

**AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

DIREKTOR: PROF. DR. MED. JENS RICKE

**MRT-PERFUSIONSMESSUNG ZUR RESPONSEPRÄDIKTION
DES MAMMAKARZINOMS UNTER NEOADJUVANTER
CHEMOTHERAPIE**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

VORGELEGT VON

ADRIAN HUBER

AUS

MÜNCHEN

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Mitberichterstatter: PD Dr. Dr. med. Ulrich Andergassen
PD Dr. med. Dorothea Hermle

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Karin Hellerhoff
Prof. Dr. rer. nat. Michael Ingrisch

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

Tag der mündlichen Prüfung: 28.11.2019

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1 Einleitung	3
2 Grundlagen	6
2.1 Das Mammakarzinom	6
2.1.1 Klassifikation	6
2.1.2 Therapie.....	9
2.2 Die Magnetresonanztomographie (MRT)	14
2.2.1 Funktionsweise der MRT	14
2.2.2 MRT der Mamma.....	25
2.3 Evaluation der neoadjuvanten Chemotherapie mittels MRT	28
2.3.1 Dynamische kontrastverstärkte MRT zur Quantifizierung der Gewebepfusion.....	30
2.3.2 RECIST	33
2.3.3 Volumetrie.....	34
3 Zielsetzung	35
4 Material und Methoden	36
4.1 Studie und Patientenkollektiv.....	36
4.2 MR-Bildgebung.....	37
4.3 DCE-MRI – Bestimmung der Gewebeparameter	38
4.3.1 Definition der Tumorregionen und AIF	38
4.3.2 Analyse der Kontrastmittelkinetik zur Quantifizierung der Gewebepfusion.....	39
4.4 RECIST	43
4.5 Volumetrie.....	44
5 Ergebnisse	45
5.1 Patientenkollektiv	45
5.2 Untersuchungsparameter	46
5.2.1 Quantitative Gewebeparameter	46
5.2.2 RECIST	51
5.2.3 Volumetrie.....	52
6 Diskussion	54
6.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	54
6.2 Methodik	55
6.2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	55
6.2.2 MR-Bildgebung.....	56
6.2.4 Perfusionsquantifizierung.....	60

6.3	Ergebnisse	62
6.4	Limitationen	66
7	Zusammenfassung und Ausblick	68
	Literaturverzeichnis	70
	Abbildungsverzeichnis	81
	Tabellenverzeichnis	82
	Abkürzungsverzeichnis	83
	Danksagung	84
	Eidesstattliche Versicherung	85

1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist die weltweit häufigste Tumorerkrankung der Frau mit geschätzt 1,67 Millionen Neuerkrankungen im Jahr 2012 [21]. Mit ca. 70.000 Neuerkrankungen im Jahr ist Brustkrebs auch in Deutschland die häufigste weibliche Tumorerkrankung und verursacht mit über 17.000 Sterbefällen jährlich die höchste Mortalitätsrate unter den Krebserkrankungen (17,4%) [80]. Trotz leicht rückläufiger Mortalitätsraten durch die zunehmend auf die Tumorbiologie und Tumorstadium zugeschnittenen systemischen Therapieansätze, ist das Mammakarzinom weiterhin eine Herausforderung für die onkologische Therapie und die Prädiktion des Therapieansprechens. Die Heterogenität der Erkrankung bezüglich ihrer tumorbiologischen Ausprägung und die Wahl der an diese Tumoreigenschaften optimal angepassten lokalen und systemischen Therapie aus einer Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten sowie der steigende Wunsch der Patientinnen nach einer brusterhaltenden Behandlung bzw. einem bestmöglichen Operationsergebnis sind zentrale Herausforderungen der modernen Brustkrebstherapie.

Die neoadjuvante Chemotherapie (NAC) vor Operation hat dabei auch für Patientinnen mit primär operablen Befunden in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Grund hierfür ist vor allem, dass das Therapieansprechen in Form einer pathologischen Komplettremission (pathologic complete response, pCR) als Surrogatparameter für die Langzeitprognose hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (disease-free survival, DFS) und des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) verwendet werden kann und so zur Therapieprädiktion ohne lange Nachbeobachtungszeit beiträgt [26]. Zusätzliche Vorteile sind unter anderem die präoperative Größenreduktion des Tumors sowie die systemische Behandlung von möglicherweise vorhandenen Mikrometastasen [47, 55, 60, 107]. Folglich ist die neoadjuvante Chemotherapie laut aktuellen AGO- und S3-Leitlinien neben der Behandlung von inflammatorischen und inoperablen Mammakarzinomen auch für die Behandlung lokal fortgeschrittener, operabler Mammakarzinome mit dem Ziel der Brusterhaltung indiziert [2, 51].

Mit der vermehrten Anwendung der NAC steigen auch die Ansprüche an eine verlässliche Beurteilung des Therapieansprechens. Das Ziel neuer bildgebender Methoden ist das Erreichen der pCR bereits früh im Therapieverlauf abzuschätzen, um Patientinnen mit einem guten Therapieansprechen (Responder) von Patientinnen mit einem schlechten Therapieansprechen (Non-Responder) zu differenzieren. Für so identifizierte Non-Responder könnte die Therapie individuell eskaliert werden bzw. bei gutem

Therapieansprechen könnten durch De-Eskalationsstrategien toxische Nebenwirkungen vermieden werden.

Für die Beurteilung des Therapieansprechens werden aktuell die klinische Untersuchung mittels Palpation, die Mammographie, die Mammasonographie sowie die Clipmarkierung der Tumorregion empfohlen. Die kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie (MRT) hingegen sollte gemäß Leitlinien nur in Ausnahmefällen als ergänzende Bildgebung eingesetzt werden [2, 51]. Für die Evaluation des Therapieansprechens und eine Beurteilung der Resttumorausdehnung unter NAC ist die kontrastmittelgestützte MRT allerdings eine zuverlässige klinisch etablierte Untersuchungsmethode, die bildgebende Verfahren wie Sonographie und Mammographie oder die klinische Beurteilung mittels Palpation um weitere wichtige Informationen ergänzen kann [56, 79, 82, 110]. Grund hierfür ist, dass Mammakarzinome aufgrund einer gesteigerten Tumordurchblutung mehr und schneller Kontrastmittel aufnehmen als das umliegende gesunde Gewebe. Diese vermehrte Neoangiogenese kann mit Hilfe der kontrastmittelgestützten MRT präzise abgebildet werden [48].

Die „European Society of Breast Cancer Specialists“ (EUSOMA) empfiehlt für das MRT-Therapiemonitoring des Mammakarzinoms drei MRT-Untersuchungen im Behandlungsverlauf und eine Auswertung der akquirierten Bilder nach den „Response Evaluation Criteria In Solid Tumors“ (RECIST) durch die Messungen des längsten eindimensionalen Tumordurchmessers, sowie eine dynamische Analyse der Kontrastmittelkinetik mit Erfassung des prozentualen Kontrastmittel-Enhancements [56, 82].

RECIST evaluiert ausschließlich die Größenentwicklung des Tumors [4, 18] und die dynamische Kontrastmittelanalyse beschreibt lediglich qualitativ die Hämodynamik eines Tumors, sodass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist [94]. Beide Standardauswertungen einer üblichen diagnostischen Mamma-MRT eignen sich somit nicht für die frühe Responseprädiktion des Surrogatparameters pCR, da die hierfür entscheidende Messgröße, die Reduktion der Tumorperfusion, nicht ausreichend erfasst wird.

Insbesondere Angiogenesehemmer, wie zum Beispiel der monoklonale Antikörper Bevacizumab inhibieren wichtige Wachstumsfaktoren der Tumorangiogenese und reduzieren so die Perfusion eines Tumors. Die eingeschränkte Hämodynamik wiederum führt zu einer gesteigerten Tumorapoptose und verursacht letztlich die morphologischen Änderungen des Tumors [104]. Es ist also davon auszugehen, dass im Laufe der NAC Änderungen der Hämodynamik den Änderungen der Morphologie eines Tumors zeitlich

vorausgehen und sich hämodynamische Gewebeparameter gut eignen, um eine pCR bereits früh im Therapieverlauf voraussagen. In aktuellen Studien werden verschiedene Untersuchungsansätze im Bereich der funktionellen Bildgebung zur frühen Responseprädiktion verfolgt: MR-Spektroskopie, diffusionsgewichtete MRT, PET-CT und verschiedene Techniken der MRT-basierten Perfusionsbildgebung sind für diese Fragestellung untersucht worden.

Die MRT-Perfusionsbildgebung erlaubt die Berechnung von hämodynamischen Gewebeparametern, die eine quantitative Charakterisierung der Hämodynamik des Tumors ermöglichen. Erste Studien beschreiben vielversprechende Ergebnisse für die frühe Prädiktion einer pCR durch quantitative Gewebeparameter, unterscheiden sich allerdings noch erheblich bezüglich der methodischen Ansätze, der analysierten Gewebeparameter, der verwendeten Technik und ihrer Ergebnisse [3, 9, 23, 52, 53, 68, 72, 108, 109, 112].

2 Grundlagen

2.1 Das Mammakarzinom

2.1.1 Klassifikation

Die histopathologische Begutachtung des biopsierten Tumorgewebes oder eines OP-Präparats ist die Grundlage der Klassifikation und damit auch der Behandlung eines Mammakarzinoms. Es sollte für jedes Mammakarzinom ein vollständiger pathomorphologischer Befund erstellt werden, der das Tumorstadium nach UICC und die Tumorbiologie anhand morphologischer, molekularpathologischer und immunhistochemischer Parameter beschreibt. Diese vollständige Befunderhebung ist essentiell für die individuellen Therapieentscheidungen [99].

Die aktuellen Leitlinien beinhalten unter anderem folgende wichtige Punkte für die Klassifikation des Mammakarzinoms [2, 51]:

- Histologischer Typ
- Grading
- Tumorgröße
- ggf. Angabe weiterer, zusätzlicher Tumorherde, falls vorhanden (Multifokalität/Multizentrität)
- R-Klassifikation und Sicherheitsabstände
- Peritumorale Gefäße
- pTNM-Klassifikation nach UICC
- spezielle Zusatzuntersuchungen:
 - Hormonrezeptorstatus
 - Her2-Status
 - ggf. Andere (z.B. Ki-67 für invasive Karzinome)

Histopathologischer Typ

Das Mammakarzinom entwickelt sich aus maligne entarteten Epithelzellen, die hauptsächlich dem Epithel der Brustdrüsenläppchen (=lobulären Ursprungs) oder dem Epithel der Brustdrüsengänge (=duktalen Ursprungs) entstammen [8].

Bei der Klassifikation differenziert man zudem die invasiven Karzinome von den intraepithelialen, präinvasiven Tumorstadien, den sog. in-situ-Karzinomen, dem „duktalen Carcinoma in situ“ und den lobulären Neoplasien. Diese in-situ-Karzinome werden zwar noch durch eine intakte Basalmembran vom gefäßführenden Binde- und Fettgewebe abgegrenzt, können aber als fakultative Präkanzerosen invasiver Mammakarzinome angesehen werden [91, 99]. 90% der invasiven Karzinome lassen sich durch histologische Typisierung, wie bereits oben erwähnt, dem invasiv lobulären oder invasiv duktalem Wachstumsmuster zuordnen [8]. Mit 40-75% ist das „invasive Karzinom, no specific type“ (NST) der häufigste histopathologische Tumortyp unter den Mammakarzinomen [85].

Histologisches Grading invasiver Karzinome

Das histopathologische Grading bestimmt das Maß der Differenzierung eines Karzinoms und erfolgt anhand der Klassifikation nach Elston und Ellis. Je undifferenzierter sich das Karzinom dabei zeigt, umso höher ist dessen Malignitätsgrad. Elston und Ellis wiesen 1991 eine Korrelation zwischen ihrer histologischen Graduierung und der Prognose der Patientinnen nach. Patientinnen mit besser differenzierten Karzinomen zeigten sowohl ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben als auch ein längeres Gesamtüberleben als Patientinnen mit schlecht differenzierten Tumoren. [19]

TNM-Klassifikation und Tumorstadium nach UICC

Das Tumorstadium nach UICC gilt als wichtiger prognostischer Faktor des Mammakarzinoms. Mit Hilfe der TNM-Klassifikation wird dabei Tumorgröße, Lymphknotenstatus und das Vorhandensein von Metastasen evaluiert und der Tumor anschließend einem Tumorstadium zugeteilt. Eine Übersicht über die TNM-Klassifikation und die zugehörigen Tumorstadien zeigt Tabelle 1. [106]

pT – Primärtumor (cm in größter Ausdehnung)		pN – regionäre Lymphknoten		pM - Fernmetastasen	
pTis	Carcinoma in situ	pN1mic	Mikrometastase (> 0,2 mm bis 2 mm)	pM1	Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt
pT1	bis 2cm				
pT1mic	Mikroinvasion bis 0,1 cm	pN1a	1-3 axilläre LK-Metastasen		
pT1a	> 0,1 cm bis 0,5 cm	pN1b	LK-Metastase(n) entlang der A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar ¹⁾		
pT1b	> 0,5 cm bis 1 cm				
pT1c	> 1cm bis 2cm	pN1c	pN1a und pN1b		
pT2	> 2 cm bis 5 cm	pN2a	4-9 axilläre LK-Metastasen		
pT3	> 5cm	pN2b	LK-Metastase(n) entlang der A. mammaria interna, klinisch erkennbar ohne axilläre LK-Metastasen		
pT4	jede Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut	pN3a	> 10 axilläre oder infraklavikuläre LK-Metastasen		
		pN3b	LK-Metastasen entlang der A. mammaria interna, klinisch erkennbar oder LK-Metastasen >3 axilläre und entlang der A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar		
¹⁾ Nachgewiesen durch Schildwächterlymphknotenuntersuchung					
Stadieneinteilung:					
Stadium 0	Tis	N0	M0		
Stadium I	T1	N0	M0		
Stadium IIA	T0, T1	N1	M0		
	T2	N0	M0		
Stadium IIB	T2	N1	M0		
	T3	N0	M0		
Stadium IIIA	T0, T1, T2	N2	M0		
	T3	N1, N2	M0		
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0		
Stadium IIIC	Jedes T	N3	M0		
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1		

Tab. 1: pTNM- Klassifikation und Stadieneinteilung des Mammakarzinom nach UICC 2014 [106]

Hormonrezeptorstatus, Her2-Status und intrinsische Subtypen

Sowohl die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus als auch die Bestimmung des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-Status (Her2-Status) sind heutzutage fester Bestandteil der Primärdiagnostik des invasiven Mammakarzinoms, da sie eine herausragende Bedeutung für die Entscheidung über Notwendigkeit und Art der medikamentösen Behandlung haben. Der Hormonrezeptorstatus hat eine hohe prädiktive Aussagekraft für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie. Für die Bestimmung der

Östrogen- und Progesteronrezeptoren im entnommenen Tumorgewebe werden immunhistochemische Färbeverfahren verwendet, deren Ergebnis, getrennt für beide Rezeptortypen, als ein Prozentsatz der jeweils positiv angefärbten Tumorzellkerne angegeben wird. [27] Der Her2-Status wird aufgrund seiner prädiktiven Aussagekraft hinsichtlich eines Ansprechens auf die Therapie mit dem humanisierten Her2-Antikörper Trastuzumab bestimmt. Der Her2-Rezeptor ist ein transmembraner Tyrosinkinase-Rezeptor, der normalerweise das Zellwachstum reguliert. Bei 15-25% der Mammakarzinome wird er jedoch meistens aufgrund einer Genamplifikation überexprimiert. Aufgrund ihres aggressiveren Wachstumsverhaltens sind diese Tumoren mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert. [102]

Neben der klassischen immunhistochemischen Tumoreinteilung nach Rezeptorstatus haben sich neue, klinisch-pathologische Kategorien etabliert. Ausgehend von molekularen RNA-Genexpressionsprofilen werden die Tumortypen in sogenannte intrinsische Subtypen unterteilt (basaler Typ, luminal A/B-Typ, Her2-Typ). Gemäß AGO-Leitlinie existiert aktuell zwar keine allgemein akzeptierte Übertragung der intrinsischen Subtypen in Immunphänotypen, allerdings kann die Terminologie aus praktischen Gründen zur Beschreibung der etablierten immunhistochemischen Subtypen verwendet werden. Hieraus ergeben sich die drei großen intrinsischen Subtypen luminal A/B-Typ (östrogen- und/oder progesteronrezeptorpositiv, Her2-negativ), Her2-Typ (Her2-positiv) und basaler Typ (Hormonrezeptorstatus negativ, Her2-negativ = triple-negativ). Diese Klassifikation der Mammakarzinome wird als biologisches Modell für therapeutische Strategien verwendet, die sich aus der jeweiligen Kombination der prädiktiven und prognostischen Biomarker ergeben. [2, 30, 51]

2.1.2 Therapie

Das invasive Mammakarzinom als heterogene Erkrankung erfordert ein multimodales Behandlungskonzept mit der Kombination verschiedener Therapieformen. Die individuelle Therapieplanung sollte dabei durch ein interdisziplinäres Team von Gynäkologen, internistischen Onkologen, Radiologen, Strahlentherapeuten und Pathologen vorgenommen werden. Grundlage für die Behandlung des primär invasiven Mammakarzinoms ist die operative Tumorentfernung in sano (R0-Status), die eine lokale Tumorkontrolle sichert. Die brusterhaltende Therapie (BET) ist derzeit das operative Standardverfahren, da sie hinsichtlich des Gesamtüberlebens einer radikalen Mastektomie gleichwertig ist. Der BET muss sich allerdings eine Radiotherapie anschließen, um die lokale Rezidivrate zu senken.

