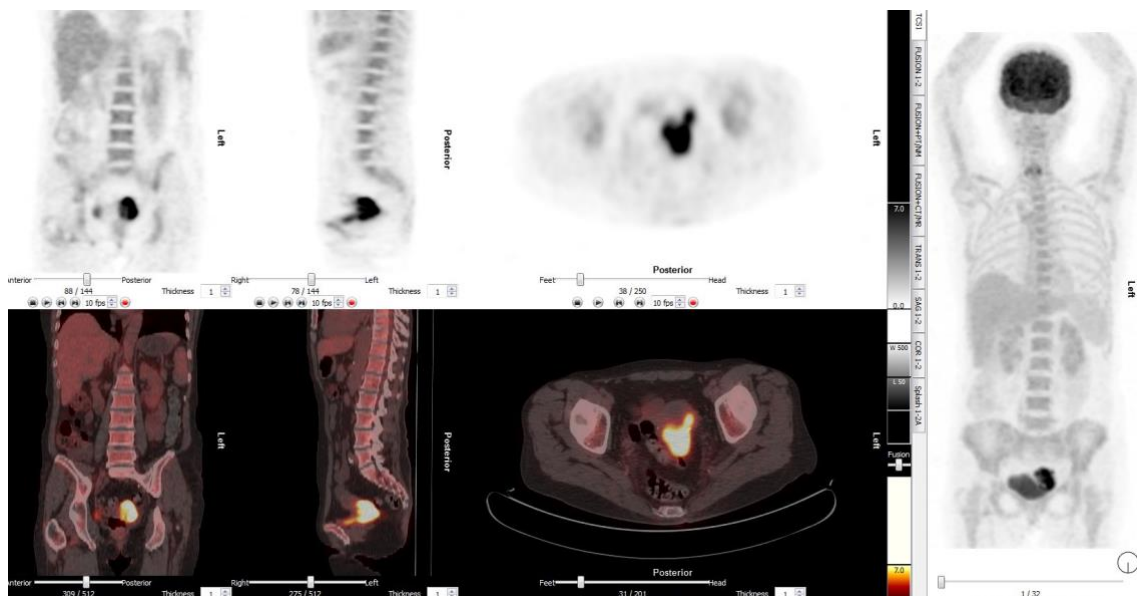


**6. Abb. II.3.-1b.** Nach der Therapie-kein Nachweis eines gesteigerten Glukosemetabolismus im Bereich der Zervix, somit unauffälliger Befund.

Ein positiver Befund innerhalb von 6 Monaten nach Therapieende wurde als *Restbefund* definiert (Abb. II.3.-2a und Abb. II.3.-2b).

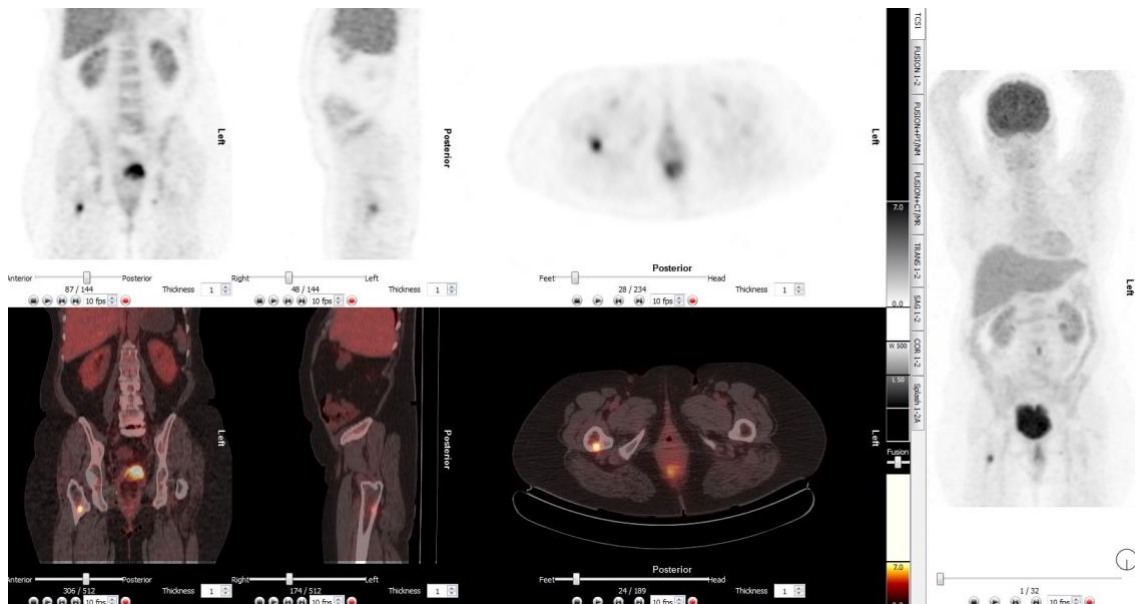


7. **Abb. II.3.-2a.** Vor der Therapie-Gesteigerter Glucosemetabolismus im Bereich der Zervix, vereinbar mit einem Zervixkarzinom.

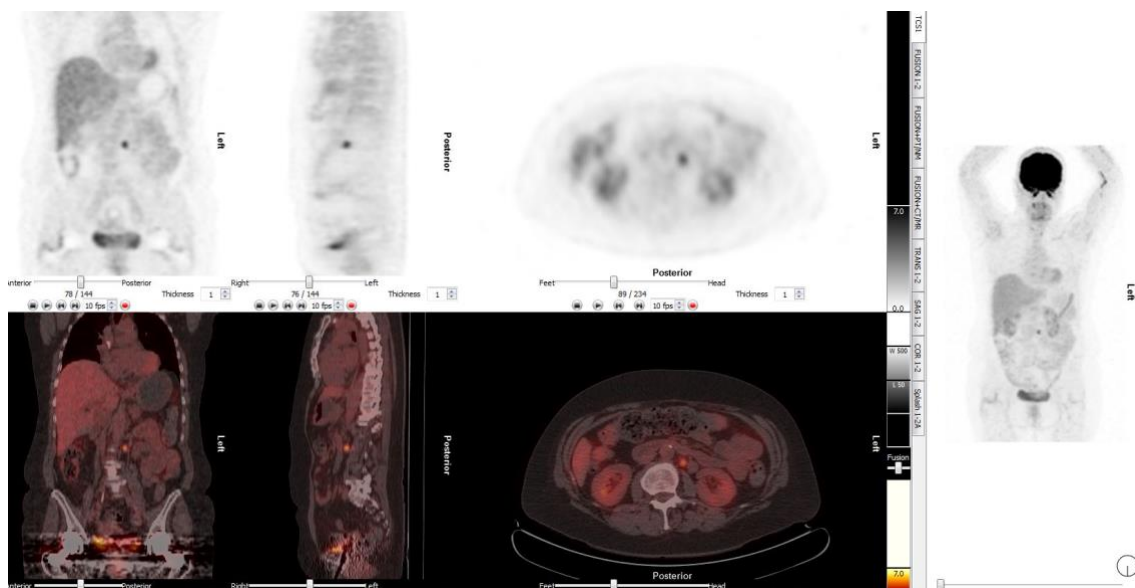


8. **Abb. II.3.-2b.** Nach der Therapie-gesteigerter Glukosemetabolismus im Bereich der Zervix, vereinbar mit einem Restbefund.

Jeder neu aufgetretene Befund wurde als *Metastase* definiert (Abb. II.3.-3 und Abb. II.3.-4).



9. **Abb. II.3.-3.** Nachweis eines gesteigerten Glukosemetabolismus im proximalen Drittel des Femurs rechts, vereinbar mit einer Metastase des Zervixkarzinoms.



10. **Abb. II.3.-4.** Nachweis eines gesteigerten Glukosemetabolismus in einem paraaortalen Lymphknoten links, vereinbar mit einer Metastase des Zervixkarzinoms.

Das Wiederauftreten eines Herdes im Zeitraum > 6 Monate nach Therapieende wurde als *Rezidiv* definiert.

Die jeweilige Veränderung des SUV-Wertes (SUVV) wurde zur statistischen Auswertung einer der folgenden 4 Kategorien zugeordnet: SUVV 0-25%

(Kategorie 1), 26-50% (Kategorie 2), 51-75 % (Kategorie 3), 76-100% (Kategorie 4). Für jede SUVV-Kategorie wurde die Anzahl der Patientinnen mit Remission/Heilung, Rezidiv, Metastase, Restbefund und Tod registriert und das entsprechende prozentuale Verhältnis berechnet. Umgekehrt wurde für jede Prognosekategorie die prozentuale Verteilung der verschiedenen SUVV-Kategorien ermittelt.

#### **II.4. Statistische Analyse**

Für die statistische Analyse wurde der CHI-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Dieser Test wird generell angewendet, wenn geprüft werden soll, ob sich eine empirisch beobachtete Verteilung einer kategorialen Variable von einer bestimmten theoretisch erwarteten Verteilung unterscheidet. Die erwartete Verteilung kann dabei beliebig sein. Eine häufige Anwendung ist es, eine beobachtete Verteilung auf Normalverteilung zu prüfen. Hierfür wird die beobachtete Verteilung mit einer theoretischen Normalverteilung verglichen.

In der vorliegenden Arbeit wurde mit dem CHI-Quadrat-Test nach Pearson geprüft, ob es in zwischen den verschiedenen SUVV-Kategorien statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Prognoseverteilung gibt, bzw. ob es umgekehrt zwischen den verschiedenen Outcomes – Heilung, Restbefund, Rezidiv, Metastase oder Tod – signifikante Unterschiede in Bezug auf die SUVV gibt. Die Unterschiede wurden als statistisch signifikant angesehen, wenn  $P < 0,05$  war.