Ein weiterer unverzichtbarer Therapiebestandteil ist die systemische medikamentöse Therapie, die Einfluss auf Metastasierung, lokoregionäre Rezidive und somit das Gesamtüberleben hat. Sie kann als NAC vor einer Operation oder adjuvant nach einer Operation eingesetzt werden. [22]

2.1.2.1 Chemotherapie

Für eine (neo-)adjuvante Chemotherapie stehen Medikamente verschiedener Substanzklassen mit unterschiedlichen Ansatzpunkten zur Verfügung. Neben einer klassischen Zytostatikatherapie in erster Linie mit Taxanen und Anthrazyklinen, kann auch eine endokrine Therapie oder „targeted therapies“ wie z.B. Rezeptortyrosinkinasehemmer oder Angiogenesehemmer eingesetzt werden. Für die Wahl der geeigneten Behandlung wird eine therapieabhängige Einteilung der Karzinome, vor allem basierend auf den intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms empfohlen. [30]

Tumorgruppe	Indikation	Art der Chemotherapie
Luminal A/B-Typ	• Luminal A oder geringes Risiko (nur pN0-1)	• Endokrine Therapie
	• Luminal B oder hohes Risiko (bei pN2-3)	• Anthrazykline/Taxane • Endokrine Therapie
Her2-Typ	≥ T1b N0 (bevorzugt neoadjuvant)	• Anthrazykline/Taxane • Trastuzumab (+ Pertuzumab bei NAC) • +/- Endokrine Therapie
Basaler Typ	≥ T1b N0 (bevorzugt neoadjuvant)	• Anthrazykline/Taxane

Tab. 2: Allgemeine Richtlinien der systemischen Chemotherapie des primären Mammakarzinoms [30]

2.1.2.2 Neoadjuvante Chemotherapie

Der Einsatz medikamentöser Therapieformen vor einer operativen Therapie wird als neoadjuvante Chemotherapie bezeichnet. Gemäß aktuellen Leitlinien ist die NAC für die Behandlung lokal fortgeschrittener, primär inoperabler oder inflammatorischer Karzinome indiziert. Insbesondere sollte sie Anwendung finden, wenn der Wunsch nach einer brusterhaltenden Therapie besteht oder bei Tumoren mit einer Expression von Biomarkern, die mit einem guten Ansprechen auf die NAC assoziiert sind, wie bei triple-negativen oder Her2-positiven Tumoren. [2, 30, 51, 100]

Wie eine Metaanalyse über mehrere randomisierte Studien zeigte, sind NAC und adjuvante Chemotherapie, hinsichtlich des krankheitsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens gleichwertig [58]. Allerdings erlangt die NAC immer mehr an Bedeutung, da sie gegenüber der adjuvanten Chemotherapie einige wichtige Vorteile bietet: [2, 47, 51, 55, 60, 107]

- bei Ansprechen der Therapie kann durch die Größenreduktion des Tumors eine bessere Operabilität erreicht und die Anzahl der brusterhaltenden Operationen gesteigert werden.
- Mikrometastasen können früher im Therapieverlauf behandelt werden als bei einer primär operativen Therapie.
- der in der Brust verbliebene Tumor kann als Referenzläsion für eine in vivo Chemosensitivitätstestung der angewandten Therapie genutzt werden und die Therapie bei ungenügendem Interims-Ansprechen modifiziert werden.
- die Prognoseabschätzung anhand der pCR erlaubt eine Therapieindividualisierung der postneoadjuvanten Behandlung mittels Eskalations- oder Deeskalationsstrategien.
- über die pCR-Rate lässt sich die Effektivität neuer Medikamente im Rahmen klinischer Studien bereits früher im Therapieverlauf abschätzen.

Für die NAC können prinzipiell alle Medikamente verwendet werden, die auch für die adjuvante Chemotherapie zugelassen sind. Aktuell empfohlen wird eine Kombination aus einem Anthrazyklin und einem Taxan über eine Dauer von 6-8 Zyklen, also 18-24 Wochen. Bei positivem Her2/Neu-Rezeptorstatus sollten zusätzlich Trastuzumab und Pertuzumab verwendet werden. [2, 30, 51]

Bei der NAC wird stets eine pCR angestrebt, da ihr Erreichen als wichtiger prognostischer Parameter für ein längeres krankheitsfreies Überleben und ein längeres Gesamtüberleben gilt [4, 15, 16, 77, 93]. Die Metaanalyse der CTNeoBC zum Beispiel zeigte, dass Frauen mit triple-negativem Rezeptorstatus oder mit positivem Her2-Status und hormonrezeptornegativem Rezeptorstatus, die eine pCR erreichen, eine bessere Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens haben [15].

Die Evaluation des Therapieansprechens kann sowohl durch die klinische Untersuchung als auch bildgebende Verfahren abgeschätzt werden. Eine zuverlässige Einstufung des Therapieerfolgs als pCR oder non-pCR bzw. „residual disease“ erfordert jedoch die histopathologische Untersuchung eines Resektionspräparats [83].

Trotz der unbestrittenen Bedeutung der pCR für die Beurteilung des Therapieerfolgs und als Surrogatmarker für die Langzeitprognose der Patientinnen konnte sich international noch kein einheitliches Standardverfahren für die Definition der pCR bzw. für die Klassifikation des Residualtumors etablieren. Es wird jedoch empfohlen sich an den Leitlinien für die pathomorphologische Begutachtung nach neoadjuvanter Chemotherapie zu orientieren und

den Tumor nach dem ypTNM-System zu klassifizieren. [100] Es werden zwei verschiedene Definitionen für die pCR nach TNM-Klassifikation diskutiert, da die Bedeutung des residuellen „Carcinoma in situ“ für eine Langzeitprognose noch nicht ausreichend geklärt ist. Die CTNeoBC definiert die pCR sowohl als „kein invasives Karzinom in Brust und Lymphknoten“ (ypT0 ypN0) als auch „kein invasives Karzinom in Brust und Lymphknoten, aber in-situ Carcinoma der Brust“ (ypT0/is ypN0) [15]. Die „German Breast Group“ hingegen zeigt in einer Analyse, dass Patientinnen ohne „Carcinoma in situ“ eine bessere Prognose hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens haben und empfehlen deshalb nur Patientinnen mit einer Klassifikation ypT0/ypN0 als pCR einzustufen [103].

2.1.2.3 Endokrine Therapie

Seit über 30 Jahren wird die endokrine Therapie bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom eingesetzt. Sie erhöht bei einem überschaubaren Nebenwirkungsprofil die Überlebenschancen und verbessert die Heilungsrate. Zudem kann sie bei einem großen Patientenkollektiv eingesetzt werden, da 75-85% aller Mammakarzinome als hormonsensitiv gelten. Man erwartet bei einer Rezeptorexpression von mindestens 1% ein Ansprechen auf die Therapie, wobei das Ausmaß der Expression mit der endokrinen Sensibilität des Tumors korreliert. Hauptziel der Therapie ist es die intrazellulären Östrogenrezeptoren und die von ihnen ausgehenden Signalwege entweder über eine Rezeptorblockade oder über Hormonentzug zu hemmen. Art und Dauer der Therapie richten sich dabei individuell nach Menopausestatus und Risikoprofil der Patientinnen.

Der Hormonentzug kann prämenopausal durch eine reversible ovarielle Suppression mittels Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-Analoga) erreicht werden. Alternativen für eine irreversible Ovarialsuppression sind die radiotherapeutische Ovarablation oder die beidseitige Ovariectomie. Für eine Blockade der peripheren Östrogenproduktion in der Postmenopause werden Aromatasehemmer der 3. Generation eingesetzt. Die Therapie mittels Hormonrezeptorblockade ist unabhängig von Alter bzw. Menopausestatus der Patientinnen. Es werden hierfür selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) wie Tamoxifen oder das Antiöstrogen Fulvestrant verwendet. [34]

2.1.2.4 „targeted therapy“ – die gezielte Krebstherapie

Der Begriff „targeted therapy“ steht für eine Therapie, die sich gezielt gegen einzelne Strukturen der Tumorzellen richtet und verfolgt damit eine andere Behandlungsstrategie als

die klassische Chemotherapie. Aufgrund ihrer geringen Nebenwirkungen bildet sie eine gute Alternative zu den klassischen Zytostatika, die durch ihre unselektive Wirkweise und Toxizität sowohl für maligne als auch für gesunde Körperzellen zu einer Reihe schwerwiegender Nebenwirkungen führen. [7]

Aufgrund eines immer besseren Verständnisses der molekularen Tumorbilogie wurde in den letzten Jahren eine ganze Reihe vielversprechender neuer Medikamente mit Angriffspunkten an unterschiedlichen Zielstrukturen (Targets) entwickelt, die vor allem für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms eine Alternative darstellen. Erwähnt seien hier die Tyrosinkinaseinhibitoren gegen verschiedene Zielstrukturen (Her 1, 2, 3-Rezeptor, IGF-Rezeptor, C-MET oder FGF-Rezeptor), Inhibitoren intrazellulärer Signalwege (PI3K, AKT, mTOR, ERK), Angiogeneseinhibitoren oder Medikamente, die die DNA-Reparaturmechanismen beeinflussen. Die Patientenkollektive zu identifizieren, die von den einzelnen Medikamenten bzw. Medikamentenkombinationen den größten Nutzen haben, wird die Herausforderung der nächsten Jahre sein. [37]

Die Behandlung mit dem humanisierten klonalen Antikörper Trastuzumab (Herceptin) gegen den Her2-Rezeptor ist bereits eine der wichtigsten etablierten Therapien dieser Art. Der Her2-Rezeptor ist ein transmembraner Tyrosinkinase-Rezeptor, der über Signalinduktion die Zellproliferation fördert und den Zelltod inhibiert. Des Weiteren führt seine Aktivierung zu einer erhöhten Expression des vaskulären epithelialen Wachstumsfaktors (vascular endothelial growth factor, VEGF), der die Bildung neuer Blutgefäße induziert. 15-25% der Patientinnen weisen diese pathologische Überexpression des Her2-Rezeptors auf, die zu einer höheren Proliferation, einer stärkeren Angiogenese und somit zu aggressiveren Verlaufsformen und einer schlechteren Langzeitprognose der Erkrankung führt. Der Antikörper Trastuzumab blockiert die Her2-Signalinduktion, indem er extrazellulär an den Her2-Rezeptor bindet und die Aktivierung der intrazellulären Tyrosinkinase hemmt. Zudem besitzt Trastuzumab auch eine antiangiöse Wirkung. [102] Studienergebnisse konnten die hohe Effektivität einer adjuvanten Antikörpertherapie mit Trastuzumab bei Patientinnen mit Her2-überexprimierenden Tumoren verdeutlichen. In mehreren Studien wurde übereinstimmend eine Reduktion der Rezidivrate um 45-50% und ein besseres Gesamtüberleben im Vergleich zur adjuvanten Standardtherapie festgestellt [71, 86, 111].

Pertuzumab ist ebenfalls ein monoklonaler Antikörper, der für die duale Her2-Blockade in Kombination mit Trastuzumab als Standard der neoadjuvanten Chemotherapie des Her2-positiven, primären Mammakarzinoms eingesetzt wird [30]. Pertuzumab bindet,

anders als Trastuzumab, ligandenabhängig an die extrazelluläre Dimerisierungsdomäne (Subdomäne II) des Wachstumsfaktorrezeptorproteins und hemmt somit auch die Heterodimerisierung mit anderen Rezeptoren (z.B. Her3 und Her4). [37]

Ein weiterer Ansatz der „targeted therapies“ ist die Hemmung der Tumorangiogenese durch eine Blockade des VEGF. Es ist bekannt, dass der VEGF, durch Tumorzellen oder Entzündungen freigesetzt, viele parakrine und autokrine Effekte induziert, die für die Tumorangiogenese von zentraler Bedeutung sind. Der VEGF ist einer der stärksten Förderer der Angiogenese und spielt eine zentrale Rolle für das endotheliale Zellwachstum und die Permeabilität der Blutgefäße. [104] Der monoklonale Antikörper Bevacizumab bindet und blockiert Rezeptoren des VEGF und hat so einen direkten inhibitorischen Effekt auf die Angiogenese der Tumorzellen. Bei Brustkrebs wird vor allem die Expression des VEGFR2-Rezeptors beschrieben. [40, 75]

Wedam et al. wiesen eine signifikante Abnahme der VEGFR2-Aktivierung in Tumorzellen und eine erhöhte Tumorapoptose nach bereits einem Therapiezyklus mit Bevacizumab nach. Einige Studien konnten zeigen, dass Bevacizumab so das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie verbessert. Trotzdem wird die Verwendung von Bevacizumab kontrovers diskutiert, da kein längeres Gesamtüberleben erreicht werden konnte und zum Teil erhebliche Nebenwirkungen wie z.B. Einschränkungen der linksventrikulären Herzfunktion, Hämorrhagie oder Neutropenie beschrieben wurden [49, 76]. Gemäß aktueller Leitlinie ist der Einsatz von Bevacizumab nur noch für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen [2, 30, 51].

2.2 Die Magnetresonanztomographie (MRT)

2.2.1 Funktionsweise der MRT

2.2.1.1 Spin und Magnetresonanzphänomen

Die Technik der MRT nutzt die Eigenschaften der elektrisch neutralen Wasserstoffatome. Diese bestehen aus einem positiv geladenen Proton und einem negativ geladenen Elektron. Entscheidend für die MRT-Bildgebung ist der Kernspin des Atomkerns, also des Protons. Dieser sogenannte Kernspin ist eine Grundeigenschaft der Elementarteilchen und kann nicht beeinflusst werden. Der Kernspin des Protons ist mit einem magnetischen Moment B assoziiert und verleiht Wasserstoffatomen die Eigenschaften kleiner Magneten. Wirkt ein äußeres Magnetfeld B_0 auf die Spins, richten sie sich parallel bzw. antiparallel entlang des

Magnetfelds aus. Die parallelorientierten Spins bilden dabei eine knappe Mehrheit, beschrieben durch die Boltzmann-Verteilung, so dass sich durch Addition der einzelnen Magnetvektoren, eine Längsmagnetisierung M_Z in Z-Richtung, also parallel zum Magnetfeld aufbaut. Zusätzlich reagieren die Spins auf das äußere Magnetfeld mit kegelförmigen Ausweichbewegungen, sogenannten Präzessionsbewegungen, um die magnetische Feldrichtung. Diese Spinpräzessionsbewegungen erfolgen mit einer charakteristischen Frequenz, der Larmorfrequenz ω_0 (=Kreiselfrequenz), die proportional zur Stärke des Magnetfelds ist und mit der Larmorgleichung berechnet werden kann:

$$\omega_0 = \gamma_0 \cdot B_0,$$

γ_0 steht für das gyromagnetische Verhältnis, eine Konstante, die für jedes Element einen charakteristischen Wert besitzt; für Protonen ist $\gamma_0 = 42,58$ MHz/T. B_0 steht für die Stärke des Magnetfeldes.

Das Prinzip der Magnetresonanz besteht darin, das beschriebene, energetisch stabile Spinsystem gezielt aus seiner Ruhelage zu bringen, indem Energie in Form einer elektromagnetischen Welle (Hochfrequenz-Impuls, HF-Impuls) zugeführt wird. Das Gleichgewicht der Spins wird dabei nur erfolgreich gestört, wenn die Welle in Resonanz mit den Spins ist, ihre Frequenz also der Larmorfrequenz entspricht. Dieser Zustand wird als Resonanzbedingung bezeichnet. Wählt man für die Anregung einen geeigneten Hochfrequenzimpuls, zum Beispiel einen 90° -Puls, kippen die Spins und somit auch die Längsmagnetisierung M_Z immer weiter aus der Z-Richtung bis eine Auslenkung um 90 Grad erreicht wird, also die gesamte Magnetisierung M_Z in die XY-Ebene umgeklappt ist. Es entsteht eine neue rotierende Quermagnetisierung M_{XY} , die definiert ist durch die Summe der Spinvektoren, die phasengleich in der XY-Ebene rotieren. Die rotierende Quermagnetisierung verursacht ein Radiofrequenzfeld, das als Wechselspannung in der Empfangsspule detektiert wird. Der zeitliche Verlauf der elektrischen Spannung bildet dann das MR-Signal. Dieses Signal fällt sehr schnell ab, weshalb es auch als freier Induktionsabfall (free induction decay) bezeichnet wird. Es ist umso stärker, je größer die Quermagnetisierung ist. [35, 79, 105]

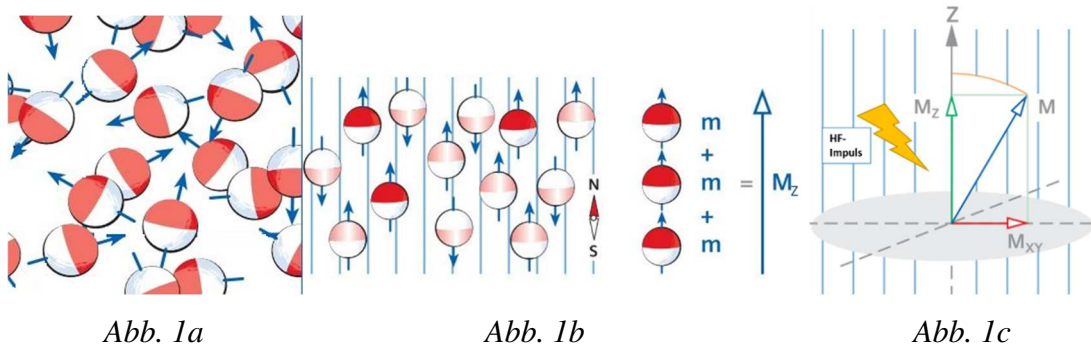


Abb. 1a

Abb. 1b

Abb. 1c

Abb. 1a-c: Ohne magnetisches Feld rotieren die Spins ungeordnet um ihre eigene Achse (a). Wirkt ein äußeres Magnetfeld, richtet sich ein Teil der Spins in Richtung des Hauptmagnetfeldes B_0 aus und es entsteht die Längsmagnetisierung M_z (b). Ein geeigneter HF-Impuls kann die Längsmagnetisierung M_z genau um 90° , in die M_{xy} -Ebene auslenken und es entsteht die Quermagnetisierung M_{xy} (c). [35]

2.2.1.2 Longitudinale/transversale Relaxation und Gewebeparameter T1, T2

Nach der Störung des energetischen Gleichgewichts durch den HF-Impuls erholen sich die Spins langsam und kehren wieder in ihren Ausgangszustand zurück. Diesen Vorgang nennt man Relaxation. Man unterscheidet eine longitudinale und eine transversale Relaxation, die gleichzeitig, aber unabhängig voneinander ablaufen. Die longitudinale Relaxation beschreibt den Wiederaufbau der Längsmagnetisierung mit einer Zeitkonstante T1, während die transversale Relaxation den Zerfall der Quermagnetisierung mit einer Zeitkonstante T2 beschreibt. Die T2-Konstante ist im Normalfall kürzer als die T1-Konstante, da die Quermagnetisierung M_{xy} schneller abnimmt, als sich die Längsmagnetisierung M_z aufbaut.

Längsrelaxation

Die Längsrelaxation (longitudinale Relaxation), also der Wiederaufbau der Längsmagnetisierung, ist ein exponentieller Prozess, bei dem nach Ablauf der Zeit T_1 , die Magnetisierung wieder auf 63 % ihres Endwerts angewachsen ist. Die T_1 -Konstante ist dabei abhängig von untersuchtem Gewebe und der Stärke des äußeren Magnetfelds. Folglich ergeben sich für die unterschiedlichen Körpergewebe verschiedene T_1 -Relaxationszeiten, die für die Entstehung des Bildkontrasts von wesentlicher Bedeutung sind. Die longitudinale Relaxation wird auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet, da sie mit einer Energieabgabe an die Umgebung (=das Gitter) der Protonen verbunden ist.

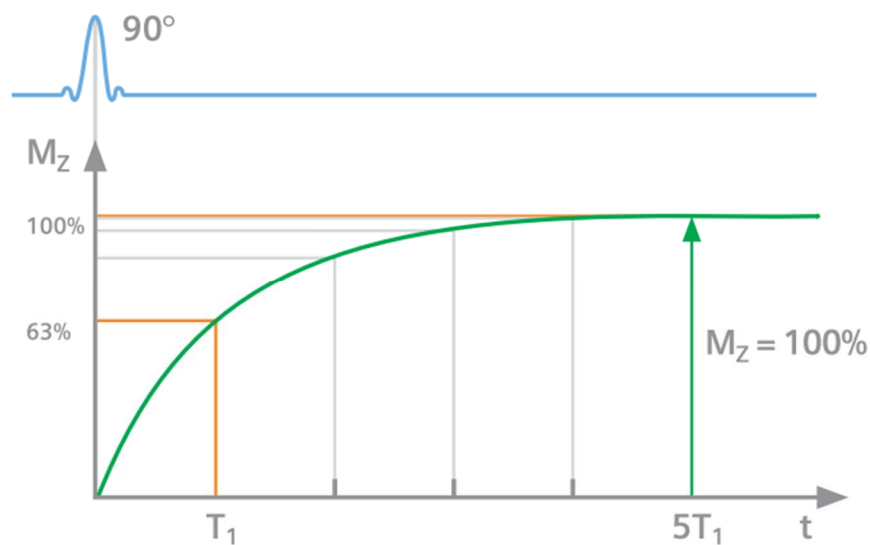


Abb. 2: Exponentieller Wiederaufbau der Längsmagnetisierung M_Z mit der Zeitkonstante T_1 . [35]

Querrelaxation

Die Querrelaxation (transversale Relaxation), die den Zerfall der Quermagnetisierung beschreibt, ist ein schneller, ebenfalls exponentieller Prozess. Wie bereits in Kapitel 2.2.1.1. erwähnt, rotieren nach dem Einstrahlen eines 90° -Pulses alle Spins phasenkohärent (= mit der gleichen Phase) in der XY- Ebene und verhalten sich wie ein einziger großer Magnet. Aufgrund von Wechselwirkungen geraten die Spins jedoch bereits nach kurzer Zeit außer Phase, verlieren ihre Kohärenz und die Quermagnetisierung nimmt damit ab. Die Wechselwirkungen entstehen unter anderem durch Spin-Spin-Interaktionen, weshalb die transversale Relaxation auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet wird. Die Zeitkonstante für den Abfall der Phasenkohärenz wird als T_2 bezeichnet. Nach einmaligem Ablauf von T_2 ist die Quermagnetisierung bereits auf ca. 37 % ihres Ausgangswerts gesunken. Die T_2 -Konstante ist ebenfalls gewebespezifisch, allerdings aber weitgehend unabhängig von der Feldstärke des Magnetfelds.

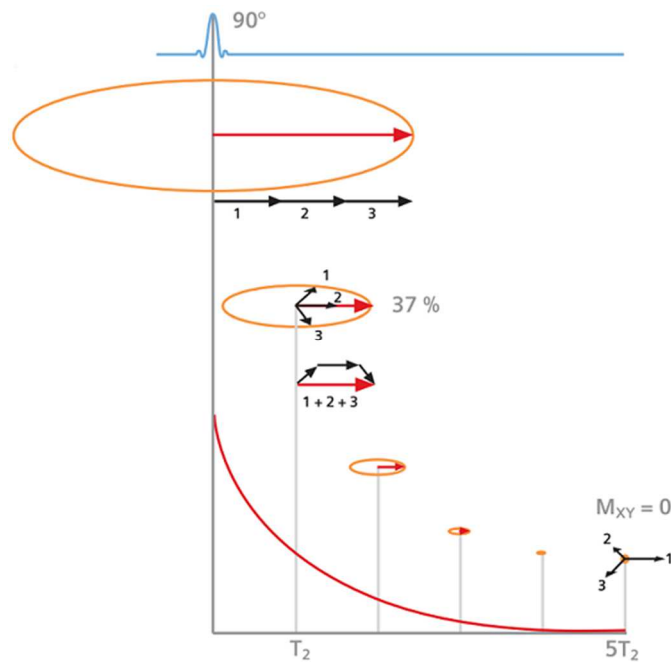


Abb. 3: Exponentieller Abbau der Quermagnetisierung mit der Zeitkonstante T_2 . Nach dem HF-Puls rotieren die Spins 1, 2 und 3 phasenkohärent und bilden eine starke Quermagnetisierung. Mit zunehmender T_2 -Zeit geraten die Spins wieder außer Phase und der magnetische Summenvektor verliert zunehmend an Größe bis die Quermagnetisierung schließlich vollständig verschwunden ist. [35]

Aufgrund von zusätzlichen Inhomogenitäten des äußeren Magnetfelds dephasieren die einzelnen magnetischen Momente tatsächlich noch schneller; die Quermagnetisierung zerfällt deshalb sogar noch schneller, mit einer Zeitkonstanten T_2^* . Diese schnelle T_2^* -Relaxationszeit ist der Grund für die kurze und schlechte Messbarkeit des MR-Signals bzw. des „free induction decay“. Mit Spinecho- oder Gradientenechosequenzen (siehe Kapitel 2.2.1.7) kann allerdings ein Echo des MR-Signals erzeugt und somit die Messung des Signals verbessert werden. [35, 105]

2.2.1.3 Schichtebene und Schichtdicke

Für die Bildentstehung müssen die erzeugten MR-Signale räumlich zugeordnet werden. Das Magnetfeld wird dafür räumlich so variiert, dass die Kernspins verschiedener Schichten unterschiedliche Präzessionsfrequenzen erhalten. Für diese Modifikation des Magnetfelds nutzt die MRT die Gradiententechnik. Ein Gradient beschreibt die räumliche Änderung eines Magnetfeldes in einer bestimmten Richtung und wird über zwei gegenüberliegende Magnetspulen erzeugt.

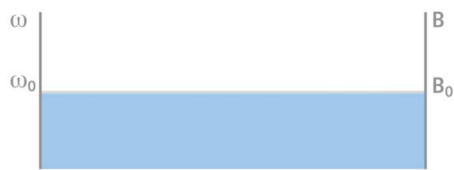


Abb. 4a

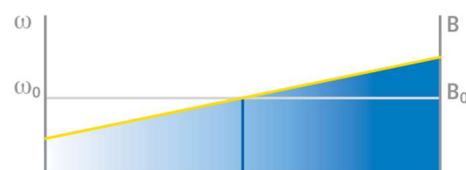


Abb. 4b

Abb. 4 a-b: In einem homogenen Magnetfeld B_0 besitzen alle Spins die gleiche Larmorfrequenz ω_0 (a). Ein inhomogenes Magnetfeld mit Gradient hat an jeder Stelle eine unterschiedliche Feldstärke. Aufgrund der Proportionalität von Feldstärke und Larmorfrequenz ω , präzedieren die Spins längs der Feldrichtung mit unterschiedlicher Geschwindigkeit (b). [35]

Die MRT verwendet für die Erzeugung der Gradienten, drei Paare von jeweils gegenüberliegenden Gradientenspulen längs der Raumachsen x, y und z und kann somit Schichtebenen beliebig im Raum positionieren. Für die Anregung von sagittalen Schichten muss der Gradient entlang der X-Achse, für koronare Schichten entlang der Y-Achse und für transversale Schichten entlang der Z-Achse erzeugt werden.

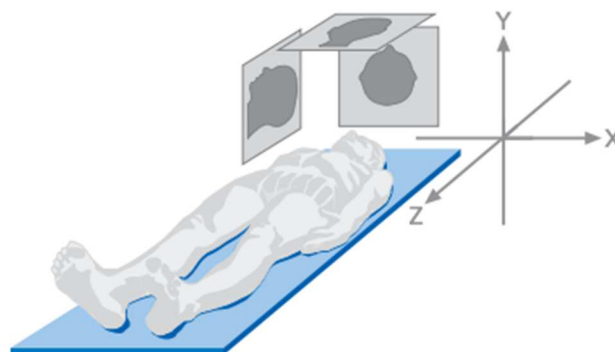


Abb. 5: Positionierung der Schichtebenen mittels Gradiententechnik. [35]

Im Folgenden wird als Beispiel die Akquirierung transversaler Schichtbilder genauer beschrieben. Wie bereits erwähnt können Spins nur mit der ihnen entsprechenden Larmorfrequenz angeregt werden. Diese ist proportional zur Magnetfeldstärke und deshalb

präzedieren in einem homogenen Magnetfeld in Z-Richtung, etwa entlang des Körpers einer zu untersuchenden Person, alle Spins mit der gleichen Larmorfrequenz. Für die transversale Bildgebung werden die zwei Gradientenspulen längs der Z-Achse verwendet. Eine dieser Spulen verstärkt das Magnetfeld am Kopfende, während die andere das Magnetfeld am Fußende abschwächt. Dem homogenen Magnetfeld wird also ein Magnetfeldgradient überlagert. Aufgrund dieses Gradienten wird jeder z-Position eine eigene Larmorfrequenz zugeordnet. Über die Anregung mit HF-Impulsen verschiedener Larmorfrequenzen können nun gezielt einzelne Schichten angeregt werden, da ihre Spins nur bei geeigneten Frequenzen Resonanz zeigen. Die Schichtdicke kann unter anderem über die Gradientenstärke verändert werden. Je dünner die zu erzeugenden Schichten sind, umso höhere Gradientenstärken müssen verwendet werden. [35]

2.2.1.4 Matrix, Pixel und Voxel

Das MR-Signal erzeugt Rohdaten, aus denen der Computer ein Bild berechnen kann. Ein digitales MR-Bild besteht aus einer Bildmatrix, die viele einzelne Bildelemente, die Pixel, enthält. Diese Matrix ist ein zweidimensionales Raster, aus Reihen und Spalten, bei dem jedes Quadrat des Rasters ein Pixel mit bestimmten Grauwerten darstellt. Die Gesamtheit aller dieser Grauwerte ergibt dann das Bild. Die Pixel im Bild repräsentieren die Volumenelemente, die sogenannten Voxel einer Schicht. Eine Herausforderung dabei ist es, das MR-Signal so zu kodieren, dass man für jedes Voxel der Schicht eine Signalinformation erhält, über die sich der Grauwert des zugehörigen Pixels definieren lässt. Bei einer beispielhaften Matrixgröße von 256x256 Pixel benötigt man jeweils für Bildhöhe und -breite eine Aufspaltung des Signals in 256^2 Werte. [66, 105]

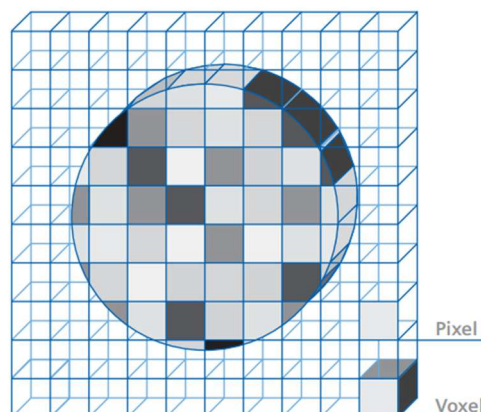


Abb. 6: Aufbau eines MR-Bildes. [35]

2.2.1.5 Frequenz- und Phasencodierung

Für eine genaue Ortskodierung bzw. für die Umwandlung der einzelnen Voxel in Pixel bedarf es zwei weiterer Gradienten. Für die Frequenzkodierung wird der sogenannte Frequenzgradient in X-Richtung geschaltet, der eine Zunahme des Magnetfelds und somit auch der Larmorfrequenz von links nach rechts verursacht. Wird anschließend das MR-Signal gemessen, ergibt sich ein Frequenzspektrum, das hohe Frequenzen für den linken Rand und tiefe Frequenzen für den rechten Rand einer Schicht beinhaltet. Mit Hilfe der Fourier-Transformation (Frequenzanalyse), einer mathematischen Operation, können die einzelnen Frequenzen des Spektrums entschlüsselt und so jede Spalte in X-Richtung durch eine charakteristische Frequenz definiert werden.

Für die Phasencodierung wird nach der Anregung der sogenannte Phasengradient in y-Richtung eingeschaltet, durch den ebenfalls lokale Unterschiede in der Larmorfrequenz der Spins entstehen. Die oberen Spins präzedieren anschließend mit einer höheren Frequenz als die Spins, die sich weiter unten befinden. Es entsteht folglich eine Phasenverschiebung mit einem größeren Phasenvorsprung für höherliegende Spins. Wird der y-Gradient abgeschaltet, präzedieren die Spins wieder mit gleicher Frequenz, unterscheiden sich allerdings in ihrer Phase. Die Entschlüsselung der unterschiedlichen Phasen der Spins ist hierbei schwieriger als die der verschiedenen Frequenzen und kann aus einer einzigen Messung nicht erkannt werden. Deshalb wird die Messung für jede Zeile der gewünschten Bildmatrix mit immer stärker werdenden Phasengradienten wiederholt. Mit einer zweiten Fourier-Transformation können dann anschließend, aus dem Zusammenhang der verschiedenen Phasengradienten und den gemessenen Signalen, die unterschiedlichen Phasen der Spins entschlüsselt werden. Auf diese Weise kann schließlich auch jede Zeile einer Schicht, entlang der y-Richtung, durch ihre eigene charakteristische Phase definiert werden. [35]

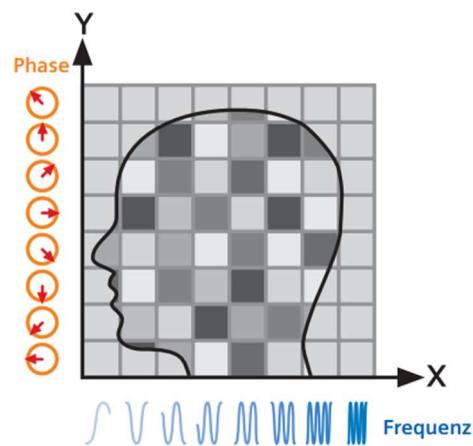


Abb. 7: Frequenzcodierung entlang der x-Achse und Phasencodierung entlang der y-Achse. [35]

2.2.1.6 K-Raum

Das endgültige MR-Bild entsteht durch die Rekonstruktion aus allen gemessenen Rohdaten, die in einem mathematischen Datenraum, dem K-Raum zusammengefasst werden. Der K-Raum besteht aus zwei Achsen für die Darstellung der Ortsfrequenzen. Die horizontale Achse K_X steht für die Frequenzrichtung und die vertikale Achse K_Y für die Phasenrichtung. Ist der K-Raum mit Rohdaten gefüllt, kann durch die Überlagerung der Streifenmuster der verschiedenen Ortsfrequenzen ein komplexes MR-Bild entstehen. Die Pixel in diesem Bild entsprechen allerdings nicht einzelnen Punkten des K-Raums. Vielmehr definiert die Gesamtheit der Daten das Bild. Rohdaten mit geringer Ortsfrequenz liegen im Zentrum des Datenraumes, haben ein grobes Streifenmuster und enthalten Struktur- und Kontrastinformationen. Die Rohdaten mit hoher Ortsfrequenz hingegen liegen in der Peripherie, haben ein feines Streifenmuster, enthalten die Rauminformation und definieren letztlich die Auflösung. Für die Umrechnung der Rohdaten des K-Raums zu den Pixeln des endgültigen MR-Bildes muss noch eine 2-dimensionale Fouriertransformation durchgeführt werden. [35, 105]

2.2.1.7 Pulssequenzen

Die Erzeugung einer MR-Sequenz folgt immer einem ähnlichen Muster. Nach der Auswahl einer Schicht durch den Schichtwahlgradienten wird ein HF-Impuls eingestrahlt und der Schichtgradient wieder abgeschaltet. Daraufhin erfolgt die kurzzeitige Phasencodierung mittels Phasenkodiergradient, die nach jeder Messung mit einer anderen Stärke wiederholt wird. Schließlich wird das Echo erzeugt und während der Messung der Frequenzgradient für eine Zuordnung des Signals in X-Richtung zugeschaltet. Für die Differenzierung der Voxel in Y-Richtung muss die ganze Messung noch entsprechend oft mit unterschiedlichen

Phasengradienten wiederholt werden. Es gibt mittlerweile viele verschiedene Pulssequenzen, die sich in Einzelheiten, vor allem der Echoerzeugung, unterscheiden und je nach Indikation eingesetzt werden. Die wichtigen Basispulssequenzen sind die Spinecho-, Gradientenecho- und Inversion-Recovery-Sequenz. [105]

Spinechosequenz

Wie bereits in Kapitel 2.2.1.2 beschrieben, dephasieren die Spins nach Anregung mit der schnellen $T2^*$ -Relaxationszeit und das MR-Signal ist nur kurz und schlecht messbar. Die Spinecho-Bildgebung verwendet deshalb nach dem ersten 90° -Puls einen zweiten 180° -Puls. Dieser wird nach der Hälfte der gewünschten Echozeit erzeugt und bringt die dephasierten Spins durch eine Umkehr ihrer Reihenfolge wieder in Phase. Es entsteht somit nach der Echozeit (TE) das Spinecho. Dieses Echo erlaubt eine bessere Messung des MR-Signals und ermöglicht so die Einschränkungen der $T2^*$ -Effekte zu umgehen. Spinechosequenzen werden vor allem als Standardsequenzen für $T1$ -gewichtete Bilder verwendet und haben eine gute Bildqualität, da sie Magnetfeldinhomogenitäten korrigieren. [66]