### **III. Ergebnisse**

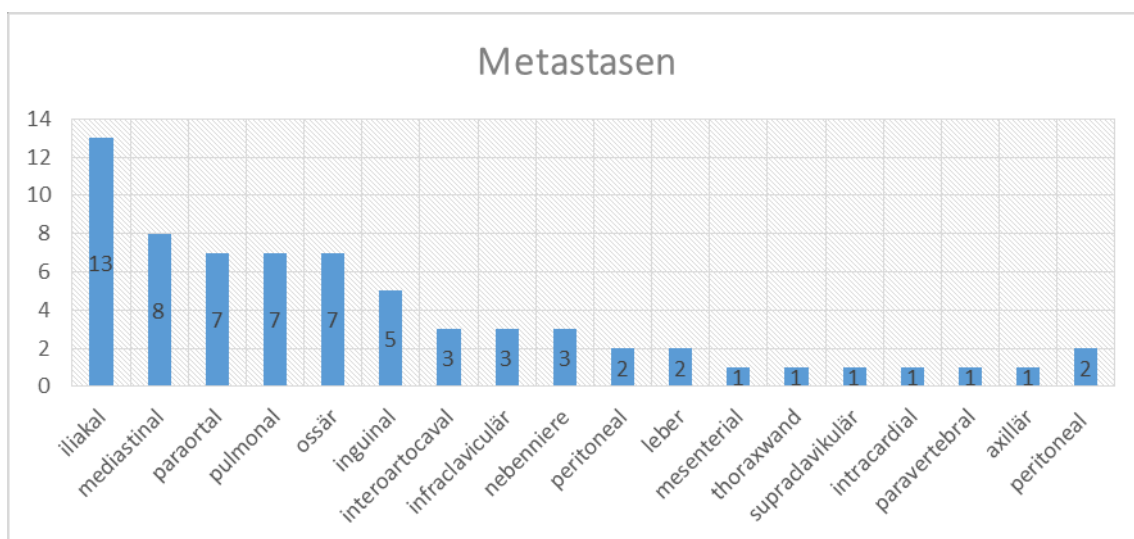
Dem Krankheitsverlauf entsprechend zeigten 18 Patientinnen (38,3%) eine Heilung, 8 einen Restbefund (17,0%), 4 ein Rezidiv (8,5%), 14 eine neu aufgetretene Metastase (29,8%) und 3 waren verstorben (6,4%).

Eine Veränderung des SUV-Werts 0-<26% (SUVV-Kategorie 1) fand sich bei sechs Patientinnen, eine Veränderung des SUV-Werts 26-<51% (SUVV-Kategorie 2) bei acht Patientinnen, eine Veränderung des SUV-Werts 51-<76% (SUVV-Kategorie 3) bei 13 Patientinnen und eine Veränderung des SUV-Werts 76-100% (SUVV-Kategorie 4) bei 20 Patientinnen. Somit zeigte sich bei den

meisten Patientinnen eine deutliche Reduktion der metabolischen Tumoraktivität.

### III.1. Metastasen

**Metastasen** traten am häufigsten iliakal, inguinal, paraaortal, mediastinal, pulmonal und ossär auf. Unter anderem betrafen die Metastasen die Leber, Nebennieren, das Peritoneum und die Thoraxwand. Eine Fernmetastase ohne eine lokale, iliakale Lymphknotenmetastasierung wurde nicht beobachtet. Das nachfolgende Diagramm (III.1.-1) zeigt die Lokalisation der aufgetretenen Metastasen und ihre jeweilige Häufigkeit:



**5. Diagramm III.1.-1** Häufigkeit und Verteilung der im Studienverlauf aufgetretenen Metastasen

### III.2. Korrelation zwischen Veränderung des SUV-Werts und Krankheitsverlauf

Es wurde geprüft, welche Beziehung zwischen der Veränderung des SUV-Werts und dem Verlauf der Krankheit besteht. Die nachfolgenden Tabellen (III.2-1 bis III.2-3) zeigen an, welche Korrelationen sich diesbezüglich ergeben haben.

		Kategorie * Prognose Crosstabulation						
		Prognose						
		Heilung	Restbefund	Rezidiv	Metastase	verstorben	Total	
Kategorie	SUVV (0-<26)	SUVV (0-<26)	0	0	1	5	0	6
		% within Kategorie	0,0	0,0	16,7	83,3	0,0	100,0
	SUVV (26-<51)	SUVV (26-<51)	2	2	0	3	1	8
		% within Kategorie	25,0	25,0	0,0	37,5	12,5	100,0
	SUVV (51-<76)	SUVV (51-<76)	7	4	0	1	1	13
		% within Kategorie	53,8	30,8	0,0	7,7	7,7	100,0
	SUVV (76-100)	SUVV (76-100)	9	2	3	5	1	20
		% within Kategorie	45,0	10,0	15,0	25,0	5,0	100,0
Total	Total	Total	18	8	4	14	3	47
		% within Kategorie	38,3	17,0	8,5	29,8	6,4	100,0

Von den Patienten mit SUVV 76-10 (n=20) haben 9 (45%) eine Heilung erreicht.

## 12. Tabelle III.2.-1 SUVV-Kategorien aufgeschlüsselt nach Outcomes

		Kategorie * Prognose Crosstabulation						
		Prognose						
		Heilung	Restbefund	Rezidiv	Metastase	verstorben	Total	
Kategorie	SUVV (0-<26)	SUVV (0-<26)	0	0	1	5	0	6
		% within Prognose	0,0	0,0	25,0	35,7	0,0	12,8
	SUVV (26-<51)	SUVV (26-<51)	2	2	0	3	1	8
		% within Prognose	11,1	25,0	0,0	21,4	33,3	17,0
	SUVV (51-<76)	SUVV (51-<76)	7	4	0	1	1	13
		% within Prognose	38,9	50,0	0,0	7,1	33,3	27,7
	SUVV (76-100)	SUVV (76-100)	9	2	3	5	1	20
		% within Prognose	50,0	25,0	75,0	35,7	33,3	42,6
Total	Total	Total	18	8	4	14	3	47
		% within Prognose	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Von 18 Patienten mit Heilung hatten 9 einen SUVV 76-10 (50%) eine Heilung erreicht.

## 13. Tabelle III.2.-2 Outcomes aufgeschlüsselt nach SUVV-Kategorien

		Prognose * Kategorie Crosstabulation					
		Kategorie					
		SUVV (0-<26)	SUVV (26-<51)	SUVV (51-<76)	SUVV (76-100)	Total	
Prognose	Heilung	Heilung	0	2	7	9	18
		% within Kategorie	0,0	25,0	53,8	45,0	38,3
	Restbefund	Restbefund	0	2	4	2	8
		% within Kategorie	0,0	25,0	30,8	10,0	17,0
	Rezidiv	Rezidiv	1	0	0	3	4
		% within Kategorie	16,7	0,0	0,0	15,0	8,5
	Metastase	Metastase	5	3	1	5	14
		% within Kategorie	83,3	37,5	7,7	25,0	29,8
	verstorben	verstorben	0	1	1	1	3
		% within Kategorie	0,0	12,5	7,7	5,0	6,4
Total	Total	Total	6	8	13	20	47
		% within Kategorie	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

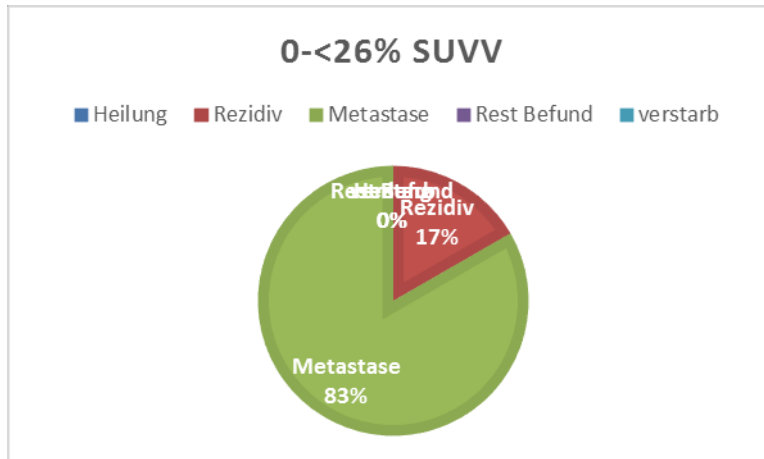
## 14. Tabelle III.2.-3 Prognose nach SUVV-Kategorien

Die Ergebnisse dieser Tabellen wurden zur Veranschaulichung in den folgenden Diagrammen übertragen (III.2.-1 bis III.2.-9)



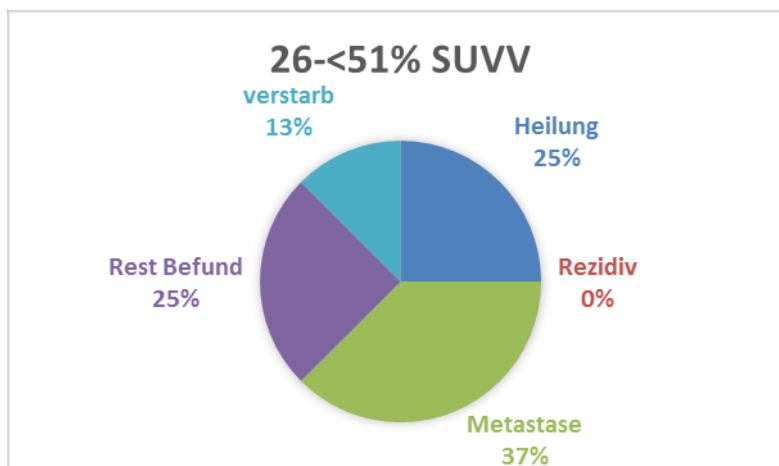
Die Diagramme III.2.-1 bis III.2.-4 zeigen, zu welchem Anteil sich in den jeweiligen SUVV-Kategorien die verschiedenen Krankheitsverläufe – Heilung, Restbefund, Rezidiv, Metastase oder Tod – fanden.

### SUVV-Kategorie 1



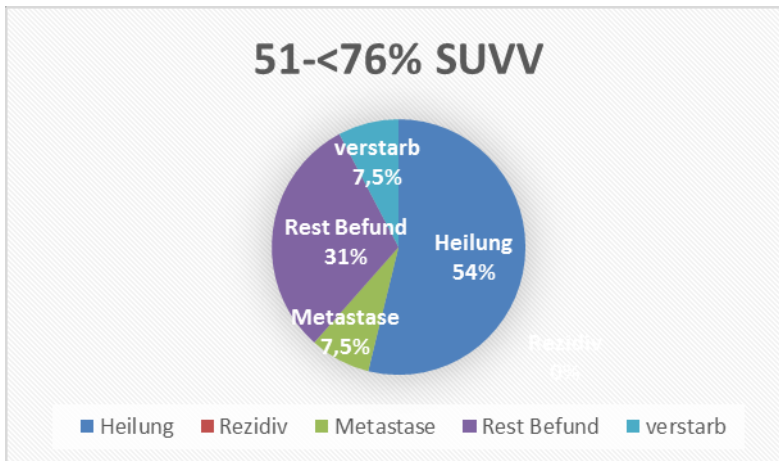
6. Diagramm III.2.-1 Krankheitsverläufe in der SUVV-Kategorie 1 (SUVV 0- <26%)

### SUVV-Kategorie 2



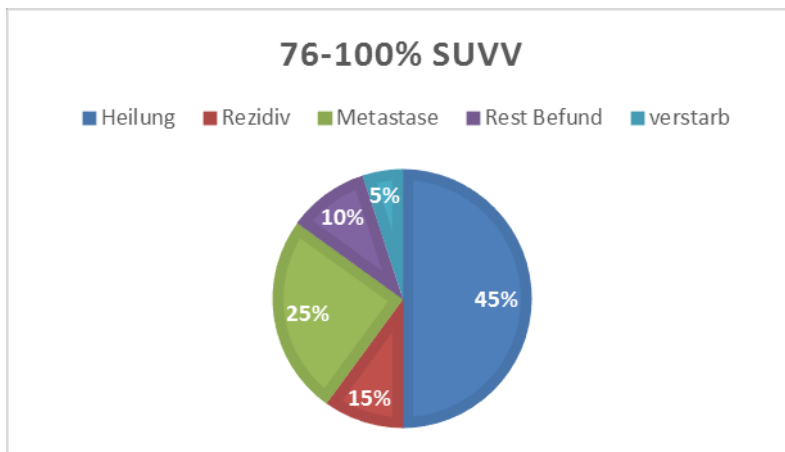
7. Diagramm III.2.-2 Krankheitsverläufe in der SUVV-Kategorie 2 (SUVV 26%- <51%)

### SUVV-Kategorie 3



**8. Diagramm III.2.-3** Krankheitsverläufe in der SUVV-Kategorie 3 (SUVV 51%<br><76%)

**SUVV-Kategorie 4**

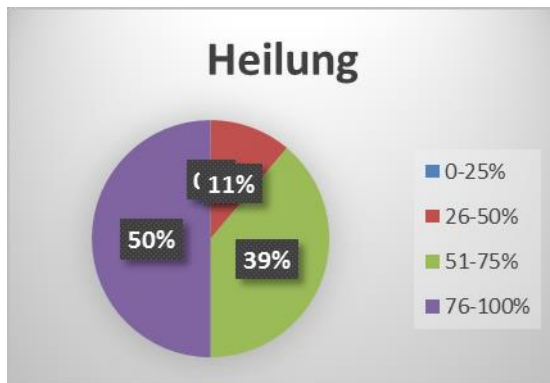


**9. Diagramm III.2.-4** Krankheitsverläufe in der SUVV-Kategorie 4 (SUVV 76%<br>100%)

Der größte Anteil der Patientinnen mit einer SUV-Veränderung 0-<26% (SUVV-Kategorie 1) und einer SUV-Veränderung 26-<51% (SUVV-Kategorie 2) zeigte „Metastase“ als Outcome (83% bzw. 37%). Demgegenüber konnte der größte Anteil der Patientinnen mit einer SUV-Veränderung 51-<76% (SUVV-Kategorie 3) und 76-100% (SUVV-Kategorie 4) der Kategorie „Heilung“ zugeordnet werden (54% bzw. 45%).

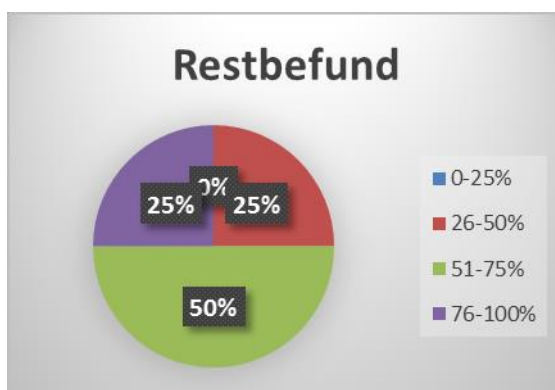
Aufgeschlüsselt nach Krankheitsverläufen – Heilung, Restbefund, Rezidiv, Metastase und Tod – zeigt sich folgendes Bild in Bezug auf die verschiedenen SUVV-Kategorien:

Eine **Heilung** fand sich am häufigsten bei Patientinnen mit einer SUV-Veränderung 76-100% (SUVV-Kategorie 4). Von den insgesamt 18 Patientinnen, die eine Heilung erzielten, waren 9 (50%) in dieser SUVV-Kategorie. (Diagramm III.2.-5)



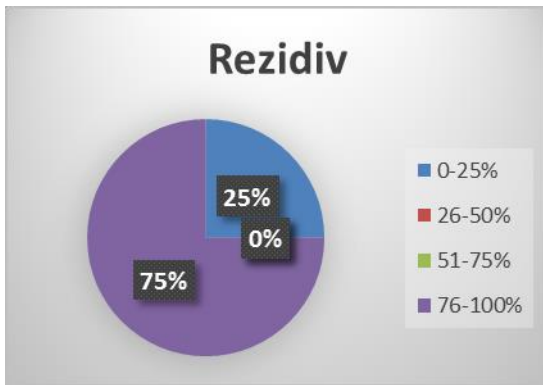
#### 10. Diagramm III.2.-5 Geheilte Patientinnen nach SUVV-Kategorien

Ein **Restbefund** fand sich am häufigsten bei Patientinnen mit einer SUV-Veränderung 51-75% (SUVV-Kategorie 3). Von den insgesamt 8 Patientinnen mit einem Restbefund waren 4 (50%) in dieser SUVV-Kategorie. (Diagramm III.2.-6)



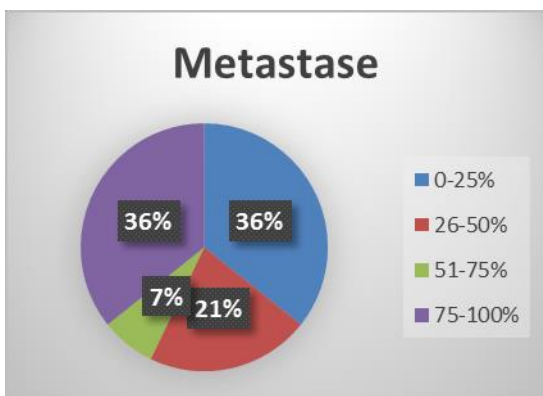
#### 11. Diagramm III.2.-6 Patientinnen mit einem Restbefund nach SUVV-Kategorien

**Rezidive** fanden sich am häufigsten bei Patientinnen mit einer SUV-Veränderung 76-100 % (SUVV-Kategorie 4). Von den insgesamt 4 Patientinnen mit einem Rezidiv waren 3 (75%) in dieser SUVV-Kategorie. (Diagramm III.2.-7)



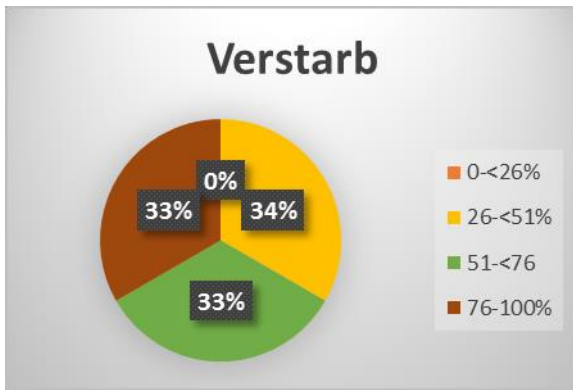
**12. Diagramm III.2.-7 Patientinnen mit einem Rezidiv nach SUVV-Kategorien**

**Metastasen** fanden sich am häufigsten bei Patientinnen mit einer SUV-Veränderung 0-25% (SUVV-Kategorie 1) bzw. 75-100% (SUVV-Kategorie 4). Von den insgesamt 14 Patientinnen mit Metastasen waren jeweils 5 in diesen SUVV-Kategorien. (Diagramm III.2.-8)



**13. Diagramm III.2.-8 Patientinnen mit Metastasen nach SUVV-Kategorien**

**Verstorben** war jeweils eine Patientin mit einer SUV-Veränderung 26-50% (SUVV-Kategorie 2), 51-75% (SUVV-Kategorie 3) und 76-100% (SUVV-Kategorie 4). Bei einer SUV-Veränderung 0-25% (SUVV-Kategorie 1) gab es keinen Todesfall. (Diagramm III.2.-9)