Gradientenechosequenz

Der wesentliche Unterschied zwischen Gradientenecho- und Spinechosequenz ist ihre unterschiedliche Erzeugung des Echos. Die Gradientenechotechnik verzichtet auf die Verwendung eines 180° -Pulses und nutzt gegenpolige Gradienten. Nach dem HF-Impuls wird ein Gradient erzeugt, der das ursprüngliche Magnetfeld so verändert, dass die Spins dephasieren und das MR-Signal noch schneller zerfällt als auf natürliche Weise. Anschließend wird der Gradient umgepolt, die Spins geraten wieder in Phase und es wird ein Echo erzeugt, das Gradientenecho. Die Echozeit muss bei dieser Technik sehr kurz sein und innerhalb der Zeit des $T2^*$ -Abfalls liegen, da, anders als bei der Spinechotechnik, die Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes nicht korrigiert werden. Der Vorteil der Gradientenechosequenz liegt in der Einsparung des zeitintensiven 180° -Pulses, wodurch sehr kurze Repetitionszeiten erreicht werden können. Bilder können so schneller akquiriert und Aufnahmezeit und Bildartefakte minimiert werden. [35, 105]

Inversion-Recovery-Sequenz

Inversion-Recovery-Sequenzen sind Spinechosequenzen, bei denen dem 90° -Puls ein 180° -Puls vorausgeht. Auf diese Weise wird die Längsmagnetisierung nicht in die transversale Ebene, sondern zuerst in die entgegengesetzte negative Z-Richtung geklappt und relaxiert anschließend mit der $T1$ -Zeit. Die Zeit, die zwischen dem 180° -Puls und dem eigentlichen initialen 90° -Puls der Spinechosequenz vergeht, wird als Inversionszeit

(time of inversion) bezeichnet. Über die Variation dieser Inversionszeit können Inversion-Recovery-Sequenzen die Signale bestimmter Gewebe vollständig unterdrücken. Zwei wichtige Varianten der Inversion-Recovery-Sequenzen sind die STIR (short-time-inversion-recovery)-Sequenz, die eine Unterdrückung des Fettsignals ermöglicht und die FLAIR (fluid-attended-inversion-recovery)-Sequenz, mit der das Flüssigkeitssignal unterdrückt werden kann. [105]

2.2.1.8 Die Sequenzparameter Repetitions- und Echozeit

Der Kontrast eines MR-Bildes hängt von den Gewebeparametern Protonendichte, T1-Zeit und T2-Zeit ab. Je nach Betonung („Gewichtung“) einer dieser Komponenten entstehen Bilder mit unterschiedlichem Gewebe-zu-Gewebe-Kontrast und man spricht von Protonendichte-, T1- oder T2-gewichteten Bildern. Der Einfluss der einzelnen Komponenten auf ein Bild kann durch die zwei Sequenzparameter Repetitionszeit (time of repetition, TR) und Echozeit (echo time, TE) in einem weiten Rahmen variiert werden.

Die Repetitionszeit definiert den zeitlichen Abstand zwischen zwei aufeinander folgenden Hochfrequenzimpulsen für die Anregung und bestimmt den T1-Kontrast eines MR-Bildes. Für die Bildung des T1-Kontrastes nutzt man die unterschiedlichen T1-Zeiten der verschiedenen Gewebe. Wählt man eine lange Repetitionszeit (>1500ms) haben die Spins aller Gewebe genug Zeit vollständig zu relaxieren und eine starke Längsmagnetisierung aufzubauen. Bei einer erneuten Anregung erzeugen dann alle Gewebe ein ähnlich intensives Signal und der T1-Kontrast auf das Bild ist nur gering ausgeprägt. Wählt man dagegen eine kurze Repetitionszeit (<600ms) werden die Unterschiede der Gewebe bezüglich der T1-Konstanten deutlich. Gewebe mit kurzer T1-Zeit sind bereits früh relaxiert und haben eine starke Längsmagnetisierung aufgebaut, während Gewebe mit langer T1-Zeit erst am Beginn ihrer Relaxation stehen und nur eine geringe Magnetisierung aufgebaut haben. Bei der erneuten Anregung erzeugen die vollständig relaxierten Gewebe dann ein sehr starkes Signal und erscheinen im Bild hell. Die unvollständig relaxierten Gewebe erzeugen hingegen nur ein schwaches Signal und erscheinen im Bild dunkel. Auf diese Weise entsteht ein starker T1-Kontrast des Bildes.

Der T2-Einfluss auf den Bildkontrast wird unter anderem über die Echozeit reguliert, die letztlich die Zeitspanne zwischen der Anregung und dem gemessenen Spinecho festlegt (vgl. Kapitel 2.2.1.8.). Bei einer kurzen Echozeit (<30ms) befindet sich die T2-Relaxation im Anfangsstadium und die Signale aller Gewebe sind noch stark vorhanden. Es muss also eine längere Echozeit (typischerweise >60ms) gewählt werden, um für eine T2-Gewichtung

des Bildkontrasts die Signalintensitätsunterschiede für die verschiedenen Gewebe sichtbar zu machen. Bei dieser Echozeit haben Gewebe mit kurzer T2-Zeit bereits einen großen Teil ihrer Signalintensität verloren und erscheinen deshalb auf dem Bild dunkel. Gewebe mit langer T2-Zeit weisen dagegen zu diesem Zeitpunkt noch viel Signal auf und erscheinen deshalb im Bild hell. [35, 105]

2.2.1.9 Kontrastmittel

Die Anwendung von Kontrastmittel kann über eine Verstärkung des Bildkontrastes und seine dynamische Kinetik die diagnostische Aussage der MRT verbessern. Für eine Vielzahl von Indikationen, wie zum Beispiel zum Nachweis gut vaskularisierter Läsionen (Tumoren), zur Perfusionsdarstellung und -quantifizierung oder zur kontrastverstärkten Darstellung der Gefäße, wird deshalb Kontrastmittel verwendet.

Bei der MR-Bildgebung werden zur Kontrastverstärkung meist extrazelluläre, paramagnetische Gadolinium-Chelate verwendet, die sich nach der intravenösen Applikation vaskulär und im interstitiellen Raum des Körpers verteilen. Sie verkürzen über physikalische Vorgänge alle drei Relaxationszeiten T1, T2 und T2*, wobei vor allem die Verkürzung der T1-Zeit bei T1-gewichteten Sequenzen genutzt wird. Bei diesen Sequenzen relaxieren Gewebe oder Gefäße, die Kontrastmittel anreichern, mit einer schnelleren T1-Zeit als die umliegenden Gewebe ohne Kontrastmittelaufnahme und können so anhand ihrer stärkeren Signalintensität gut differenziert werden. [105]

2.2.2 MRT der Mamma

Die kontrastverstärkte MRT ist mit einer Nachweisrate invasiver Karzinome von über 95% das sensitivste Verfahren der Mammadiagnostik [6, 98]. Die hohe Sensitivität beruht darauf, dass Mammakarzinome mehr und schneller KM aufnehmen als das umliegende gesunde Gewebe. Grund hierfür ist das gesteigerte Tumorwachstum, das über die Entwicklung von hypoxischem Stress zu einer übermäßigen Expression von VEGF in den Tumorzellen führt. Der VEGF wiederum verursacht eine Neovaskularisation mit Einwachsen neuer Gefäße, Steigerung der Gefäßpermeabilität und einem erhöhten AV-Shunting. Die Folge ist eine unkontrollierte Perfusion, die sich auch in der Kontrastmittelanreicherung widerspiegelt. [48]

Trotz ihrer hohen Sensitivität ist die kontrastverstärkte MRT gemäß aktuell vorliegender Daten nicht für das routinemäßige präoperative Tumorstaging des Mammakarzinoms geeignet [51]. Ein Problem ist hierbei die geringe Spezifität der MRT mit einer hohen Rate

falsch positiver Befunde und einer hieraus resultierend hohen Anzahl an Kontrolluntersuchungen mit einer Steigerung der Biopsierate [20, 73]. Zudem ist die Durchführung einer präoperativen MRT mit einer erhöhten Anzahl an Mastektomien verbunden, die allerdings zu keiner Verbesserung des Patientenoutcomes führt [38, 39]. Weitere Probleme der MRT sind eine diagnostisch bedingte Zeitverzögerung der Therapie und eine mangelnde Kostenübernahme.

Für die Mamma-MRT werden Ganzkörpermagneten der Feldstärken 1,5 und 3,0 Tesla verwendet. Bei der in Bauchlage durchgeführten Untersuchung wird die Brust der Patientin für eine hohe Ortsauflösung in speziellen bilateralen Oberflächenspulen mit integriertem Kompressorium positioniert. Aufgrund der zyklusabhängigen Beeinflussung der parenchymalen Durchblutung und den damit verbundenen Schwankungen der Kontrastmittelanreicherung der Brust, sollte für den Zeitpunkt der Untersuchung die zweite Zykluswoche der Patientin gewählt werden. [22, 78]

Die wichtigsten Sequenzen der Mamma-MRT sind, aufgrund der bereits erwähnten Pathophysiologie, die dynamischen kontrastmittelgestützten Sequenzen, die meist als T1-gewichtete Gradientenechosequenzen durchgeführt werden. Es werden dabei Aufnahmen vor Kontrastmittelgabe (native Sequenz) und mehrere zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Kontrastmittelgabe (dynamische Sequenzen) erstellt. Für die dynamischen Messungen sollte eine zeitliche Auflösung von maximal 2-2,5 min/Sequenz über einen Zeitraum von mindestens 6 Minuten nach Kontrastmittelgabe verwendet werden, da der Großteil der Tumoren einen maximalen Signalanstieg 3 Minuten nach Kontrastmittelgabe zeigt. Mit Hilfe der dynamischen Messungen können die Läsionen hinsichtlich Morphologie, Enhancement und Kontrastmittelkinetik vielfältig charakterisiert werden. [56, 82]

Gerade die Kontrastmittelkinetik, also das An- und Abfluten des Kontrastmittels zeigt hierbei zum Teil sehr typische Zeitsignalintensitätskurven, die auf das Vorhandensein einer verdächtigen Läsion schließen lassen. Drei typische Kurvenverläufe sind in Abbildung 8 dargestellt.

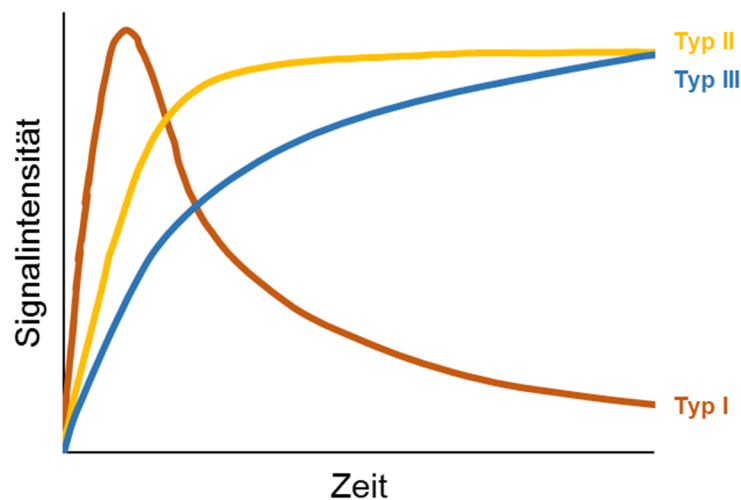


Abb. 8: Verlauf typischer Zeitsignalintensitätskurven der dynamischen Mamma-MRT nach Kontrastmittelgabe. [36]

Die Zeitsignalintensitätskurve des Typ I erreicht nach einem schnellen Anstieg bereits innerhalb der ersten Minute ein Signalmaximum und zeigt anschließend einen raschen Signalabfall, der als sogenanntes Wash-out-Phänomen bezeichnet wird und für maligne Tumoren typisch ist. Der Kurventyp II weist nach einem schnellen initialen Anstieg eine Plateauphase auf. Dieser Verlauf spricht für einen weniger aggressiven oder benignen Tumor. Typ III zeigt einen langsamen, aber über den ganzen Verlauf progredienten Signalanstieg, der vor allem für benigne Herdbefunde, non-mass Läsionen oder hormonell bedingte Anreicherungen typisch ist. [36]

Für eine deutlichere Differenzierung von kontrastmittelanreichernden Arealen und physiologischem intramammärem Fettsignal werden zusätzlich Subtraktionsbilder berechnet. Diese entstehen durch die pixelweise Subtraktion des Nativsignals vom Signal nach Kontrastmittelgabe [56, 82]. Während sich in Europa die Subtraktionstechnik etablieren konnte, werden in den USA üblicherweise aktiv fettsupprimierte T1w-Sequenzen nach KM verwendet. Eine neuere Möglichkeit der Fettsuppression ist dabei die Dixon-Sequenz, die sich in den letzten Jahren etablieren konnte. Vor allem bei hohen Feldstärken bietet diese Sequenz eine höhere Gleichmäßigkeit der Fettsuppression als die konventionellen Techniken mit Vorpulsen. [14, 61] Zur genaueren Charakterisierung eines verdächtigen Befunds werden häufig T2-gewichtete Sequenzen verwendet. Vor allem benigne Raumforderungen wie Zysten oder myxoide Fibroadenome erscheinen in der T2-Sequenz hyperintens und können so von malignen Raumforderungen abgegrenzt werden [56].

Für eine ideale räumliche Auflösung der MRT-Bilder sollte eine Matrix von 512x512 Pixel und eine Einzelschichtdicke von 1,5-2 mm verwendet werden. Als Kontrastmittel kommen extrazelluläre paramagnetische Substanzen wie zum Beispiel Gadopentetat-Dimeglumin zum Einsatz. Es wird in einer Dosis von 0,1 mmol pro kg Körpergewicht maschinell mit einem Fluss von 2-3 ml/s intravenös appliziert [22].

Die Beurteilung der MRT-Aufnahmen erfolgt wie auch bei der Mammographie anhand des BIRADS-Lexikons. Nach BIRADS-Klassifikation kann man Auffälligkeiten der Kontrastmittelanreicherung in drei Hauptbefunde unterscheiden, nämlich Foki, Herdbefunde oder Läsionen ohne raumfordernden Charakter (Non-Mass-like Lesion). Foki sind fleckförmige Anreicherungen des Parenchyms mit einer Größe <5 mm, die meist aufgrund hormoneller Stimulation entstehen und für eine physiologische Mehrdurchblutung sprechen. Trotzdem sollte auch ein mögliches frühes Tumorstadium berücksichtigt werden. „Non-mass-like-Lesions“ sind Mehranreicherungen, die keinen raumfordernden Charakter haben. Neben einer physiologischen Mehrdurchblutung sollten auch hier maligne Erkrankungen differentialdiagnostisch erwogen werden.

Herdbefunde sind raumfordernde Mehranreicherungen ≥ 5 mm und sollten stets mit Hilfe des Göttinger-Scores evaluiert und einer BIRADS-Klasse zugeteilt werden. Der Göttinger-Score verwendet 5 Auswertungskriterien und bewertet sie je nach Ausprägung mit Punkten. Für Phänomene die stark mit einer Malignität korrelieren, wie zum Beispiel Ringenhancement oder Auswascheffekt, werden höhere Punktwerte vergeben. Anhand der addierten Gesamtpunktzahl wird der Herdbefund anschließend einer MR-BIRADS-Klasse zugeordnet. [22, 64]

2.3 Evaluation der neoadjuvanten Chemotherapie mittels MRT

Gemäß aktuellen Leitlinien werden für die Evaluation der NAC des Mammakarzinoms die klinische Untersuchung mittels Palpation, die Mammographie, die Mammasonographie sowie die Clipmarkierung der Tumorregion als Goldstandard empfohlen. Die kontrastmittelgestützte MRT sollte hingegen nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden. [2, 51] Sie ist allerdings eine klinisch etablierte Untersuchungsmethode, die bildgebende Verfahren wie Sonographie und Mammographie oder die klinische Beurteilung mittels Palpation um weitere wichtige Informationen für die Evaluation des Therapieansprechens und eine Beurteilung der Resttumorausdehnung unter NAC ergänzen kann [52, 74, 77, 106]. Bezüglich der verschiedenen MRT-Untersuchungstechniken und ihrer entsprechenden Analysemöglichkeiten besteht in der Literatur jedoch noch Unklarheit, welche Verfahren die

Therapieresponse am genauesten evaluieren und eine pCR bereits früh im Therapieverlauf vorhersagen können.

Die EUSOMA empfiehlt für die Evaluation der Therapieresponse mittels kontrastmittelgestützter MRT eine prätherapeutische Baseline-MRT, eine zweite MRT nach der Hälfte der NAC-Zyklen und eine dritte Untersuchung zwei Wochen nach dem letzten Therapiezyklus und vor der endgültigen operativen Therapie. Für die Therapieevaluation sollte dabei jeweils die eindimensionale Messung des Tumordurchmessers nach RECIST und eine Analyse der KM-Dynamik über die Erfassung des prozentualen Kontrastmittelenhancements im zeitlichen Verlauf durchgeführt werden. Für die Analyse der KM-Dynamik werden Regionen innerhalb der Herdbefunde definiert, für die der Verlauf der Signalintensitätskurve nach Kontrastmittelgabe dargestellt wird. [56, 82] Beide aktuell empfohlenen Analyseverfahren haben erhebliche Einschränkungen bei der frühen Beurteilung der Therapieresponse.

RECIST-Messungen bewerten die Therapieresponse ausschließlich anhand morphologischer Tumorveränderungen und vernachlässigen dabei aber die Evaluation früherer hämodynamischer Veränderungen [4, 18, 96]. Die empfohlene Analyse der KM-Dynamik kann diese Veränderungen zwar besser beurteilen, hat allerdings, da es sich hierbei um eine semi-quantitative Analyse handelt, ebenfalls erhebliche Einschränkungen, vor allem bei der Vergleichbarkeit der Ergebnisse [94]. Aktuelle Studien beschäftigen sich deshalb mit Alternativen für die Therapieevaluation, wie zum Beispiel der MR-Spektroskopie, der diffusionsgewichteten MRT oder verschiedenen Techniken und Auswertungen der MRT-basierten Perfusionsbildgebung. [11, 82, 84]

Gerade die dynamische kontrastmittelgestützte MRT (dynamic contrast-enhanced, DCE-MRI) ist eine vielversprechende Untersuchungsmodalität, da sie es ermöglicht den hämodynamischen Status eines Gewebes zu charakterisieren. Unter dem Sammelbegriff DCE-MRI werden unterschiedliche MRT-Techniken und vor allem verschiedene semiquantitative bzw. quantitative Analyseverfahren zusammengefasst.