14. Diagramm III.2.-9 Verstorbene Patientinnen nach SUVV-Kategorien

### III.3. Statistische Analyse

Der Vergleich der SUVV hinsichtlich der Prognoseverteilung zeigte, dass sich die Gruppe der Patientinnen mit SUVV 0-<26% signifikant von der Gruppe der Patientinnen mit SUVV 51-<76% unterschied ( $p=0,04$ ) (Tabelle III.3-1)

Prognose * Kategorie Crosstabulation					
Count					
<b>CHI-Quadrat (Pearson); P-Wert, Vergleich der SUVV hinsichtlich der Prognoseverteilung</b>					
		SUVV (0-<26)	SUVV (26-<51)	SUVV (51-<76)	SUVV (76-100)
SUVV (0-<26)		-/-	0,175	<b>0,004</b>	0,104
SUVV (26-<51)		0,175	-/-	0,327	0,486
SUVV (51-<76)		<b>0,004</b>	0,327	-/-	0,254
SUVV (76-100)		0,104	0,486	0,254	-/-

15. Tabelle III.3.-1 Vergleich der SUVV hinsichtlich der Prognoseverteilung (p-Wert)

Der Vergleich der Prognosekategorien hinsichtlich der SUVV zeigte, dass sich die Gruppe der Patientinnen mit Heilung (Prognose 0) signifikant von der Gruppe der Patientinnen mit Metastasen (Prognose 3) unterschied ( $p=0,015$ ). (Tabelle III.3.-2)

CHI-Quadrat (Pearson); P-Wert, Vergleich der Prognosewerte hinsichtlich der SUVV					
Prognose	0	1	2	3	4
0	-/-	0,433	0,076	<b>0,015</b>	0,589
1	0,433	-/-	0,086	0,066	0,885
2	0,076	0,086	-/-	0,507	0,268
3	<b>0,015</b>	0,066	0,507	-/-	0,446
4	0,589	0,885	0,268	0,446	-/-

**16. Tabelle III.3-2** Vergleich der Prognosekategorien hinsichtlich der SUVV (p-Wert)

0 = Heilung, 1 = Restbefund, 2 = Rezidiv, 3 = Metastase, 4 = Tod

## IV. Diskussion

### IV.1. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit im Kontext der aktuellen Forschung

Die Therapie des primären Zervixkarzinoms ist eine individuelle Behandlung, die sich an der Krankheitssituation der jeweiligen Patientin orientiert. Die wichtigsten Säulen der Therapie sind die Operation und die Radio(Chemo)therapie. In der therapeutischen Versorgung gilt es als oberstes Ziel, die Behandlung so effektiv wie nötig und so verträglich wie möglich zu gestalten. In diesem Kontext haben sich neue bildgebende Verfahren wie CT, PET und MRT als nützlich erwiesen. In zahlreichen Studien wird aktuell das Potenzial dieser neuen Techniken in der Diagnostik, beim Therapiemonitoring und in der Nachsorge des Zervixkarzinoms untersucht.

Die vorliegende Arbeit reiht sich ein in jene Forschung, die sich mit der Frage nach der prognostischen Wertigkeit der FDG-PET/CT beim Zervixkarzinom beschäftigt. Diese Forschung konzentriert sich auf die Suche nach einem Indikator, der schon frühzeitig zwischen Respondern und Non-Respondern der eingesetzten Therapie unterscheiden lässt. Entsprechend könnte die Therapie reduziert oder eskaliert bzw. geändert werden. Dadurch erhofft man sich zum einen bessere Überlebenschancen für die Patientinnen und zum anderen eine Verringerung der Nebenwirkungen der Therapie.

## **IV.2. Rolle der FDG-PET/CT im Management des Zervixkarzinoms**

Der Stellenwert der FDG-PET/CT in der Versorgung von Patientinnen mit Zervixkarzinom ist zwar noch nicht vollständig geklärt, doch konnte für verschiedene Fragestellungen ein Nutzen des Verfahrens aufgezeigt werden. Es gibt ein hohes Evidenzlevel dafür, dass die FDG-PET/CT eine wichtige Rolle bei der primären Evaluierung des Zervixkarzinoms spielt, insbesondere bei der Evaluierung des Nodalstatus und von Fernmetastasen. Sie leistet damit einen wichtigen Beitrag zu einem präzisen Tumorstaging in der vortherapeutischen Evaluation und kann damit die Therapieplanung beeinflussen. So kann beispielsweise aufgrund des PET-Befundes eine Änderung der geplanten therapeutischen Strategie erfolgen, indem zum Beispiel das Bestrahlungsvolumen auf den paraaortalen Bereich ausgedehnt oder die Strahlendosis für die betroffenen Lymphknoten erhöht wird. Bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen zeigt die FDG-PET/CT im Vergleich zum chirurgischen Staging eine Sensitivität von >80% und eine Spezifität von >90% (84).

Darüber hinaus zeigt sich eine zunehmende Bedeutung der PET/CT in Bezug auf die Prognoseabschätzung, die Einschätzung des frühen Therapieansprechen und die Evaluierung von Rezidiven (84). Die PET/CT hat das Potenzial, das frühe Therapieansprechen noch vor morphologischen Veränderungen vorherzusagen, da der Tumorstoffwechsel und damit die FDG-Aufnahme schon vor der Tumorschrumpfung zurückgehen (45).

Durch die PET/CT ist es zudem möglich, die hämatologische Toxizität von Radio- und Chemotherapie zu mindern: Die Identifizierung aktiver Knochenmarkregionen mittels PET/CT kann zu einer entsprechend gesteuerten, Knochenmark-schonenden Bestrahlung führen und damit die Verträglichkeit der gleichzeitig verabreichten (konkomitanten) Chemotherapie verbessern. Dieser Ansatz ist von umso größerer Bedeutung, als aktuell adjuvante Chemotherapien beim Zervixkarzinom immer mehr in den Fokus rücken (55).

Weitere Anwendungen der PET/CT beim Zervixkarzinom umfassen die bildgestützte Brachytherapie (55) und IMRT (Intensitäts-modulierte Strahlentherapie) (45) sowie – unter der Anwendung anderer Tracer als <sup>18</sup>F-FDG

– die Erfassung der Tumorphoxie und der Tumorangiogenese zur Identifizierung aggressiver Tumoren und zur Prädiktion des Outcomes (55).

### **IV.3. Literaturübersicht zur prädiktiven und prognostischen Wertigkeit der FDG-PET/CT beim Zervixkarzinom**

Prädiktive und prognostische Aussagen sind wichtig in der onkologischen Therapie, denn sie ermöglichen es, die Intensität der Therapie dem individuellen Risiko anzupassen. Dass die FDG-PET/CT diesbezüglich nützlich sein kann, hat sich in vielen Untersuchungen gezeigt. Bei verschiedenen Tumorerkrankungen konnte eine deutliche Korrelation zwischen dem metabolischen Tumoransprechen in der FDG-PET und der Prognose nach Chemotherapie nachgewiesen werden, so etwa beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (85), Kopf-Hals-Tumoren (86) und dem Ösophaguskarzinom (87). Dementsprechend ist beim prätherapeutischen Staging und der Prognoseabschätzung vieler Krebserkrankungen die Bildgebung mittels FDG-PET/CT bereits Standard.

Auch beim Zervixkarzinom konnte mehrfach gezeigt werden, dass mittels PET/CT prädiktive – also das Therapieansprechen betreffende – und prognostische Aussagen getroffen werden können. Dies ist wichtig, zumal es beim Zervixkarzinom keine zuverlässigen Serum-Biomarker gibt, die Rückschlüsse auf die Effektivität der Therapie ermöglichen würden (54) (s. dazu auch Kapitel I.2.6.3.4.). Mittlerweile gibt es ausreichend Evidenz, um ein Monitoring des Therapieansprechens mittels PET/CT beim Zervixkarzinom zu stützen. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Krankheitsprogression und das Auftreten von Rezidiven oder Fernmetastasen signifikant mit einem schlechten oder fehlenden metabolischen Ansprechen in der PET/CT korrelierten, während ein komplettes metabolisches Ansprechen zu einem besseren Outcome führte (55).

PET-Parameter, die zur Evaluierung des Therapieansprechens und der Prognose bei Patientinnen mit Zervixkarzinom eingesetzt werden, sind SUVmax (*maximum standardized uptake value*), MTV (*metabolic tumour volume*), TLG (*total lesion glycolysis*) und das metabolische PET-Ansprechen. Der am häufigsten eingesetzte Parameter der <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT ist das SUVmax (88),



das auch in der vorliegenden Arbeit zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen wurde.

#### **IV.3.1. SUVmax als prognostischer Parameter**

In mehreren Studien wurde die Wertigkeit von SUVmax in der prä- und posttherapeutischen Evaluierung von Patientinnen mit Zervixkarzinom untersucht und insbesondere auch im Hinblick auf prognostische Aussagen geprüft.

Für das **prätherapeutische SUVmax** zeigten sich folgende Korrelationen (55):

- hohe SUVmax-Werte fanden sich in schlecht differenzierten Tumoren der Zervix
- SUVmax korrelierte mit der Tiefe der Tumorinvasion
- SUVmax des Primärtumors war signifikant mit Lymphknotenmetastasen assoziiert
- hohe prätherapeutische SUV-Werte des Primärtumors und der regionalen Lymphknoten korrelierten mit einem schlechten Therapieansprechen und schlechten Outcome
- SUVmax erwies sich als unabhängiger Prädiktor für Tod und Rezidive
- SUVmax korrelierte mit dem Gesamtüberleben nach 5 Jahren

Für das **posttherapeutische SUVmax** zeigten sich folgende Korrelationen (55):

- SUVmax >5,25 war mit schlechtem Gesamtüberleben assoziiert
- In mehreren Studien wurden Korrelationen zwischen der posttherapeutischen <sup>18</sup>F-FDG-Aufnahme und dem Überleben aufgezeigt
- Ein komplettes metabolisches Ansprechen nach Radiochemotherapie war mit einer guten lokalen Tumorkontrolle assoziiert.

### **IV.3.2. Veränderung des SUVmax (SUVV) als prädiktiver und prognostischer Parameter**

Die Frage nach der prognostischen Signifikanz der SUVmax-Veränderung im Primärtumor während der Therapie ist bislang nicht hinreichend beantwortet (54). Dennoch konnten in Studien, die bislang zu dieser Fragestellung durchgeführt wurden, signifikante Korrelationen zum Therapieansprechen und zum Outcome aufgezeigt werden.

Kunos et al. evaluierten die Ratio *SUVmax posttherapeutisch / SUVmax prätherapeutisch* und zeigten, dass dieser Parameter mit dem Therapieansprechen korrelierte. Patientinnen in den fortgeschrittenen Stadien IB2-IVA, die mit einer Ratio  $<0,33$  präsentierten, hatten eine bessere Tumorresponse und eine Verbesserung des 6-Monats-PFS um 35% (89).

Oh et al. evaluierten die prozentuale Veränderung des SUVmax im Verlauf der Therapie im Hinblick auf die Prognose (90). Dazu wurde das SUVmax prätherapeutisch, in Woche 4 der konkomitanten Radiochemotherapie und einen Monat nach der Therapie ermittelt. Es zeigte sich, dass ein prozentualer SUVmax-Unterschied  $\geq 60\%$  zwischen der ersten und der zweiten Messung prädiktiv für ein komplettes Ansprechen in der posttherapeutischen Evaluation und für ein verbessertes PFS war.

### **IV.4. Einordnung der eigenen Ergebnisse zur prognostischen Wertigkeit der $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT bei Patientinnen mit Zervixkarzinom**

In der vorliegenden Arbeit wurde die prognostische Wertigkeit der prozentualen Veränderung des SUVmax (SUVV) im Zuge der Radio(Chemo)therapie bei 47 Zervixkarzinom-Patientinnen mit unterschiedlichen Tumorstadien untersucht. Dazu wurde das SUVmax prä- und posttherapeutisch erhoben. Die jeweilige Veränderung des SUVmax wurde einer von vier willkürlich definierten SUVV-Kategorien zugeordnet: SUVV 0-25% (Kategorie 1), 26-50% (Kategorie 2), 51-75 % (Kategorie 3), 76-100% (Kategorie 4), die den prozentualen Rückgang der metabolischen Tumoraktivität abbilden sollten. Die prozentuale Veränderung des SUVmax zwischen den beiden Untersuchungen wurde mit der Krankheitsentwicklung in Korrelation gesetzt. Das Outcome wurde den definierten Kategorien Heilung, Resterkrankung, Rezidiv, Metastase und Tod zugeordnet. Mittels statistischer Analyse wurde nach signifikanten

Assoziationen zwischen SUVV und Outcome gesucht. Über ein solches Studiendesign wurde nach Kenntnis der Autorin in der Literatur bislang nicht berichtet.

Zunächst wurde die Häufigkeit der verschiedenen Krankheitsverläufe in Bezug auf die vier SUVV-Kategorien ausgewertet. Hier zeigte sich, dass Patientinnen, die ein geringeres metabolisches Ansprechen zeigten (SUVV-Veränderung 0-<26% und SUVV-Veränderung 26-<51%), „Metastase“ als häufigstes Outcome hatten, während bei Patientinnen mit einem deutlichen metabolischen Ansprechen (SUVV-Veränderung 51-<76% und SUVV-Veränderung 76-100%) „Heilung“ das häufigste Outcome war. Umgekehrt fand sich das Outcome „Heilung“ am häufigsten in der Kategorie mit dem besten metabolischen Ansprechen (SUVV-Veränderung 76-100%).

Die statistische Analyse zeigte für die Kategorien „Heilung“ und „Metastasen“ signifikante Unterschiede in Bezug auf den SUVV-Wert auf. In der Kategorie 1 (SUVV-Veränderung 0-<26%) traten Metastasen signifikant häufiger auf, während in der Kategorie 3 (SUVV-Veränderung 51-<76%) die Heilungschancen signifikant besser waren. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass die Veränderung des SUV-Wertes während der Therapie entscheidende Hinweise auf die zu erwartende Prognose geben kann.

Diese Befunde stehen im Einklang mit Ergebnissen in der Literatur, die für die metabolische PET-Response eine Assoziation mit der Krankheitsentwicklung belegt haben. Wie bereits in der Literatur gezeigt wurde (90), ist die prozentuale Veränderung des prätherapeutischen SUVmax (SUVV) im Verlauf der antitumoralen Therapie offensichtlich ein geeigneter Parameter, um Patientinnen mit einem besseren Therapieansprechen und einer besseren PFS zu identifizieren. In der hier vorgestellten Arbeit wurde die Veränderung des SUVmax in vier Kategorien zwischen 0 und 100 Prozent eingeteilt und es wurden signifikante Aussagen in Bezug auf das Outcome erzielt. Erstmals konnte gezeigt werden, dass die Veränderung des SUVmax prognostische Aussagen in Bezug auf Heilung und neu auftretende Metastasen ermöglicht.

Eine frühzeitige Identifizierung von Patientinnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko ist in dieser Untersuchung nicht gelungen. Dies wäre

wünschenswert gewesen, da Rezidive die Prognose der Patientin deutlich verschlechtern und eine Intensivierung der Primärtherapie dieser Entwicklung entgegenwirken könnte. Möglicherweise hätten durch den Einschluss eines größeren Patientenkollektivs signifikante Zusammenhänge auch im Hinblick auf das Rezidivrisiko aufgezeigt werden können.

#### **IV.5. Bedeutung prädiktiver und prognostischer Parameter für die Therapieplanung**

Prädiktive und prognostische Parameter spielen bei der Therapieplanung eine wichtige Rolle, denn sie ermöglichen es, die Intensität der Therapie an die individuelle Krankheitssituation anzupassen. Bei Patientinnen mit Zervixkarzinom konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass ein geringes metabolisches Ansprechen in der FDG-PET/CT mit einem schlechten Outcome assoziiert ist. Dieser Befund kann weitreichende Implikationen für die Praxis haben. So können beispielsweise bei einem starken Tumorrückgang Dosis-Volumen-Modifikationen erwogen werden, die der akuten Toxizität und der Langzeittoxizität der Bestrahlung entgegenwirken. Umgekehrt können Patientinnen mit persistierender Erkrankung anderen Therapieformen zugeführt werden, etwa einer adjuvanten Chemotherapie oder neuen biologischen Therapien, die in klinischen Studien evaluiert werden (55). Um die lokoregionale Kontrolle zu verbessern, kann die Strahlendosis erhöht werden. Dies schützt allerdings nicht vor Fernmetastasen. Diese sind wohl durch systemische Therapien besser in den Griff zu bekommen (45).

Ein wichtiger Aspekt bei der angestrebten Therapieoptimierung ist die Reduktion von Nebenwirkungen der Strahlentherapie. Dies ist umso mehr von Bedeutung, als es sich neben akuten Toxizitäten auch um Langzeitnebenwirkungen handelt, die die Patientinnen über viele Jahre belasten (s. dazu auch Kapitel I.2.8). Ein wesentlicher Beitrag zu einer nebenwirkungsärmeren Therapie wurde durch die Einführung präziserer Bestrahlungstechniken geleistet, die in der Lage sind, die Strahlung punktgenau auf die zu behandelnden Areale abzugeben und gesundes Gewebe weitgehend zu schonen. Sinnvoll ist darüber hinaus die Definition prognostischer Parameter, die gegebenenfalls eine Therapielimitierung ermöglichen können.

Der quantitative metabolische Parameter SUVmax bzw. dessen Veränderung während der Therapie (SUVV) könnten sich möglicherweise dafür eignen.

Aus den eigenen Ergebnissen zur prognostischen Wertigkeit des Parameters SUVV ist zu folgern, dass Patientinnen mit einem niedrigen SUVV-Wert (0-<26%, SUVV-Kategorie 1) signifikant häufiger von Metastasen betroffen sind und damit eine intensivere Therapie erhalten sollten als Patientinnen in anderen SUVV-Kategorien. Demgegenüber sind bei Patientinnen mit einem SUVV-Wert 51-<76% (SUVV-Kategorie 3) die Heilungschancen höher, sodass hier eine Therapieeskalation nicht erforderlich ist.

## **IV.6. Einschränkungen der Studie**

### **IV.6.1. Einschränkungen durch die eigene Methodik**

Eine Limitierung der vorliegenden Studie ist die geringe Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen. Zudem differierten die Chemotherapie-Regime und -Schemata sowie die verabreichten Dosen der Radiotherapie, und nicht alle Patientinnen wurden mit einer konkomitanten Radiochemotherapie behandelt. Die Patientinnengruppe war zudem heterogen in Bezug auf TNM-Stadium, Histologie, Größe und Differenzierungsgrad des Tumors. Diese Faktoren, die nach bisherigen Erkenntnissen eine wichtige Rolle für die Prognose der Erkrankung spielen (91), wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Für eine bessere Aussagekraft der Daten müsste die hier beschriebene Untersuchung bei Patientinnen durchgeführt werden, die sich in einer vergleichbaren Krankheitssituation befinden und eine ähnliche Therapie erhalten.