Einige Studien haben sich zunächst mit der qualitativen bzw. semiquantitativen Beschreibung der Kontrastmittelkinetik beschäftigt [1, 46, 57, 92]. Die Kontrastmittelanreicherung des Tumorgewebes wird dabei qualitativ über den Verlauf der Signalintensitätszeitkurve unterschiedlichen Anreicherungsmustern (siehe Kap. 2.2.2.) zugeordnet und kann zusätzlich mit semiquantitativen Parametern des Kurvenverlaufs beschrieben werden. Abraham et al. konnten so zum Beispiel eine 64%ige Abnahme der

Voxel mit „wash-out“-Kinetik im Therapieverlauf als 100% sensitiv für die Vorhersage einer pCR beschreiben [1]. Es ist unbestritten, dass prozentuale Änderungen der Signalintensität einer Tumorregion zu festen Zeitpunkten nach Kontrastmittelgabe mit der Ausprägung von Tumorgefäßen und der Zahl lebensfähiger Krebszellen in Zusammenhang stehen und ein gutes Therapieansprechen mit einer Reduktion der Signalintensität einhergeht [32, 94]. Das Problem ist allerdings, dass semiquantitative Analyseverfahren, wie z.B. die Messung von Signalintensitätsänderungen im zeitlichen Verlauf stark untersucherabhängig sind und erhebliche Mängel bei der Vergleichbarkeit der Ergebnisse aufweisen [94].

Eine gute Alternative bieten deshalb quantitative Analyseverfahren der DCE-MRI, die Gewebeparameter berechnen und so eine genaue Erhebung des hämodynamischen Gewebestatus ermöglichen. Nur wenige Studien haben sich bisher mit der Berechnung dieser quantitativen hämodynamischen Gewebeparameter beschäftigt [3, 9, 23, 52, 53, 68, 72, 108, 109, 112].

Ein weiteres Analyseverfahren ist die Tumorummetrie, die anhand von Schwellenwerten für das Kontrastmittelenhancement eine 3D-morphologische Abbildung des Tumors erstellt und eine Berechnung des Volumens ermöglicht [41, 42, 62, 70].

2.3.1 Dynamische kontrastverstärkte MRT zur Quantifizierung der Gewebepfusion

Die dynamische kontrastmittelgestützte MRT (dynamic contrast-enhanced, DCE-MRI) dient zur Perfusionsbildgebung und erlaubt damit, die rein morphologische Diagnostik um Informationen über den hämodynamischen Status des Gewebes zu ergänzen. Die DCE-MRI ist bereits bei einer Vielzahl medizinischer Fragestellungen klinisch etabliert. Eine wichtige Anwendung findet sie bei der Quantifizierung der Gewebehämodynamik der Myokardperfusion und insbesondere bei der Beurteilung von Stenosen der Koronargefäße [5, 13]. Zudem wird die DCE-MRI auch bei vielen onkologischen Erkrankungen und der Beurteilung ihres Ansprechens auf eine antiangiogene Therapie immer wichtiger [25, 45, 101].

Bei der DCE-MRI werden sequentielle Bilder in hoher zeitlicher Auflösung vor, während und nach der Applikation von Kontrastmittel generiert. Das Kontrastmittel verkürzt die Relaxationszeiten der Protonen und beeinflusst so konzentrationsabhängig die aufgenommenen Signalintensitäten. Über die Verlaufsmessung der Signalintensitäten bzw. Kontrastmittelkonzentrationen können hämodynamische Gewebeparameter berechnet

werden, die eine genaue Quantifizierung der Hämodynamik eines Gewebes bzw. Tumors ermöglichen. Die Bestimmung der Parameter erfolgt in zwei unabhängigen Schritten und nutzt den zeitabhängigen Verlauf der Kontrastmittelanreicherung im Tumor, sowie die physikalischen Prinzipien der Tracerkinetik. [44, 88]

In einem ersten Schritt muss aus der zeitabhängigen und einheitenlosen MR-Signalintensität-Zeit-Kurve $S(t)$ des zu untersuchenden Tumorgewebes, sowie aus der MR-Signalintensität-Zeit-Kurve eines großen zuführenden Blutgefäßes (arterielle Inputfunktion, AIF), jeweils eine Kontrastmittelkonzentration-Zeit-Kurve berechnet werden. Setzt man voraus, dass die MR-Signaländerung proportional zur Kontrastmittelkonzentrationsänderung ist, kann für die näherungsweise Umrechnung folgende Gleichung mit der unbekanntem Proportionalitätskonstante k verwendet werden:

$$c(t) = k * (S(t) - S_0)$$

*$c(t)$ = Kontrastmittelkonzentration-Zeit Kurve; $S(t)$ = Signalintensität-Zeit Kurve;
 S_0 = Signal vor KM-Injektion; k = Proportionalitätskonstante*

Ist die Konstante k gewebeunabhängig, kann ihr genauer Wert vernachlässigt werden, da er bei der späteren Anwendung der Tracerkinetik-Theorie herausgekürzt werden kann. [44] In einem zweiten Schritt werden aus den Kontrastmittelkonzentration-Zeit-Kurven mit Hilfe der Tracerkinetik Gewebeparameter wie Blutfluss und Blutvolumen berechnet. Voraussetzung hierfür ist die Annahme von Linearität und zeitlicher Konstanz eines Gewebes nach KM-Injektion. Linearität bedeutet, dass die KM-Anreicherung des Gewebes proportional zur verabreichten KM-Injektion ist und zeitliche Konstanz bedeutet, dass sich die Gewebeparameter während der Messung nicht ändern. [43, 88]

Die Grundlage der Tracerkinetik für die Kontrastmitteldynamik eines Gewebes ist die folgende Gleichung:

$$c(t) = F_P R(t) \otimes c_A(t)$$

Sie beschreibt, dass die berechnete Kontrastmittelkonzentration-Zeit-Kurve des Gewebes $c(t)$ und des Blutplasmas eines großen zuführenden Blutgefäßes $c_A(t)$ über eine Faltung \otimes mit der sogenannten Impulsantwortfunktion $F_P R(t)$ in Zusammenhang steht. Diese wiederum besteht aus der Geweberesiduenfunktion $R(t)$ und dem Plasmafluss (F_P) in das Gewebe. [43, 44, 88]

Die Impulsantwortfunktion $F_P R(t)$ wird durch die verschiedenen hämodynamischen Gewebeeigenschaften definiert und beschreibt letztlich den zeitlichen Verlauf der Kontrastmittelverteilung im Gewebe. Die Entschlüsselung der Impulsantwortfunktion, bzw. ihrer Bestandteile Residuenfunktion $R(t)$ und F_P erfolgt mit der Tracerkinetik-Theorie über die Verwendung modellfreier oder modellbasierter Methoden.

Modellfreie Methoden erlauben über numerische Entfaltung eine direkte Bestimmung des Plasmaflusses F_P , Plasmavolumen V_P sowie der mittleren Durchgangszeit (mean transit time, MTT), treffen allerdings keine Aussage über die analytische Form der Residuenfunktion.

Modellbasierte Methoden wie zum Beispiel die Ein- oder Zwei-Kompartiment Modelle definieren hingegen über die mathematische Struktur der Residuenfunktion die Physiologie des Gewebes und beschreiben auf diese Weise das Verteilungsmuster des Kontrastmittels im Gewebe. Als Kompartiment wird ein geschlossener anatomischer Raum bezeichnet, in dessen Volumen die Kontrastmittelkonzentration zu jeder Zeit gleichmäßig verteilt ist und der Kontrastmittelfluss aus dem Raum direkt proportional zur KM-Konzentration im Raum ist. Typische Beispiele für Kompartimente sind zum Beispiel der Intravasalraum oder der extravasale Extrazellulärraum. [43, 44]

Nach der modellbasierten Definition der Residuenfunktion können mit geeigneten mathematischen Verfahren, wie z.B. dem Levenberg-Marquardt-Algorithmus aus der oben stehenden Gleichung die freien Gewebeparameter V_P , F_P , PS und MTT berechnet werden. [43, 63] Der Plasmafluss (F_P) und das Plasmavolumen (V_P) sind die wichtigsten Parameter, die die Durchblutung des Gewebes beschreiben. F_P beschreibt das Volumen (ml) des Plasmaflusses, das durch 100 ml Gewebe/min fließt und V_P beschreibt das Plasmavolumen (ml), das sich im Kapillarbett von 100 ml Gewebe befindet. Weitere relevante Parameter sind etwa das extravaskuläre und extrazelluläre Volumen (V_e) in ml pro 100 ml Gewebe und das Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt (permeability-surface area product, PS), welches die Extravasation des Kontrastmittels, also den transendothelialen Fluss beschreibt. Zusätzlich kann die MTT als sog. „Mean transit time“ berechnet werden. Sie beschreibt die Zeitspanne der Gewebepassage eines Kontrastmittelpartikels. [88]

2.3.2 RECIST

Die RECIST-Kriterien wurden zum ersten Mal im Jahr 2000 veröffentlicht und ermöglichen eine standardisierte eindimensionale Messung von Tumorgewebe im Therapieverlauf. Sie sind klinisch etabliert und werden in der Forschung häufig verwendet, da viele klinische Studien bei der medikamentösen Behandlung solider Tumorerkrankungen das morphologische Tumorwachstum als Endpunkt nutzen, um die Effektivität neuer Medikamente abzuschätzen. [18] Gemäß aktueller RECIST-Kriterien (Version 1.1) werden Läsionen in „Target Läsionen (TL)“ und „Non Target Läsionen (Non-TL)“ eingeteilt. Extranodale Läsionen werden anhand ihres maximalen Längsachsendurchmessers (LAD) beurteilt und ab einer Größe von ≥ 10 mm im MRT als Target-Läsion eingestuft. Vergrößerte Lymphknoten werden über ihren maximalen Kurzachsendurchmesser (SAD) definiert und ab einer Größe ≥ 15 mm als Target-Läsion bezeichnet. Alle anderen Läsionen werden als Non-Target Läsionen eingestuft, wobei eine Lymphknotengröße < 10 mm als nicht sicher pathologisch gilt. Die Target-Läsionen werden dann abschließend zu einer Summe addiert.

Für das Follow-Up werden jeweils erneut alle TL im LAD bzw. bei Lymphknoten im SAD gemessen, zu einer Summe addiert und ihre %-Änderung gegenüber der Basisuntersuchung bzw. gegenüber dem Zeitpunkt mit der niedrigsten Summe berechnet. Die Non-TL hingegen werden im Follow-Up nach „verschwunden, vorhanden oder eindeutig progredient“ differenziert. [18]

Es ergeben sich gemäß RECIST-Empfehlungen vier verschiedene Response-Beurteilungen [18]:

- **Complete Response (CR):** Verschwinden aller extranodalen TL und Non-TL, bzw. bei Lymphknoten Größenreduktion auf < 10 mm im SAD.
- **Partial Response (PR):** $\geq 30\%$ Abnahme der Summe in Bezug auf die Basisuntersuchung, Non-TL vorhanden oder verschwunden.
- **Progressive Disease (PD):** $\geq 20\%$ Zunahme der Summe und mindestens Zunahme um > 5 mm in Bezug auf die Untersuchung mit der niedrigsten Summe, Non-TL eindeutig progredient oder neu detektierbare Läsion.
- **Stable Disease (SD):** Es liegt weder eine PR noch eine PD vor, als Referenz wird die Untersuchung mit der niedrigsten Summe gewählt.

2.3.3 Volumetrie

Das Verfahren der Tumervolumetrie stellt einen Kompromiss zwischen der eindimensionalen RECIST-Messung und der Bestimmung der hämodynamischen Gewebeparameter mittels DCE-MRI dar. Bei der Volumetrie wird mit Schwellenwerten für das KM-Enhancement des Tumors gearbeitet, d.h. das Volumen ergibt sich aus der Summe aller Voxel, deren Enhancement einen festgelegten Schwellenwert übertrifft. Auf diese Weise kann der Tumor 3D-morphologisch und eingeschränkt auch hämodynamisch beurteilt werden. Noch ist die Volumetrie aufgrund unzureichender Standardisierung bezüglich der Vergleichbarkeit der Ergebnisse limitiert und konnte klinisch nicht etabliert werden. Erhobene Messungen sind stark abhängig von der verwendeten Software und den Schwellenwerten des Enhancements. In der aktuellen Literatur finden sich deshalb noch sehr uneinheitliche Ergebnisse. Während einige Studien die automatisierte Volumetrie als signifikant überlegenen Parameter für die frühe Prädiktion des Therapieansprechens beschreiben [41, 42, 70], konnten Minarikova et al. diese Ergebnisse nicht bestätigen und empfehlen den eindimensionalen Durchmesser als geeigneten Prädiktor der pCR [62].

3 Zielsetzung

Ziel jeder neoadjuvanten Chemotherapie (NAC) ist das Erreichen einer pathologischen Komplettremission (pathologic complete response, pCR), da sie ein Surrogatparameter für ein längeres krankheitsfreies Überleben und ein längeres Gesamtüberleben ist. [4, 15, 16, 77, 93] Eine pCR möglichst früh im Therapieverlauf abzuschätzen, hätte eine weitreichende Bedeutung für das Behandlungskonzept, da Patientinnen, die nicht auf die Therapie ansprechen, bereits früh identifiziert, ihre Therapie individuell angepasst und dadurch eventuell eine bessere Langzeitprognose erreicht werden könnte. Die kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchung und die anschließende eindimensionale Messung des Tumordurchmessers nach RECIST-Kriterien 1.1., sowie die qualitative bzw. semi-quantitative Beurteilung der Kontrastmittelkinetik, sind eine Option der Therapieevaluation der NAC. Beide Verfahren weisen jedoch bei der frühen Prädiktion der pCR Einschränkungen auf. [4, 56, 104] RECIST bewertet ausschließlich morphologische Tumorveränderungen, die aber gerade bei der antiangiogenen Therapie, den Veränderungen der Hämodynamik eines Tumors zeitlich nachgestellt sind. Die qualitative bzw. semi-quantitative Beurteilung der Kontrastmittelkinetik kann diese Veränderungen der Hämodynamik zwar beschreiben, ist aber stark abhängig vom Untersucher und weist in Ermangelung absoluter Werte Einschränkungen bei der Vergleichbarkeit der Ergebnisse auf [94].

In vielen Studien wird deshalb aktuell die Wertigkeit weiterer Verfahren für die Bestimmung prädiktiver Parameter einer pCR untersucht. Die funktionelle DCE-MRI ist dabei eine vielversprechende Untersuchungsmodalität, da sie es ermöglicht über die Kontrastmittelkinetik den hämodynamischen Status eines Gewebes zu charakterisieren.

Eine erhebliche Anzahl an Studien hat sich hierbei vor allem mit der qualitativen bzw. semiquantitativen Analyse der Kontrastmittelkinetik beschäftigt [1, 46, 57, 92].

Mittels DCE-MRI können aber auch Gewebeparameter berechnet werden, die eine quantitative Charakterisierung der Hämodynamik des Tumors ermöglichen und deshalb sehr vielversprechend für eine frühe Prädiktion der pCR sind. Nur wenige Studien haben sich mit der Berechnung dieser quantitativen Gewebeparameter beschäftigt. Zudem unterscheiden sich die methodischen Ansätze, die analysierten Gewebeparameter, die verwendete Technik und auch die Ergebnisse der Studien erheblich [3, 9, 23, 52, 53, 68, 72, 108, 109, 112]. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Prüfung einer in das Standardprotokoll der Mamma-MRT integrierten Perfusionsmessung mit DCE-MRI hinsichtlich ihrer Durchführbarkeit und ihrer Wertigkeit für die Responseprädiktion.

4 Material und Methoden

4.1 Studie und Patientenkollektiv

An den Universitätskliniken der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität München wurden unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Nadia Harbeck von Juni 2011 bis Juni 2013 an Brustkrebs erkrankte Patientinnen für die GALADON-Studie (Studiennummer: 2009-013331-37), eine Multi-Center klinische Phase-2-Studie, rekrutiert und mit einer neoadjuvanten Chemotherapie (NAC) behandelt. Sponsor der Studie war die Westdeutsche Studiengruppe GMBH (WSG).

Der Einschluss in die Studie erfolgte prospektiv und konsekutiv. Es wurden alle teilnehmenden Patientinnen umfassend über die Studie aufgeklärt und es wurde eine schriftliche Einverständniserklärung für die Teilnahme eingeholt. Ein positives Votum der Ethikkommission lag zu Studienbeginn vor. Das Patientenkollektiv umfasste Frauen im Alter von 18 - 65 Jahren mit histologisch gesichertem, einseitigem, solidem, lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom (Stadium $>cT2$, N0 oder N+, M0) und bekanntem Her2-Status. Die Patientinnen wurden entsprechend ihres Her2-Status stratifiziert und zwei verschiedenen Behandlungsgruppen zugeteilt:

Therapiegruppe	Neoadjuvante Chemotherapie	Adjuvante Chemotherapie
Gruppe A = Her2-positiv	6xq21 Bevazizumab+Trastuzumab+Docetaxel ₁₀₀	4xq21 E ₉₀ C (Epirubicin 90mg/m ² + Cyclophosphamid 600mg/m ²)+ Trastuzumab q21 bis Woche 52
Gruppe B = Her2-negativ	6xq21 Bevazizumab+Docetaxel ₁₀₀	4xq21 E ₉₀ C

Tab. 3: Therapieschemata nach Her2-Status

Die wichtigsten Ausschlusskriterien der Studie waren das Vorliegen von multizentrischen Tumoren, Fernmetastasen, Schwangerschaft oder eines schweren Erkrankungszustandes. Patientinnen mit Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT-Untersuchung wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

Alle Patientinnen wurden mit einer NAC in 6 Zyklen alle 21 Tage über 18 Wochen behandelt und anschließend operiert. Bei der Operation wurde das Tumorbett reseziert und das Resektat anschließend histopathologisch gemäß der yTNM-Klassifikation bewertet. Das Therapieansprechen von Patientinnen, deren OP-Präparate kein residuelles Tumorgewebe aufwiesen und eine Klassifikation als ypT0, ypN0, L0, V0, Pn0, R0 erreichten, wurde als totale pCR eingestuft. Alle anderen Klassifikationen mit histologisch residuellem

Tumorgewebe wurden als non-pCR eingestuft. Nach der Operation wurden die Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie und bei Bedarf mit Radiotherapie nach AGO-Leitlinien weiterbehandelt. Die adjuvante Chemotherapie wurde bei positivem Her2-Status zusätzlich mit Trastuzumab für ein Jahr durchgeführt. Bei positivem Hormonrezeptorstatus wurde mit endokriner Therapie bzw. Bestrahlung bei entsprechender Indikation nach AGO-Empfehlung behandelt. Primäres Studienziel war die Rate der pathologischen Komplettremissionen (pCR) unter neoadjuvanter Chemotherapie mit Bevacizumab + Docetaxel + Trastuzumab (Gruppe A) und Bevacizumab + Docetaxel (Gruppe B). Sekundäre Studienziele waren die Wertigkeit der verschiedenen bildgebenden Parameter (FDG PET, MRT, DWI, DCE-MRI, Mammographie, Ultraschall) bezüglich der frühen Beurteilung des Therapieansprechens, die Toxizitäten und das Gesamtüberleben der Studienpatienten, die Rate der brusterhaltenden Operationen gegenüber Brustamputationen sowie die Identifikation eines Markers in Tumorgewebe und Serum, der Hinweis auf das Therapieansprechen geben kann. [29] Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich nur mit den DCE-MRI Aspekten der GALADON-Studie.

4.2 MR-Bildgebung

Bei allen Patientinnen wurden 3 MRT-Untersuchungen im Verlauf durchgeführt. Eine Untersuchung wurde vor Therapiebeginn, eine nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie und eine nach Ende der Therapie durchgeführt. Alle Bilddaten wurden mit einem 3-Tesla-MRT (Magnetom Verio Syngo MR B19, Siemens Healthcare, Erlangen) und einem standardisierten MRT-Protokoll akquiriert. Zunächst wurde jeweils eine konventionelle, native T2-gewichtete und T1-gewichtete axiale Sequenz aufgenommen. Daraufhin wurde mit einem Kontrastmittel-Injektor ein Bolus Gadobutrol (Gadovist, Bayer Schering) in der Standarddosis von 0,1 mmol pro kg Körpergewicht intravenös mit einer Rate von 2 ml/s verabreicht und mit 30 ml Kochsalzlösung nachgespült. Während und nach dieser Kontrastmittelgabe wurden über eine Zeitspanne von 60s T1-gewichtete Aufnahmen mit einer Zeitauflösung von 2s für die Bestimmung der Gewebeparameter akquiriert (Sequenzparameter siehe Tabelle 4). Anschließend wurden die konventionellen hochauflösten T1-gewichteten, kontrastverstärkten Bilder aufgenommen.

Parameter	Werte
Matrixgröße	128 x 104 x 44
Field of View	360 x 291 mm ²
Räumliche Auflösung in der Schicht	2,8 x 2,8 mm ²
Schichtdicke	3,0 mm
Echozeit/Repetitionszeit	0,75/2,08 ms
Anregungswinkel	19°
Frequenzbreite	1220 hz/px
Beschleunigungstechnik: TWIST	pA = 0,24 pB = 0,22
Parallele Bildgebung: GRAPPA	Beschleunigungsfaktor 2

Tab. 4: Sequenzparameter der Perfusionsaufnahmen

4.3 DCE-MRI – Bestimmung der Gewebeparameter

Für die Erstellung zeitabhängiger Signalintensitäts- bzw. Kontrastmittelkonzentrations-Zeit-Kurven mussten zunächst die Regionen des Tumorgewebes, sowie ein großes zuführendes Blutgefäß (AIF) segmentiert werden. Anschließend wurden die Perfusionsparameter Plasmafluss (F_p), intravaskuläres Plasmavolumen (V_p) und das Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt (PS) aus den Kontrastmittelkonzentrations-Zeit-Kurven mit einem Zwei-Kompartiment-Uptake-Modell der Tracerkinetik berechnet.

4.3.1 Definition der Tumorregionen und AIF

Mit der Software „DIPP“ des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), wurden die Tumorregionen und als AIF jeweils ein Bereich der Aorta ascendens segmentiert [67, 95]. Die Segmentationen wurden auf den räumlich hochaufgelösten Subtraktionsbildern mit Hilfe des Segmentation-Tools vorgenommen und erst anschließend auf die zeitlich hochaufgelösten dynamischen T1-gewichteten Perfusionssequenzen umgerechnet. Diese Vorgehensweise war notwendig, da die Perfusionssequenzen, durch die Art ihrer Akquisition eine hohe zeitliche, jedoch eine schlechte räumliche Auflösung aufwiesen, die für eine Abgrenzbarkeit des Tumorgewebes stark eingeschränkt war. Die Tumoren wurden auf axialen, sagittalen und coronaren Schichtbildern mit einer Interpolation vorsegmentiert und Ungenauigkeiten schichtweise auf den axialen Bildern manuell nachbearbeitet. Zentrale Nekrosen wurden aufgrund ihrer schlechten Abgrenzbarkeit mitsegmentiert, während durch Metallclipeinlage hervorgerufene Artefaktbereiche von der Segmentation ausgeschlossen wurden. Für die Segmentation der AIF wurde die Aorta ascendens über mehrere Schichten

ihres 3D-Volumens segmentiert. Das in der Literatur für kleine Blutgefäße beschriebene Problem eines Partialvolumenfehlers der arteriellen Inputfunktion konnte durch einen ausreichenden Abstand zu der Gefäßwand minimiert werden [44]. Eine erfahrene senologische Radiologin überprüfte die Segmentationen anhand der gesamten vorliegenden Bilddaten unter Kenntnis der Tumorage und -ausdehnung. Anschließend konnten die Segmentationen auf die Perfusionsbilder umgerechnet werden.

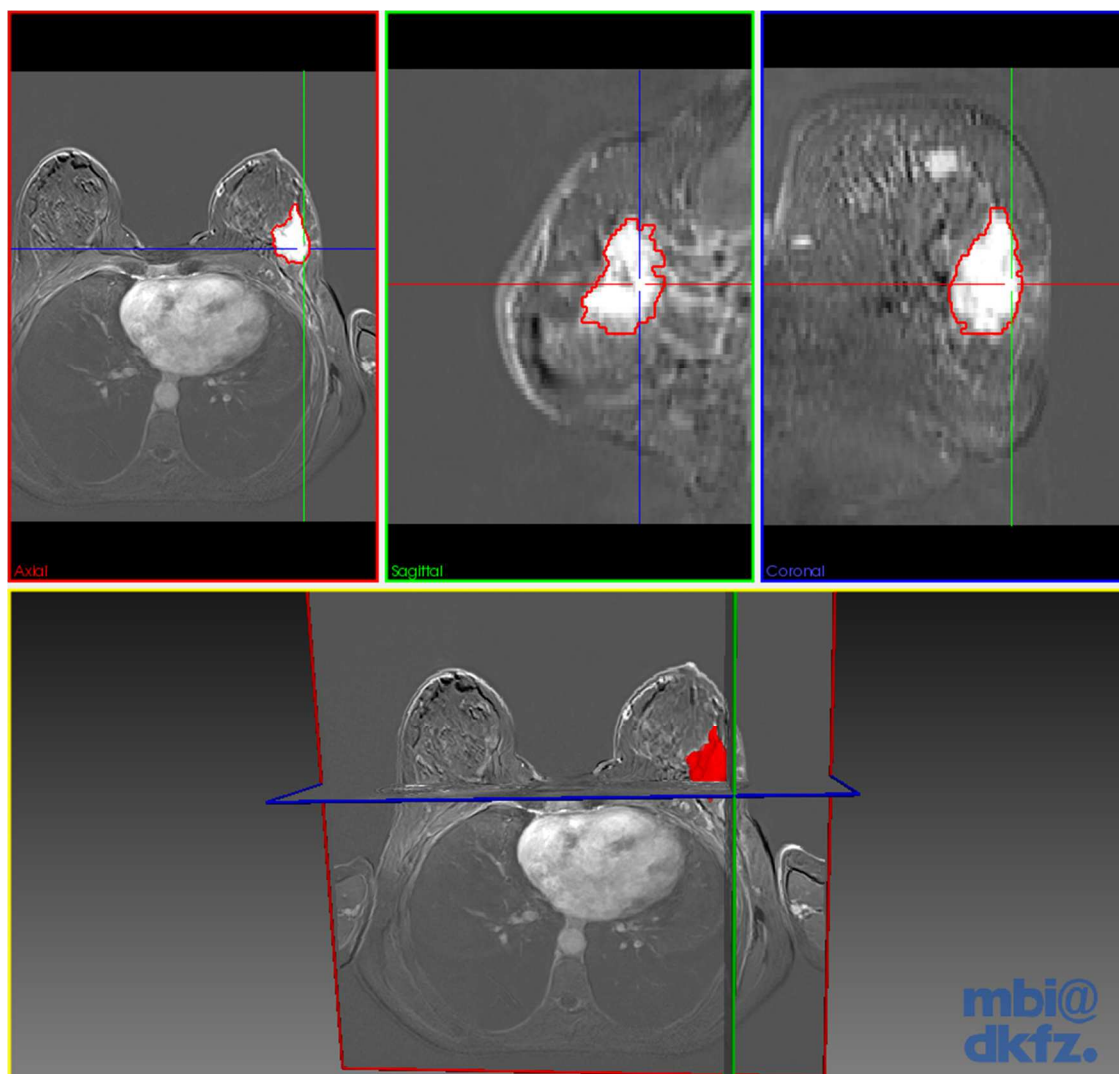


Abb. 9: Segmentation eines Primärtumors auf axialen, sagittalen und coronaren Schichtbildern der SUB3-Sequenz (oben), 3D-Darstellung des Tumorgewebes (unten). [95]

4.3.2 Analyse der Kontrastmittelkinetik zur Quantifizierung der Gewebepfusion

Nach der Umrechnung auf die Bilder der Perfusionssequenzen konnten die Kontrastmittel-Konzentrationszeit-Kurven für Tumorgewebe und AIF bestimmt werden. Wie bereits in Kapitel 2.3.1 beschrieben, wurde dabei eine lineare Näherung $c(t) = k \times (S(t) - S_0)$ verwendet, wobei S_0 das gemittelte Signal vor der Ankunft des Kontrastmittels ist.

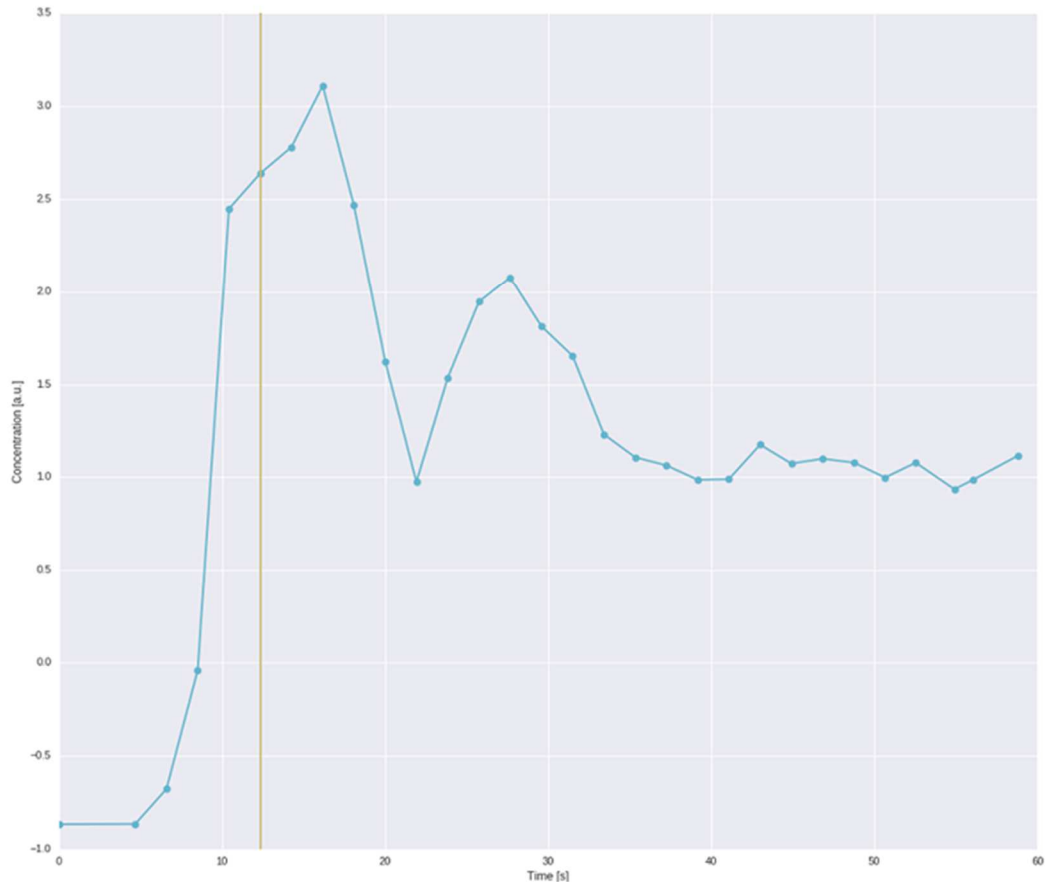


Abb. 10: Kontrastmittelkonzentrationskurve in der Aorta (Beispiel Pat. 8, 2. MRT)

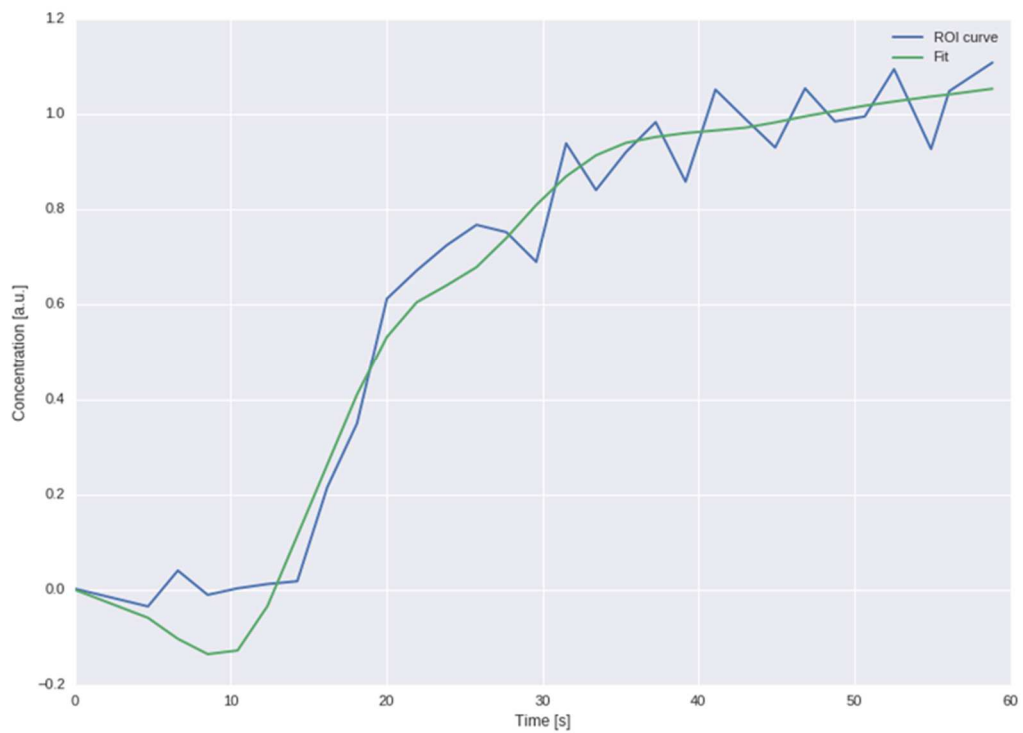


Abb. 11: Näherungsweise KM-Konzentrationskurven des Tumorgewebes, die sich aus dem Zeitverlauf der Signalintensität nach KM-Gabe ergeben (Pat. 8, 2. MRT)

Die weiteren Berechnungen wurden nach den Prinzipien der Tracerkinetik (vgl. Kapitel 2.3.1) durchgeführt. Zur Modellierung der Kontrastmittelkinetik bzw. für die analytische Definition der Gewebeantwortfunktion wurde dabei das 2-Kompartiment-Uptake-Modell gewählt. [44] Das 2-Kompartiment-Uptake-Modell beschreibt ein Gewebe bestehend aus zwei Kompartimenten, nämlich dem Intravasalraum und dem extravasalen Extrazellulärraum. Durch den arteriellen Blutfluss F_P erreicht das Kontrastmittel intravasal das Kapillarnetz des Gewebes und wird von dort über die venösen Gefäße abtransportiert. Ein Teil des Kontrastmittels kann zusätzlich über die Gefäßwand in den extravasalen Extrazellulärraum extravasieren. Dieser Vorgang wird durch das Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt (PS) beschrieben.