In dieser Studie wurde lediglich die Assoziation zwischen der SUV-Veränderung und dem Verlauf eruiert, ohne Unterscheidung in Bezug auf Tumorstadium und Bestrahlungsdosis. Dabei wäre es von Interesse, die SUV-Veränderung auch mit diesen beiden Parametern zu korrelieren. Aufgrund der geringen Patientinnenzahl war jedoch eine Subgruppenanalyse nicht möglich.

In Bezug auf die prä- und posttherapeutisch bzw. noch während der Therapie durchgeführten PET/CT-Untersuchungen ist einschränkend anzumerken, dass sowohl der Zeitraum zwischen den beiden Untersuchungen als auch der

Zeitraum zwischen dem Beginn der Therapie und der zweiten PET/CT variierten. Erwähnenswert ist in diesem Kontext, dass der optimale Zeitpunkt der posttherapeutischen FDG-PET/CT für die prognostische Stratifizierung der Patientinnen nach Radio(Chemo)therapie noch unklar ist. Um falsch positive Befunde zu vermeiden, wird aktuell der Zeitpunkt 6 Monate nach Ende der Bestrahlung favorisiert (84).

Limitierend ist auch die Tatsache, dass es bislang keine etablierten Kriterien für die Beurteilung der PET-Response eines Tumors im Zuge der antitumoralen Therapie gibt. So ist es beispielsweise nicht klar, ob bei der Auswertung eine binäre oder eine kontinuierliche Skala benutzt werden sollte. Unklar ist auch, welcher Parameter bzw. welche Region bei der Auswertung in Betracht gezogen werden soll – der Glykolyse-Wert, das Volumen des gesamten Tumors oder das Volumen des Bereichs mit höherer Aktivität (91).

Eingeschränkt wird die Bedeutung der Studie schließlich auch durch die Tatsache, dass die PET/CT beim Zervixkarzinom in vielen Ländern keine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung ist und die Ergebnisse damit für viele betroffene Frauen nicht relevant sind.

#### **IV.6.2. Fehlerquellen der FDG-PET**

Die Aufnahme von FDG in das Gewebe ist von mehreren Faktoren abhängig, wie etwa der Körpermasse, dem Glukosewert im Blut, der Dosis, die das Gewebe erreicht, der Aufnahmedauer, der „region of interest“ und der Pixelgröße. Diese Faktoren können die Berechnung des SUV-Werts verfälschen. Zudem kann die Spezifität der FDG-PET durch eine Vielzahl von individuellen Charakteristika wie Läsionen der Mukosa, entzündliche Prozesse, inflammatorische Lymphknoten, vorangegangene Biopsien, Interventionen, Frakturheilung und postradiogene Veränderungen gemindert werden. Auch eine physiologische fokale FDG-Aufnahme kann bei Unkenntnis oder ungewöhnlicher Konfiguration als Malignom missdeutet werden und zu falsch-positiven Befunden führen. Betroffen sind hiervon vor allem die Schilddrüse und Muskeln, die während der Verteilung der FDG im Körper beansprucht werden. Umgekehrt kann es durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel – zum Beispiel bei Diabetikern – zu einer verminderten FDG-Aufnahme in die Zellen und damit zu falsch-negativen Befunden kommen (57).

#### **IV.7. Ausblick**

Um die Therapieeffektivität beim Zervixkarzinom zu erhöhen, konzentriert sich die aktuelle Forschung neben der Identifizierung von prognostischen Markern und Parametern auch auf systemische Therapien, die in unterschiedlichen Settings – als konkomitante Radiochemotherapie in Kombination mit Cisplatin, adjuvant oder neoadjuvant – verabreicht werden (41). Darüber hinaus werden Faktoren eruiert, die – ähnlich wie Cisplatin – die Radiosensitivität des Zervixkarzinoms erhöhen. Von Interesse sind dabei insbesondere apoptotisch wirkende Proteine, die Cyclooxygenasen (COX), die Tumorangiogenese, Tumorphoxie und die Hyperthermie bzw. Kryotherapie als Radiosensitizer (92).

#### **IV.8. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurde der Vorhersagewert der prä- und posttherapeutisch angewandten <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT untersucht. Hintergrund der Studie ist die zunehmende Bedeutung der FDG-PET/CT in der Evaluierung des Zervixkarzinoms. Das Verfahren wird nicht nur zur initialen Evaluierung des Primärtumors, sondern immer mehr auch zum Therapiemonitoring und zur Einschätzung der Prognose eingesetzt. In früheren Untersuchungen wurde gezeigt, dass metabolische Parameter der FDG-PET wie das SUVmax prognostische Aussagen ermöglichen. In dieser Studie wurde geprüft, ob es signifikante Korrelationen zwischen der prozentualen Veränderung des SUVmax prä- vs. posttherapeutisch (SUVV) und dem Outcome gibt.

In den einleitenden Kapiteln wurden die onkologischen Grundlagen sowie Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms erläutert und die Grundprinzipien der <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT dargelegt. Anschließend wurden die Auswahl der Patienten und die Methoden der Arbeit erklärt. Im Weiteren wurden die Ergebnisse der Studie präsentiert und vor dem Hintergrund der einschlägigen Literatur diskutiert.

Den Ergebnissen zufolge können SUV-Veränderungen 0-<26% (SUVV-Kategorie 1) und 51-<76% (SUVV-Kategorie 3) zwischen der prä- und der

posttherapeutischen PET/CT entscheidende Hinweise auf die zu erwartende Prognose geben. SUVV-Kategorie 1 ist signifikant mit Metastasenbildung assoziiert, während SUVV-Kategorie 3 häufiger mit einer erfolgreichen Therapie und Heilung einhergeht. Dieses Ergebnis könnte sich auf die Therapieplanung auswirken, indem bei Patientinnen mit einer geringen PET-Response (SUVV 0- <26%) eine Therapieintensivierung zur Verhinderung von Metastasen appliziert wird. Eine Überprüfung der Ergebnisse an größeren Kollektiven – gegebenenfalls auch einschließlich einer Subgruppenanalyse – wäre lohnend.

Auch wenn sich verschiedene Fehlerquellen schmälern auf die Spezifität und Sensitivität der FDG-PET auswirken, zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass das Verfahren trotz seiner Limitationen geeignet ist, um das Therapieansprechen zu erfassen. Neuere radioaktive Tracer könnten eine noch spezifischere Evaluierung der therapiebedingten Veränderungen im Tumorgewebe ermöglichen und künftig zu optimierten Vorhersagen führen.



## V. Literatur

1. Plummer M, Franceschi S. Strategies for HPV prevention. *Virus Res* 2002;89:285-293
2. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:114
3. RKI. Krebs in Deutschland 2009/10. 2013; verfügbar unter: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2013/krebs\\_in\\_deutschland\\_2013.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf?_blob=publicationFile); letzter Zugriff am 19.02.2018
4. RKI. Epidemiologisches Bulletin 2017;34:345, verfügbar unter [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/34\\_17.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/34_17.pdf?_blob=publicationFile); letzter Zugriff am 21.03.2018
5. Deutsche Krebsgesellschaft: Zervixkarzinom. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/gebaermutterhalskrebs.html> (Stand 31.01.2017), letzter Zugriff am 26.03.2018
6. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). 2014; verfügbar unter: <http://www.gekid.de/>; letzter Zugriff am 10.03.2018
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, **Langversion**, 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL, verfügbar unter <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, letzter Zugriff am 19.03.2018
8. Beckmann MW, et al. Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom. *Deutsches Ärzteblatt* 2005;102(14):A979

9. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374–1403
10. Ulrich U. Zervixkarzinom – Histologie und pathologische Anatomie, in: *Gynäkologische Onkologie – Ein Kompendium für die Klinik*, Ulrich U (Hrsg.) 2013, De Gruyter, Berlin/Boston. S. 57
11. Schiffmann M, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Nat. Cancer Inst* 2011;103(5):368-83
12. Kahn JA. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2009;361(3):271-8
13. Appleby P, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370(9599):1609-21
14. Franceschi S. The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer. *Recent Results Cancer Res* 2005;166:277-97
15. Bray F, et al. Incidence trends adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(9):2191-92
16. Liu S, Semenciw R, Mao Y. Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women. *CMAJ* 2001;164(8):1151-2
17. Sasieni P, Adams J. Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. *Lancet* 2001;357(9267):1490-3
18. Smith HO, et al. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States - a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol* 2000;78(2):97-105

19. Plummer M, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control* 2003;14(9):805-14
20. Walboomers JM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-19
21. Klug SJ, et al. Prevalence of human papillomavirus types in women screened by cytology in Germany. *J Med Virol* 2007;79(5):616-25
22. a.Deutsches Krebsforschungszentrum. HPV-Impfung. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/risiken/hpv-impfung.php> (Stand 28.08.2017), letzter Zugriff am 21.03.2018
23. Arbyn M, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second-edition – summary document. *Ann Oncol* 2010;21(3):448-58
24. b.Deutsches Krebsforschungszentrum. Gebärmutterhalskrebs. Verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/frueherkennung/zervix-frueherkennung.php> (Stand 10.02.2017), letzter Zugriff am 21.03.2018
25. Prof. Dr. med. Achim Schneider, M.P.H. Primäre, sekundäre und tertiäre Prävention des Zervixkarzinoms. 2. Ausgabe Kapitel 2.0 Sekundäreprävention Seite 23.
26. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS (ds.): WHO Classification of Tumors of the Female Genital Tract. Ed. Young RH 2014, IARC Press:Lyon, 169-206
27. Wittekind C, Meyer H. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 2010, Weinheim:Viley-VCH Verlag
28. Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO). Die neue FIGO-Klassifikation. Verfügbar unter: [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/pdf/2013/AGO\\_State\\_of\\_the\\_Art/Samstag/02\\_S\\_OA\\_2013\\_FIGO-Klass\\_IMH\\_19JUN2013.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/pdf/2013/AGO_State_of_the_Art/Samstag/02_S_OA_2013_FIGO-Klass_IMH_19JUN2013.pdf), letzter Zugriff am 21.03.2018

29. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, **Kurzversion** 1.0, 2014, AWMF Registernummer: 032/033OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, letzter Zugriff am 21.03.2018)
30. Ihrler S, Weiler C. Tumorentitäten und pathohistologische Grundlagen, in: Mast G (Hrsg.) Manual Kopf-Hals-Malignome, 2009, W. Zuckschwerdt Verlag München, p. 1-8
31. c.Deutsches Krebsforschungszentrum. Gebärmutterhalskrebs. Verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/gebaermutterhalskrebs/untersuchung.php> (Stand 8.11.2016), letzter Zugriff am 22.03.2018
32. Lee S.I et al. Evaluation of gynecologic Cancer with MR Imaging, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, and PET/MR imaging. The Journal of nuclear medicine, Vol 56, No. 3. March 2015
33. Haynes-Outlaw E.D. et al. The Role of FDG-PET/CT in cervical Cancer:Diagnosis, Staging, Radiation Treatment planning and Follow-up. PET Clin 5 (2010) 435-446
34. Avril N. et al. PET in gynecological cancer. In: Ell PJ, Gambhir S. Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. Third edition. (Kapitel 22) Elsevier 2004
35. Avril N et al. Gynecological cancers. [Methods Mol Biol.](#) 2011;727:171-89
36. Rose PG. Chemoradiotherapy for cervical cancer. Eur J Cancer 2002;38:270-839. Universitätsklinikum Leipzig. Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie. Verfügbar unter: [http://radioonkologie.uniklinikum-leipzig.de/radioonko.site.postext.therapiekonzepte.a\\_id,1043.html#Strahlentherapie](http://radioonkologie.uniklinikum-leipzig.de/radioonko.site.postext.therapiekonzepte.a_id,1043.html#Strahlentherapie) (Stand 15.04.2015), letzter Zugriff am 03.06.2018
37. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboratorium (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for

cervical cancer: individual patient data meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2010;(1):CD008285

38. Universitätsklinikum Leipzig. Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie. Verfügbar unter: [http://radioonkologie.uniklinikum-leipzig.de/radioonko.site.postext.therapiekonzepte,a\\_id,1043.html#Strahlentherapie](http://radioonkologie.uniklinikum-leipzig.de/radioonko.site.postext.therapiekonzepte,a_id,1043.html#Strahlentherapie) (Stand 15.04.2015), letzter Zugriff am 03.06.2018

39. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2011;100:116-23

40. Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT, et al. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1289–1300

41. Wannemacher M et al. *Strahlentherapie*, Springer Berlin Heidelberg 2013. Kapitel 29.2 Zervixkarzinom. 768-777

42. Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(4):341–346

43. Haoran L, Xiahua W, Cheng X et al. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cancer. *J Gynecol Oncol* 2016;27(4):e43

44. Fuller AF, et al. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989;33(1):34-9

45. Khiewwan B, Torigian DA, Emamzadehfard S, et al. Update of the role of PET/CT and PET/MRI in the management of patients with cervical cancer. *Hell J Nucl Med* 2016;19(3):254-368

46. Varia M et al. Cervical Carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin

chemotherapy: a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1015-1023

47. Beadle BM, Jhingran A, Yom SS, et al.: Patterns of regional recurrence after definitive radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, 76:1396–1403

48. Singh AK, Grigsby PW, Rader JS, et al. Cervix carcinoma, concurrent chemoradiotherapy, and salvage of isolated paraaortic lymph node recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(2):450-455

49. Yoon A, Choi CH, Kim HJ, et al. Contributing factors for bone metastasis in uterine cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1311-7

50. Cormio G et al. Brain metastases from cervical carcinoma. *Tumori* 1996;82:394-6

51. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patient with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2008; 70:510-4

52. Piura E, Piura B. Brain metastasis from cervical carcinoma: overview of pertinent literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012;33: 567-73.

53. Chura JC et al. Brain metastasis from cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:141-6

54. Gubbi A et al. Prognostic Significance of the standardized uptake value of pretherapeutic <sup>18</sup>F-labeled 2-Fluoro-2-Deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with locally advanced cervical cancer. Gubbi A et al. *Intern J Gynecol Cancer* 2017;27(3):530-36

55. Herrera FG, Prior JO. The role of PET/CT in cervical cancer. *Frontiers in oncol* 2013;3:Article 34

56. Ryu SJ, Kim MH, Choi SC et al. Detection of early recurrence with <sup>18</sup>F-FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 2003;44:347-52

57. Ziesmann HA, O'Malley JP; Thrall JH. Nuclear Medicine: The Requisites, Third Edition. Chapter 10: Oncology: Positron emission tomography. Elsevier – Health Sciences Division 2005
58. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. Physics in Nuclear Medicine. Chapter 3: Modes of Radioactive Decay, Gamma Positron and Decay. Saunders/Elsevier Science, Third Edition 2003
59. Wienhard, K., R. Wagner, and W.-D. Heiss, *Physikalische Grundlagen, in PET Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie* 1989, Springer-Verlag: Berlin. p. 1-24.
60. Martínez, M.-J., S.I. Ziegler, and T. Beyer, *PET and PET/CT: Basic Principles and Instrumentation*, in *PET in Oncology*, S. Dresel, Editor 2008, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg. p. 1-23.
61. Schicha, H. and O. Schober, *Nuklearmedizin - Basiswissen und klinischen Anwendung*. 2000: p. 298.
62. Ziegler, S. Grundlagen, Physik, Qualitätskontrolle. PET in der klinischen Onkologie, 1999: 7-17.
63. D'Asseler Y, et al., PET imaging using gamma cameras. *Comput Med Imaging Graph*, 2001;25(2):87-96
64. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. Physics in Nuclear Medicine. Chapter 18: Positron emission tomography. Saunders/Elsevier Science, Third Edition 2003
65. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. Physics in Nuclear Medicine. Chapter 14A: The gamma camera. Saunders/Elsevier Science, Third Edition 2003
66. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. Physics in Nuclear Medicine. Chapter 16: Tomographic reconstruction in nuclear medicine. Saunders/Elsevier Science, Third Edition 2003
67. Mettler F, Guibertau M. Essentials of nuclear medicine imaging. Chapter 13: Positron emission tomography imaging. Fifth Edition. Saunders/Elsevier 2006

68. Herzog H. Bildrekonstruktion, Quantifizierung, SUV. PET in der klinischen Onkologie, 1999: p. 19-33
69. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. Physics in Nuclear Medicine. Chapter 19: Digital image processing in nuclear medicine. Saunders/Elsevier Science, Third Edition 2003
70. Patton JA, Turkington TG. Coincidence imaging with dual-head scintillation camera. J Nucl Med 1999;40(3):432-41
71. Ell P, Gambhir S. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. 3rd Edition. Chapter 29: Dosimetric and radiobiologic consideration: patient-specific dosimetry. Churchill Livingstone 2004
72. Newiger H et al. Physikalische Grundlagen. PET in der Onkologie: Grundlagen und klinische Anwendung.1998, p.3-21
73. Ziesmann HA, O'Malley JP, Thrall JH. Nuclear Medicine: The Requisites, Third Edition. Chapter 1: Radiopharmaceuticals. Elsevier – Health Sciences Division 2005
74. Wahl RL, Wagner HN. Principles and practice of PET and PET/CT. 2<sup>nd</sup> Edition 2009. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. Chapter 2: Radiotracer Chemistry
75. Stryer L. Biochemie. 1990 Spektrum Akademischer Verlag, p:365-388
76. Krause J.B. et al, Arbeitsausschuss Positronenemissionstomographie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Leitlinien, FDG-PET/CT in der Onkologie, Nuklearmedizin 2007; 46: 291–301
77. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0, Eur J Nucl Med Mol Imaging (2015) 42:328–354
78. Hamacher K, Coenen HH, Stocklin G. Efficient stereospecific synthesis of NCA 2-[18F]-fluoro-2-deoxyD-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. J Nucl Med 1986;27:235-38.