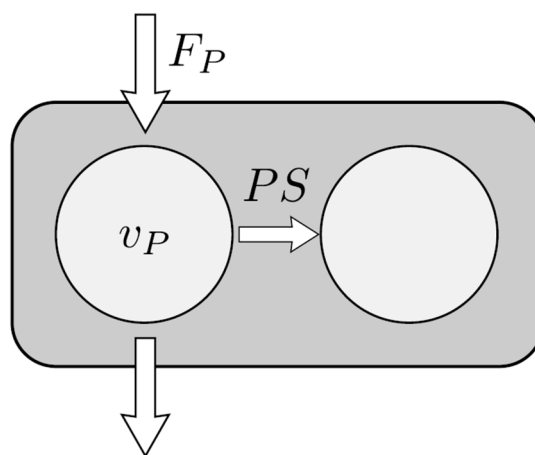


Abb. 12: 2-Kompartiment-Uptake-Modell mit Intravasal- und extravasalem Extrazellulärraum. Die Annahme einer konstant geringen KM-Konzentration im Extrazellulärraum verhindert eine Bestimmung des extravasalen Volumens (V_E). [43]

Grund für die Verwendung des 2-Kompartiment-Uptake-Modells war die wesentliche Modellannahme, dass die Kontrastmittelkonzentration im Interstitium konstant gering und somit viel kleiner als im Plasma ist. Die geringe KM-Anreicherung im Interstitium kann durch ein kleines PS, ein großes extravasales Volumen (V_E) oder wie in dieser Arbeit durch die kurze Zeitspanne der Bildakquisition bedingt sein. Nach der analytischen Definition der Residuenfunktion mit Hilfe des beschriebenen 2-Kompartiment-Uptake-Modells und der Bestimmung der Konzentrationskurven für Gewebe und AIF, konnten über die Gleichung $c(t) = F_P R(t) \otimes c_A(t)$ (vgl. Kapitel 2.3.1) und geeignete mathematische Verfahren wie z.B. den Levenberg-Marquardt-Algorithmus die absoluten Werte für F_P , V_P , PS und MTT bestimmt werden. Eine Berechnung des Gewebeparameters V_E war bei dieser Modellannahme hingegen nicht möglich. [43, 44]

Abbildung 13 zeigt die Berechnung der Gewebeparameter mit eigens im „Josef-Lissner-Laboratory for Biomedical Imaging“ an der Klinik und Poliklinik für Radiologie entwickelter Software (geschrieben von Andreas Mittermeier, MSc, in Python 2.7.12)

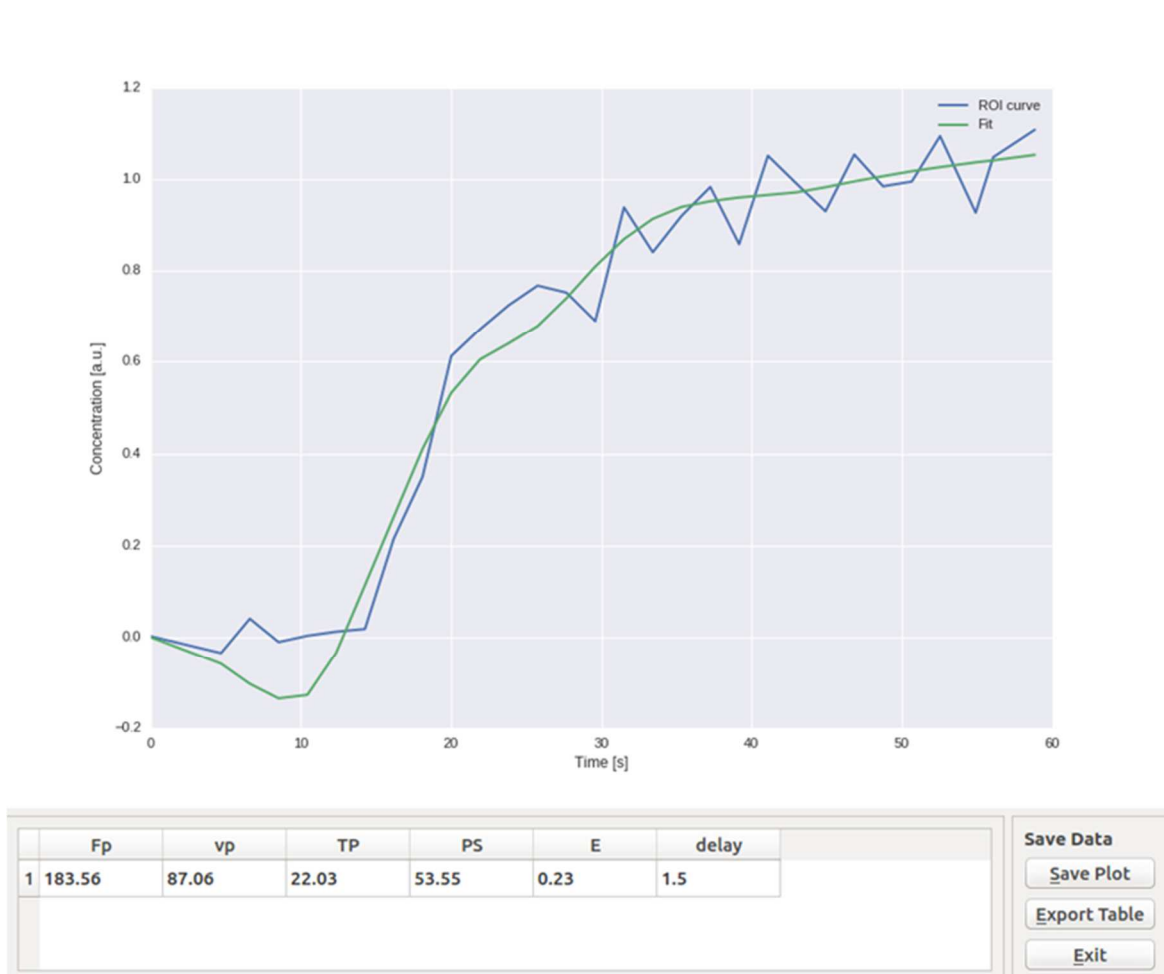


Abb. 13: Kontrastmittelkonzentrationskurve des Tumorgewebes im zeitlichen Verlauf mit berechneten Gewebeparametern (Beispiel Pat. 8, 2. MRT).

4.4 RECIST

Die RECIST-Messungen wurden mit der Software „*syngo.via*“ von Siemens durchgeführt und anschließend anhand der in Kapitel 2.3.2 beschriebenen RECIST 1.1-Leitlinien bewertet. Alle Messungen wurden auf Subtraktionsbildern durchgeführt, da sich der Tumor auf diesen bestmöglich abgrenzen lässt. Gemäß RECIST-Kriterien wurden auf den entsprechenden axialen Schichtbildern die größten Durchmesser der Läsionen bestimmt und anschließend die Einteilung in „Target Läsionen (TL)“ und „Non Target Läsionen (Non-TL)“ vorgenommen. Schichtebene und räumliche Orientierung des Durchmessers konnten sich bei den einzelnen Untersuchungen erheblich ändern, da sich die RECIST-Messung ausschließlich an der jeweils maximalen Ausbreitung des Tumors orientiert.

Bei extranodalen Läsionen wurde der maximale Längsachsendurchmesser (LAD) bestimmt, während bei vergrößerten Lymphknoten der maximale Kurzachsendurchmesser (SAD) gemessen wurde. Die Target-Läsionen konnten anschließend zu einer Summe addiert werden. Die beschriebenen Messungen wurden jeweils für die ersten zwei MRT-Untersuchungen durchgeführt und die Verlaufsentwicklung gemäß RECIST als CR, PR, PD oder SD eingestuft (vgl. Kapitel 2.3.2). Abbildung 15 zeigt exemplarisch die RECIST-Messung eines Primärtumors und Lymphknotens.

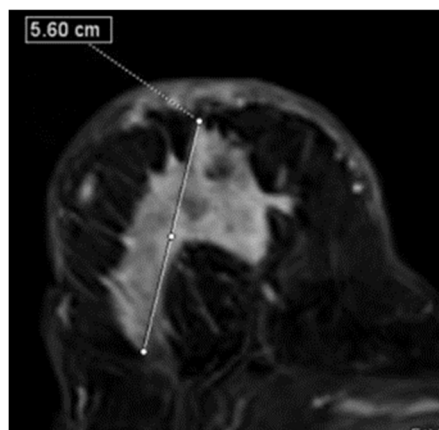


Abb. 14a



Abb. 14b

Abb. 14 a-b: Messung des maximalen LAD eines Primärtumors (a). Messung des maximalen SAD eines vergrößerten Lymphknotens (b).

4.5 Volumetrie

Die Tumoren wurden wie bei der Bestimmung der Gewebeparameter mit der Region-Growing-Funktion des *Segmentation tool* der Software „DIPP“ auf den kontrastreichen Subtraktionsbildern in den sagittalen, axialen und coronaren Schichtbildern vorsegmentiert und manuell nachbearbeitet. Regionen innerhalb des Tumors, die aufgrund einer Clipseinlage, einer Stanze oder Tumornekrose keine Signalintensität zeigten, wurden ebenfalls mitsegmentiert, da sie teilweise nur unzureichend abgegrenzt werden konnten und ihr Signalausfall für die Volumetrie keine entscheidende Rolle spielte. Die Tumorumfänge ergaben sich aus der Summe aller Voxel der Segmentation und wurden mit der Software „DIPP“ berechnet.

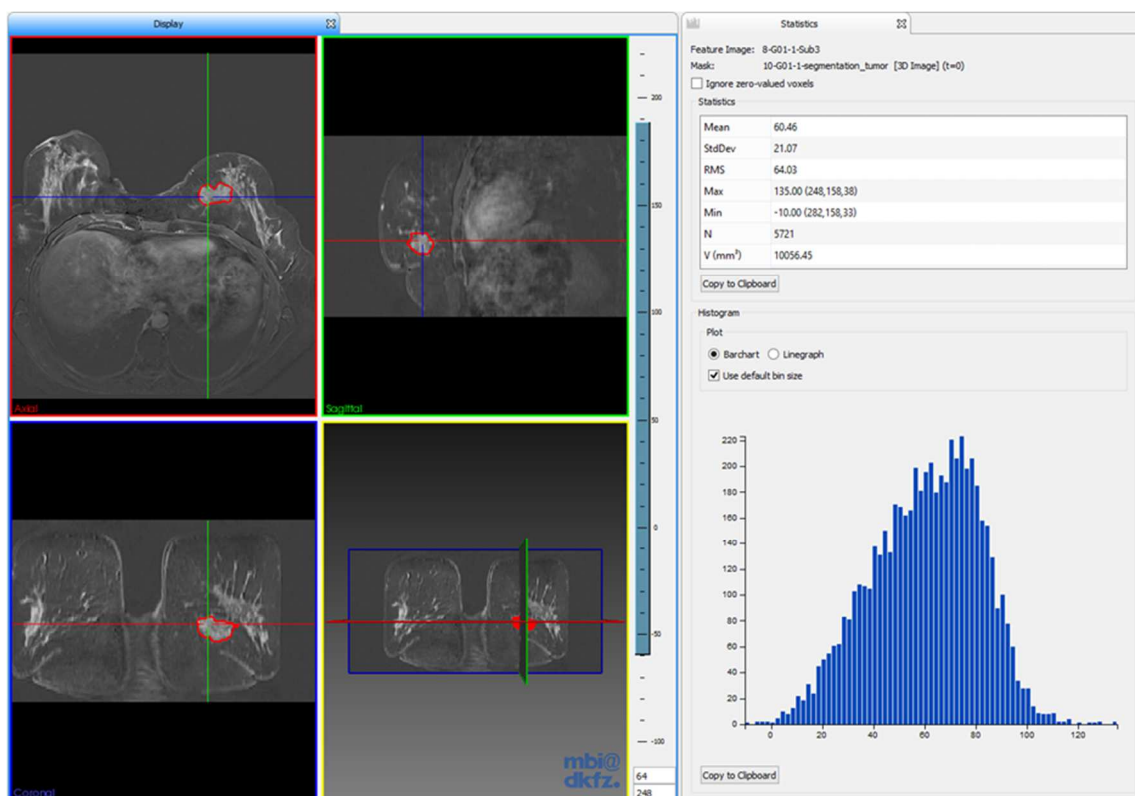


Abb. 15: Volumenberechnung in cm³. [95]

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der Studienlaufzeit erfüllten 10 von insgesamt 23 an der Studie teilnehmenden Patientinnen die Einschlusskriterien für unsere vollständige MRT-radiologische Datenerhebung. Das Kollektiv bestand aus Frauen, die zum Zeitpunkt der 1. MRT-Untersuchung zwischen 41 und 65 Jahre alt waren (mittleres Alter $50,8 \pm 9,7$). Die Tumoren aller 10 Patientinnen wurden histologisch als NSTs eingestuft, wovon 2 mäßig und 8 schlecht differenziert waren. Der Rezeptorstatus war bei einer Patientin triple-positiv (Her2-Typ; pCR), bei 5 Patientinnen triple-negativ (basaler Typ; 4 pCR und 1 non-pCR), sowie bei 4 Patientinnen hormonrezeptorsensitiv und Her2-negativ (luminal A/B-Typ; alle non-pCR). Insgesamt stufte die histopathologische Untersuchung nach yTNM-Klassifikation das Therapieansprechen bei 5 Patientinnen als pCR und bei 5 Patientinnen als non-pCR ein.

Patient	Alter	Histologischer Typ	Grading	Östrogenrezeptor in %	Progesteronrezeptor in %	HER2 - Status	yTNM - Klassifikation	pCR/ non pCR
1	41	NST	3	100 %	95 %	positiv	ypT0, ypNX, L0, V0, Pn0, R0	pCR
2	65	NST	3	< 1% (neg.)	< 1% (neg.)	negativ	ypT0, ypN0, L0, V0, Pn0, R0	pCR
3	64	NST	3	80 %	20 %	negativ	ypT2, ypN0, L0, V0, Pn0, R0	non pCR
4	45	NST	3	80 %	80 %	negativ	ypT1a, ypNX, L0, V0, Pn0, R0	non pCR
5	42	NST	3	< 1% (neg.)	< 1% (neg.)	negativ	ypT0, ypN0, L0, V0, Pn0, R0	pCR
6	41	NST	3	< 1% (neg.)	< 1% (neg.)	negativ	ypT3, ypN2a, L1, V0, Pn0, R0	non pCR
7	62	NST	2	75%	15%	negativ	ypT3, ypN1a, L1, V1, Pn0, R0	non pCR
8	42	NST	3	< 1% (neg.)	< 1% (neg.)	negativ	ypT0, ypNX, L0, V0, Pn0, R0	pCR
9	48	NST	3	70 %	75 %	negativ	ypT3, ypN1a, L0, V0, Pn0, R0	non pCR
10	58	NST	2	< 1% (neg.)	< 1% (neg.)	negativ	ypT0, ypN0, L0, V0, Pn0, R0	pCR

Tab. 5: Patientendaten und Tumoreigenschaften

5.2 Untersuchungsparameter

Für die MRT-Basisuntersuchung und die MRT-Untersuchung nach dem 1. Zyklus Chemotherapie wurden jeweils RECIST-Durchmesser, Volumetrie und die hämodynamischen Gewebeparameter F_P , V_P , PS und MTT bestimmt und anschließend ihre relative prozentuale Entwicklung berechnet. Zwischen den beiden MRT-Untersuchungen lag eine Zeitspanne von minimal 19 bis maximal 40 Tagen ($27,6 \pm 6,7$ Tage). Es wurden jeweils die Parameter der ersten und zweiten MRT-Untersuchung, sowie die prozentualen Parameteränderungen im Verlauf auf Unterschiede zwischen den Patientinnen mit pCR und non-pCR untersucht. Die Ergebnisse wurden mit deskriptiver Statistik in Form von Säulendiagrammen dargestellt. Grüne Säulen wurden für Patientinnen mit Erreichen der histopathologischen pCR verwendet, rote Säulen zeigen die Parameterentwicklung für Patientinnen mit non-pCR.

Pat	R_1	R_2	Resp.	F_{P1}	F_{P2}	V_{P1}	V_{P2}	PS_1	PS_2	MTT_1	MTT_2	V_1	V_2
1	32	29	SD	246,26	25,55	24,38	0,14	40,73	36,37	5,10	0,14	10,06	3,11
2	32	24	SD	97,09	24,98	18,60	9,49	11,82	3,40	10,25	20,06	14,99	6,05
3	45	38	SD	93,23	21,43	12,39	2,79	7,56	6,21	7,38	6,06	4,85	2,92
4	39	37	SD	14,32	17,35	12,48	17,14	0,73	0	49,77	59,27	18,71	11,16
5	14	13	SD	104,26	50,21	20,93	3,86	13,68	9,95	10,65	3,85	2,18	0,16
6	75	66	SD	810,49	266,06	53,44	14,49	21,47	32,22	3,85	2,91	55,71	33,39
7	59	56	SD	48,69	43,91	13,73	9,55	29,43	27	10,54	8,08	48,12	39,68
8	40	38	SD	316,91	183,56	43,25	87,06	43,31	53,55	7,20	22,03	19,51	12,44
9	64	39	PR	167,44	10,67	41,52	6,30	13,32	7,24	13,78	21,09	25,12	5,05
10	55	41	PR	195,96	115,42	17,91	12,33	9,62	19,9	5,23	5,46	11,55	5,90

Tab. 6: Ergebnisse RECIST-Messung, Perfusionsquantifizierung und Volumetrie für die 1. und 2. MRT-Untersuchung; R = Durchmesser in mm, Resp. = Response-Klassifikation nach RECIST; F_P und PS in $\frac{ml}{100 ml min}$, V_P in $\frac{ml}{100 ml}$, MTT in s, V = Volumen in cm^3

5.2.1 Quantitative Gewebeparameter

Plasmafluss - F_P

Der mittlere Plasmafluss F_P lag bei der Basisuntersuchung für alle Tumoren bei 209,47 ($14,32 - 810,49$) $\frac{ml}{100 ml min}$. Die 5 Tumoren mit pCR hatten dabei einen mittleren F_P von 192,10 ($97,09 - 316,91$) $\frac{ml}{100 ml min}$, während Tumoren mit non-pCR einen F_P von 226,83 ($14,32 - 810,49$) $\frac{ml}{100 ml min}$ erreichten. Nach dem 1. Zyklus Chemotherapie verringerte sich

der Plasmafluss F_P bei allen Tumoren mit Ausnahme der Patientin 4. Bei ihr stieg der F_P um 20% gegenüber der Basisuntersuchung an. Insgesamt reduzierte sich der mittlere F_P auf $75,91 \frac{ml}{100 ml min}$ (10,67 - 266,06) und die durchschnittliche Abnahme lag bei -59,8% (-94% bis 21%).¹ Bei Tumoren mit pCR verringerte sich der mittlere F_P auf $79,94 \frac{ml}{100 ml min}$ mit einer Abnahme um durchschnittlich -58,4% (-90% bis 41%). Bei Tumoren mit non-pCR lag F_P bei $71,88 \frac{ml}{100 ml min}$ (10,67 - 266,06) und die mittlere Abnahme bei -45,4% (-94% bis 21%).

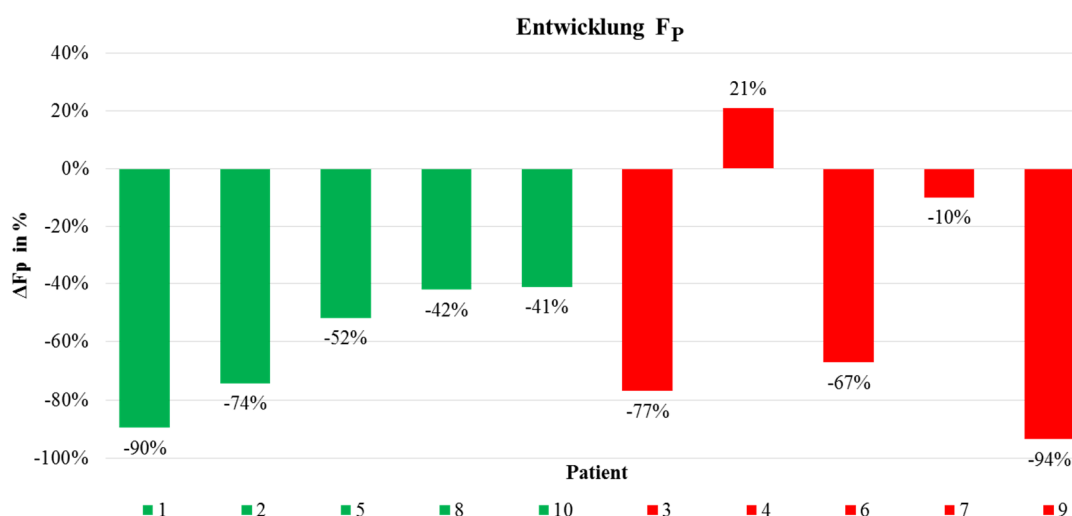


Abb. 16: Entwicklung F_P MRT 1 zu MRT 2 in %; Grün = pCR, Rot = non-pCR.

Patient	1	2	5	8	10	3	4	6	7	9
MRT 1	246,26	97,09	104,26	316,91	195,96	93,23	14,32	810,49	48,69	167,44
MRT 2	25,55	24,98	50,21	183,56	115,42	21,43	17,35	266,06	43,91	10,67

Tab. 7: Absolute Werte für F_P bei MRT 1 und MRT 2

Die Patientengruppen wiesen bezüglich des Plasmaflusses F_P bei der Basisuntersuchung keine wesentlichen Unterschiede auf. Die mittlere prozentuale Abnahme zwischen den beiden MRT-Untersuchungen hatte in beiden Gruppen ebenfalls einen sehr ähnlichen Trend, war aber für Patientinnen mit pCR geringfügig größer.

¹ Die folgenden prozentualen Angaben beschreiben jeweils den Mittelwert der prozentualen Parameterveränderungen für entweder das gesamte Patientenkollektiv, die Patientinnen mit pCR oder die Patientinnen mit non-pCR.

Gewebeplasmavolumen - V_P

Der durchschnittliche Wert von V_P lag bei der Basisuntersuchung insgesamt bei 25,86 $\frac{ml}{100 ml}$, bei Tumoren mit pCR bei 25,01 $\frac{ml}{100 ml}$ und bei Tumoren mit non-pCR bei 26,71 $\frac{ml}{100 ml}$. Nach dem 1. Zyklus Chemotherapie verringerte sich das V_P bei allen Patientinnen bis auf zwei Ausnahmen (Patientin 4 und 8) und es ergab sich für alle Tumoren ein mittleres V_P von 16,32 $\frac{ml}{100 ml}$. Die durchschnittliche Reduktion zur Basisuntersuchung lag bei -38,8% (-99% bis 101%). Das mittlere V_P der Tumoren mit pCR war 22,58 $\frac{ml}{100 ml}$ und die durchschnittliche Abnahme -32% (-99% bis 101%). Das mittlere V_P der Tumoren mit non-pCR reduzierte sich um durchschnittlich -45,6% (-85% bis 37%) und lag im Mittel bei 10,05 $\frac{ml}{100 ml}$.

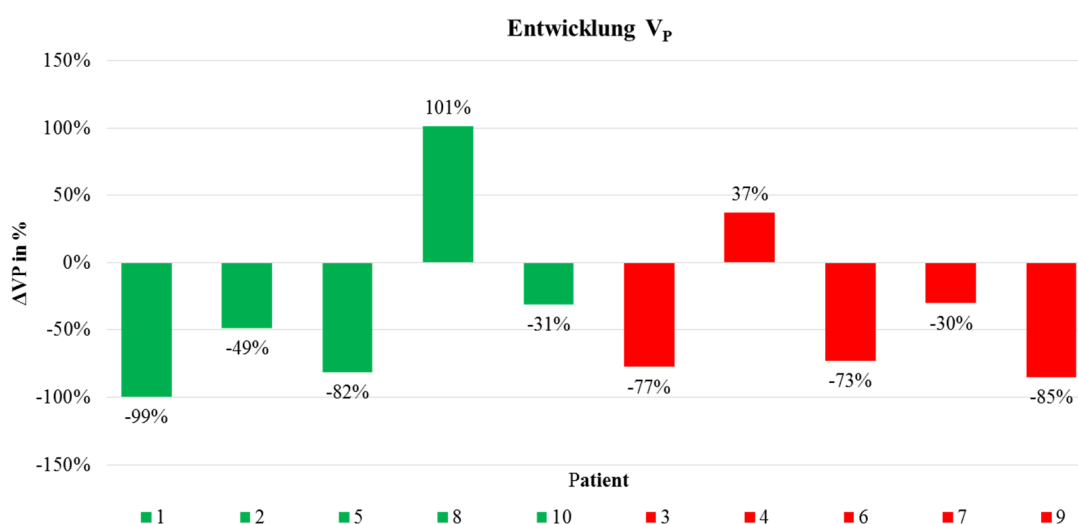


Abb. 17: Entwicklung V_P MRT 1 zu MRT 2 in %; Grün = pCR, Rot = non-pCR.

Patient	1	2	5	8	10	3	4	6	7	9
MRT 1	24,38	18,60	20,93	43,25	17,91	12,39	12,48	53,44	13,73	41,52
MRT 2	0,14	9,49	3,86	87,06	12,33	2,79	17,14	14,49	9,55	6,30

Tab. 8: Absolute Werte für V_P bei MRT 1 und MRT 2

Das V_P zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung wies keine Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven auf. Die mittlere Abnahme des V_P während des Therapieverlaufs zeigte für beide Patientengruppen einen ähnlichen Trend.

Permeability-surface area product – PS

Bei der 1. MRT-Untersuchung lag der mittlere Wert des PS bei allen Tumoren bei $19,17 \frac{ml}{100 ml min}$ (0,73 - 43,31), bei Tumoren mit pCR bei $23,83 \frac{ml}{100 ml min}$ (9,62 - 43,31) und bei Tumoren mit non-pCR bei $14,50 \frac{ml}{100 ml min}$ (0,73 - 29,43). Bei der 2. Untersuchung zeigte das PS bei 3 Patientinnen eine Zunahme und bei 7 Patientinnen eine Abnahme. Es ergab sich insgesamt für alle Tumoren ein mittleres PS von $19,58 \frac{ml}{100 ml min}$ und durchschnittlich eine prozentuale Abnahme um -10% (-100% bis 107%). Bei Tumoren mit pCR ergab sich ein PS von $24,63 \frac{ml}{100 ml min}$ und eine durchschnittliche Zunahme um 4,4% (-71% bis 107%), während Tumoren, die als non-pCR klassifiziert wurden, ein mittleres PS von $14,53 \frac{ml}{100 ml min}$ und eine durchschnittliche Abnahme um -24,4% (-100% bis 50%) aufwiesen.

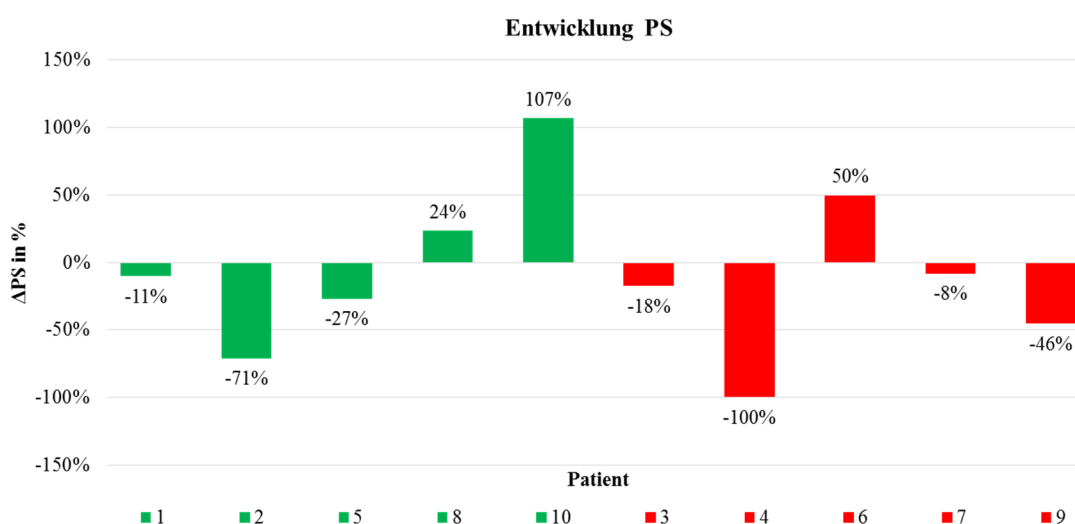


Abb. 18: Entwicklung PS MRT 1 zu MRT 2 in %; Grün = pCR, Rot = non-pCR.

Patient	1	2	5	8	10	3	4	6	7	9
MRT 1	40,73	11,82	13,68	43,31	9,62	7,56	0,73	21,47	29,43	13,32
MRT 2	36,37	3,4	9,95	53,55	19,9	6,21	0	32,22	27	7,24

Tab. 9: Absolute Werte für PS bei MRT 1 und MRT 2

Die Entwicklungen für PS zeigten große Unterschiede innerhalb der einzelnen Patientengruppen, weshalb kein deutlicher Trend für eine Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern gezeigt werden konnte.

Mean transit time – MTT

Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung war die mittlere MTT der untersuchten Tumoren 12,38 (3,85 - 49,77) s, bei Tumoren mit pCR 7,69 (5,1 - 10,65) s und bei Tumoren mit non-pCR 17,06 (3,85 - 49,77) s. Nach dem 1. Zyklus Chemotherapie zeigte die MTT bei 5 Patientinnen eine Zunahme und bei 5 Patientinnen eine Abnahme. Die durchschnittliche MTT lag bei 14,9 (0,14 - 59,27) s und im Vergleich zur Basisuntersuchung bestand eine durchschnittliche Zunahme von 15,2 % (-97% bis 206%). Die Tumoren mit pCR hatten eine mittlere MTT von 10,31 (0,14 - 22,03) s und verzeichneten einen durchschnittlichen Anstieg um 29 % (-97% bis 206%). Tumoren mit non-pCR wiesen einen mittleren Anstieg von 1,4 % (-24% bis 53%) und eine MTT von 14,9 (2,91 - 59,27) s auf.

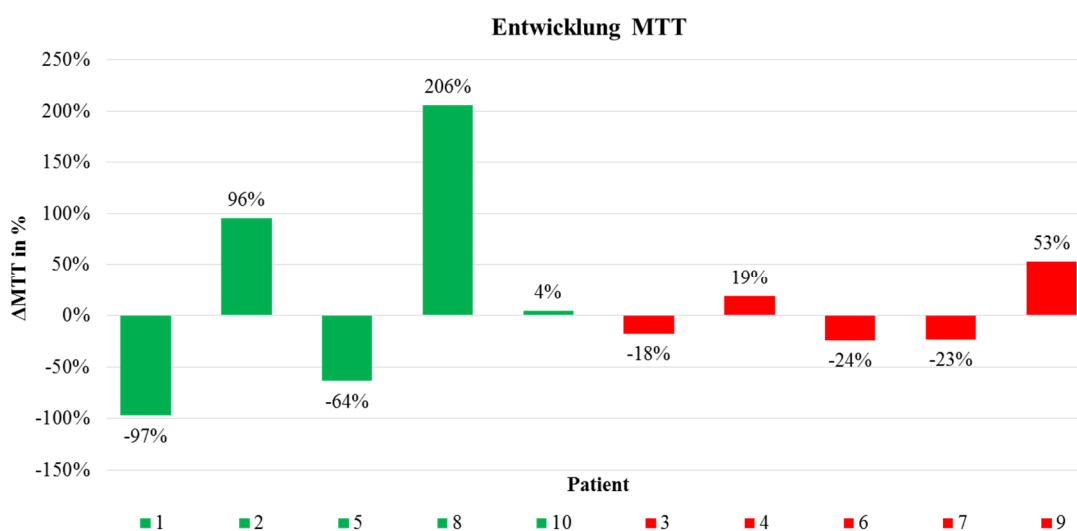


Abb. 19: Entwicklung MTT MRT 1 zu MRT 2 in %; Grün = pCR, Rot = non-pCR.

Patient	1	2	5	8	10	3	4	6	7	9
MRT 1	5,1	10,25	10,65	7,2	5,23	7,38	49,77	3,85	10,54	13,78
MRT 2	0,14	20,06	3,85	22,03	5,46	6,06	59,27	2,91	8,08	21,09

Tab. 10: Absolute Werte für MTT bei MRT 1 und MRT 2

Die mittlere MTT verlängerte sich im Verlauf in beiden Patientengruppen. Allerdings waren die Änderungen der MTT innerhalb der einzelnen Patientengruppen sehr unterschiedlich, sodass Patientinnen mit pCR, nicht sicher von Patientinnen mit non-pCR differenziert werden konnten.

5.2.2 RECIST

Die RECIST-Messungen ergaben sich bei 7 Patientinnen ausschließlich aus dem Durchmesser des Primärtumors, bei 3 Patientinnen (Patientin 3, 6 und 10) wurde zudem ein Lymphknoten als Targetläsion eingestuft und jeweils der größte Kurzachsendurchmesser zum Primärtumor addiert. Bei der Basisuntersuchung lag der mittlere RECIST-Durchmesser der 10 untersuchten Tumoren bei 45,5 (14 - 75) mm, bei den 5 Tumoren mit pCR bei 34,6 (14 - 55) mm und bei den 5 Tumoren mit non-pCR bei 56,4 (39 - 75) mm. Nach dem 1. Zyklus Chemotherapie wiesen alle Tumoren eine mittlere Größenreduktion von 14,8% (-39% bis -5%) auf und der durchschnittliche Tumordurchmesser lag bei 38,1 (13 - 66) mm. Die 5 Tumoren mit pCR erreichten dabei einen mittleren Durchmesser von 29 (13 - 41) mm und eine durchschnittliche Reduktion um 14,2% (-5% bis -25%), während Tumoren mit non-pCR einen mittleren Durchmesser von 47,2 (37 - 66) mm aufwiesen und sich im Durchschnitt um 15,4% (-5% bis -39%) verkleinerten. Insgesamt konnten nach dem 1. Zyklus Chemotherapie gemäß RECIST-Kriterien 8 Tumoren (Patientin 1-8) als „stable disease“ (SD) und 2 Tumoren (Patientin 9 und 10) als „partial response“ (PR) klassifiziert werden.

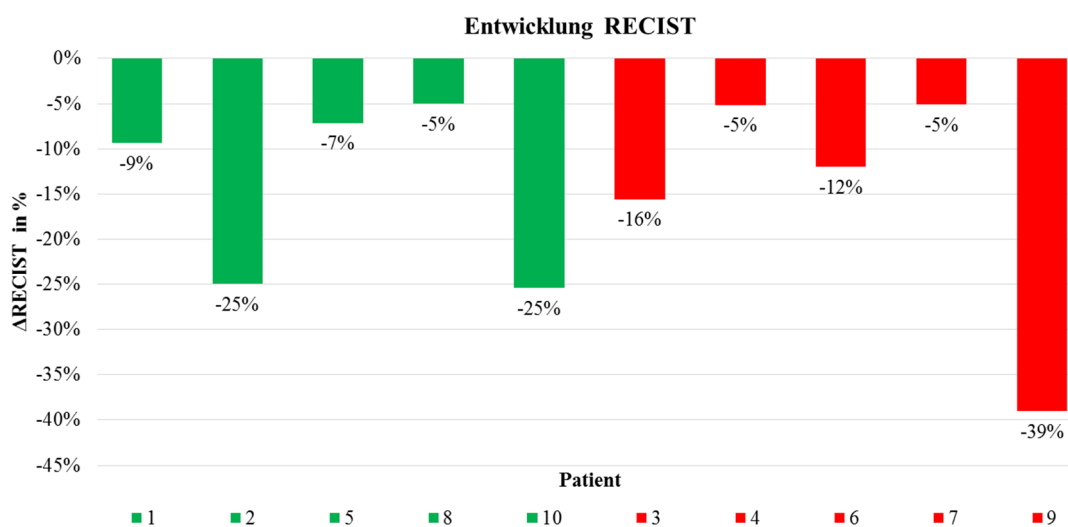


Abb. 20: Entwicklung RECIST MRT 1 zu MRT 2 in %; Grün = pCR, Rot = non-pCR.

Patient	1	2	5	8	10	3	4	6	7	9
MRT 1	32	32	14	40	55	45	39	75	59	64
MRT 2	29	24	13	38	41	38	37	66	56	39

Tab. 11: Absolute Werte für RECIST bei MRT 1 und MRT 2

Es fiel auf, dass sich die Tumordurchmesser der beiden Patientenkollektive bereits vor Chemotherapie in ihrer Größe unterschieden. Tumoren mit pCR hatten durchschnittlich einen kleineren Durchmesser als Tumoren mit non-pCR. Die prozentuale Änderung des Durchmessers im Therapieverlauf war hingegen in beiden Patientengruppen nahezu identisch.

5.2.3 Volumetrie

Bei der Basisuntersuchung lag das mittlere Volumen aller Tumoren bei 21,08 (2,18 - 55,71) cm³. Mit einem durchschnittlichen Volumen von 11,66 (2,18 - 19,51) cm³ waren die Tumoren mit pCR dabei kleiner als die Tumoren mit non-pCR, die ein Durchschnittsvolumen von 30,50 (4,85 - 55,71) cm³ aufwiesen. Nach dem 1. Zyklus Chemotherapie zeigten sich die Tumoren mit einem mittleren Volumen von 11,99 (0,16 - 39,68) cm³ und durchschnittlich um -52,5 % (-93% bis -18%) Größenreduziert. Die Tumoren mit pCR waren dabei um -61,4 % (-93% bis -36%) reduziert und hatten ein mittleres Volumen von 5,53 (0,16 - 12,44) cm³, während Tumoren mit non-pCR eine durchschnittliche Verkleinerung um -43,6 % (-80% bis -18%) und ein mittleres Volumen von 18,44 (2,92 - 39,68) cm³ aufwiesen.