79. Ruhlmann J, Oehr P. Radiopharmazie, Toxizität und Strahlendosis, in: Ruhlmann J, Oehr P, Biersack HJ (Hrsg.) PET in der Onkologie: Grundlagen und klinische Anwendung. 1998, Springer Berlin Heidelberg, p. 23-29
80. Kretschko J. Strahlenschutz bei der PET. PET in der klinischen Onkologie, 1999. P:47-57
81. Wieler HJ. Einführung zum Thema „PET in der klinischen Onkologie“, in: Wieler HJ (Hrsg.) PET in der klinischen Onkologie, 1999 Steinkopff Darmstadt, p.1-6
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2007, verfügbar unter <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-514/2007-12-13-Abschluss-PET-NSCLC.pdf>, letzter Zugriff am 16.04.2018
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2008, verfügbar unter [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-649/2008-03-13-khk-PET-SCLC\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-649/2008-03-13-khk-PET-SCLC_BAnz.pdf), letzter Zugriff am 16.04.2018
84. Siva S, Herschtal A, Thomas JM, et al. Impact of post-therapy positron emission tomography on prognostic stratification and surveillance after chemoradiotherapy for cervical cancer. Cancer 2011;DOI: 10.1002/cncr.25991
85. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with nonsmall-cell lung cancer. J Clin Oncol 2003;21:1285-92
86. Ware RE, Matthews JP, Hicks RJ, et al. Usefulness of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with residual structural abnormality after definitive treatment for squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 2004;26:1008-17
87. Duong CP, Hicks RJ, Weih L, et al. FDG-PET status following chemotherapy provides high management impact and powerful prognostic stratification in esophageal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;337:770-78

88. Ueno Y, Lisbona R, Tsutomu T, et al. Comparison of FDG PET metabolic tumour volume versus ADC histogram: prognostic value of tumour treatment response and survival in patients with locally advanced uterine cervical cancer. *Br J Radiol* 2017;90:20170035
89. Kunos C et al. <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography standard uptake value ratio as an indicator of cervical cancer chemoradiation therapeutic response. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(6):1117-23
90. Oh D et al. Prognostic significance of tumor response as assessed by sequential <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography during concurrent chemoradiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(3):549-54
91. Yoon JW, Sunghoon K, Sang Wun K, et al. PET/CT response criteria (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) predict survival better than response evaluation criteria in solid tumors in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiation. *Clinical Nuclear Medicine*, Vol 41, Number 9, September 2016
92. Chenglu Q, Chen X, Bai Q, et al. Factors associated with radiosensitivity of cervical cancer. *Abticancer Research* 2014;34:4649-56

## VI. Abbildungsverzeichnis

1. Abb. I.3.-1. Gestreute Konzidenzen in der Positronen-Emissions-Tomographie .....	29
2. Abb. I.3.-2 und I.3.-3. Zufällige Koinzidenzen in der Positronen-Emissions-Tomographie .....	30
3. Abb. I.3.-4. Physiologische Verteilung des Glucosemetabolismus.....	34
4. Abb. II.1.-1. Gesteigerter Glucosemetabolismus in mehreren Lymphknoten exemplarisch paraaortal, zervikal links, vereinbar mit einer Fernmetastasierung des Zervixkarzinoms. ....	44
5. Abb. II.3.-1a. Vor der Therapie-Gesteigerter Glucosemetabolismus im Bereich der Zervix, vereinbar mit einem Zervixkarzinom. ....	52
6. Abb. II.3.-1b. Nach der Therapie-kein Nachweis eines gesteigerten Glukosemetabolismus im Bereich der Zervix, somit unauffälliger Befund. ....	52
7. Abb. II.3.-2a. Vor der Therapie-Gesteigerter Glucosemetabolismus im Bereich der Zervix, vereinbar mit einem Zervixkarzinom. ....	53
8. Abb. II.3.-2b. Nach der Therapie- gesteigerter Glukosemetabolismus im Bereich der Zervix, vereinbar mit einem Restbefund.....	53
9. Abb. II.3.-3. Nachweis eines gesteigerten Glukosemetabolismus im proximalen Drittel des Femurs rechts, vereinbar mit einer Metastase des Zervixkarzinoms. ....	54
10. Abb. II.3.-4. Nachweis eines gesteigerten Glukosemetabolismus in einem paraaortalen Lymphknoten links, vereinbar mit einer Metastase des Zervixkarzinoms. ....	54

## VII. Tabellenverzeichnis

1. Tabelle I.2.-1 Die wichtigsten histologischen Typen und Subtypen des Zervixkarzinoms .....	7
2. Tabelle I.2.-2 Pap-Befunde und ihre Bedeutung .....	9
3. Tabelle I.2.-3 TNM-Klassifikation und FIGO-Stadien in der Übersicht .....	11
4. Tabelle I.2.-4 UICC-Stadien und entsprechende TNM-Kategorien .....	13
5. Tabelle I.2.-5 Primäre Therapiemaßnahmen und weitere Versorgungsstrategien in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium .....	17
6. Tabelle I.3.-1 Gebräuchliche Positronenstrahler in der PET .....	32
7. Tabelle I.3.-2 Geschätzte Strahlendosis bei intravenöser Applikation von <sup>18</sup> F-FDG in einem 70 kg schweren Patienten .....	38
8. Tabelle II.1-1 Radiotherapiebericht bei cT2b cN0 cM0 G2 .....	46
9. Tabelle II.1.-2 Radiotherapiebericht bei cT3bc cN1 .....	47
10. Tabelle II.1.-3 Radiotherapiebericht Tomotherapie / IGRT+ BRACHYTHERAPIE bei cT3a cN0cMx mit vaginalem Befall DD primäres Vaginalkarzinom.....	48
11. Tabelle II.1.-4 Radiotherapiebericht bei einer Patientin mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri -helicale intensitätsmodulierte Präzisionsradiotherapie Tomotherapie.....	49
12. Tabelle III.2.-1 SUVV-Kategorien aufgeschlüsselt nach Outcomes .....	57
13. Tabelle III.2.-2 Outcomes aufgeschlüsselt nach SUVV-Kategorien .....	57
14. Tabelle III.2.-3 Prognose nach SUVV-Kategorien.....	57
15. Tabelle III.3.-1 Vergleich der SUVV hinsichtlich der Prognoseverteilung (p-Wert).....	62

16. Tabelle III.3-2 Vergleich der Prognosekategorien hinsichtlich der SUVV (p-Wert).....	63
--	----

## VIII. Diagrammverzeichnis

1. Diagramm II.1.-1 Altersverteilung der in der Studie untersuchten Patientinnen .....	42
2. Diagramm II.1-2 Prozentuale Häufigkeit von Plattenepithel- und Adenokarzinomen im Untersuchungskollektiv .....	43
3. Diagramm II.1.-3 Häufigkeit der verschiedenen TNM-Stadien in der Studie	44
4. Diagramm II.1.-4 Prozentuale Häufigkeit der verschiedenen Tumor-Malignitätsgrade bei Patientinnen mit Plattenepithelkarzinomen.....	45
5. Diagramm III.1.-1 Häufigkeit und Verteilung der im Studienverlauf aufgetretenen Metastasen .....	56
6. Diagramm III.2.-1 Krankheitsverläufe in der SUVV-Kategorie 1 (SUVV 0- <26%) .....	58
7. Diagramm III.2.-2 Krankheitsverläufe in der SUVV-Kategorie 2 (SUVV 26%- <51%) .....	58
8. Diagramm III.2.-3 Krankheitsverläufe in der SUVV-Kategorie 3 (SUVV 51%- <76%) .....	59
9. Diagramm III.2.-4 Krankheitsverläufe in der SUVV-Kategorie 4 (SUVV 76%- 100%) .....	59
10. Diagramm III.2.-5 Geheilte Patientinnen nach SUVV-Kategorien .....	60
11. Diagramm III.2.-6 Patientinnen mit einem Restbefund nach SUVV-Kategorien .....	60
12. Diagramm III.2.-7 Patientinnen mit einem Rezidiv nach SUVV-Kategorien	61
13. Diagramm III.2.-8 Patientinnen mit Metastasen nach SUVV-Kategorien ....	61
14. Diagramm III.2.-9 Verstorbene Patientinnen nach SUVV-Kategorien.....	62

## Abkürzungen

2-D = zweidimensional

3-D = dreidimensional

5-FU = 5-Fluoruracil

μSv = Mikrosievert

AC = attenuation corrected

Ai = Applikationsaktivität

BGO = bismuth germanium oxide

CA = „cancer antigen“

CEA = „carcinoembryogenic antigen“

CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasie

CIS = Carcinoma-in-situ

Cps = counts per second

Cs = Cäsium  
CT = Computertomografie  
CUP = carcinoma of unknown primary origin  
dl = Deziliter  
EBRT = external beam radiotherapy  
FBP = filtered backprojection  
fD = Dosisfaktor  
FDG = fluoro-2-desoxy-D-glukose  
FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics  
FOV = field of view  
FWHM = full width at half maximum  
g = Gramm  
Ga = Gadolinium  
GBq = Gigabecquerel  
G-CSF = Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor  
Ge = Germanium  
GEKID = Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.  
GLUT = Glukosetransporter  
GSO = gadolinium oxyorthosilicate  
Heff = effektive Äquivalentdosis  
HPV = humane Papillomviren  
IGBT = image-guided brachytherapy  
IMRT = Intensitäts-modulierte Strahlentherapie  
IR = iterative Rekonstruktion  
i.v. = intravenös  
kBq = Kilobecquerel  
KeV = Kiloelektronenvolt  
kV = Kilovolt  
LOR = line of response  
LSO = lutetium oxyorthosilicate  
mA = Milliampère  
MBq = Megabecquerel  
mCi = Millicurie  
MeV = Megaelektronenvolt  
mGy = Milligray

MIRD = Medical Internal Radiation Dose  
ml = Milliliter  
mmol = Millimol  
MRT = Magnetresonanztomographie  
mrem = Millirem  
mSv = Millisievert  
MTV = metabolic tumour volume  
OS = Gesamtüberleben  
PET = Positronen-Emissions-Tomografie  
PFS = progressionsfreies Überleben  
PMT = Photomultiplier  
R(CH)T = Radio(chemo)therapie  
ROI = regions of interest  
SCC = „squamous cell carcinoma“  
SF = Schwächungsfaktoren  
SUV = standard uptake value  
SSUV = Veränderung des SUV-Wertes  
TLG = total lesion glycolysis  
UICC = Union internationale contre le cancer  
VMAT = Volumen-modulierte Rotationsbestrahlung  
WHO = World Health Organisation



# Eidesstattliche Versicherung

Zotou, Polyxeni

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Vorhersagewert der prä- und posttherapeutisch angewandten 18F-FDG-PET/CT bei Patientinnen mit Zervixkarzinom**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Berlin, 16.08.2018

---

Ort, Datum

Polyxeni Zotou

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand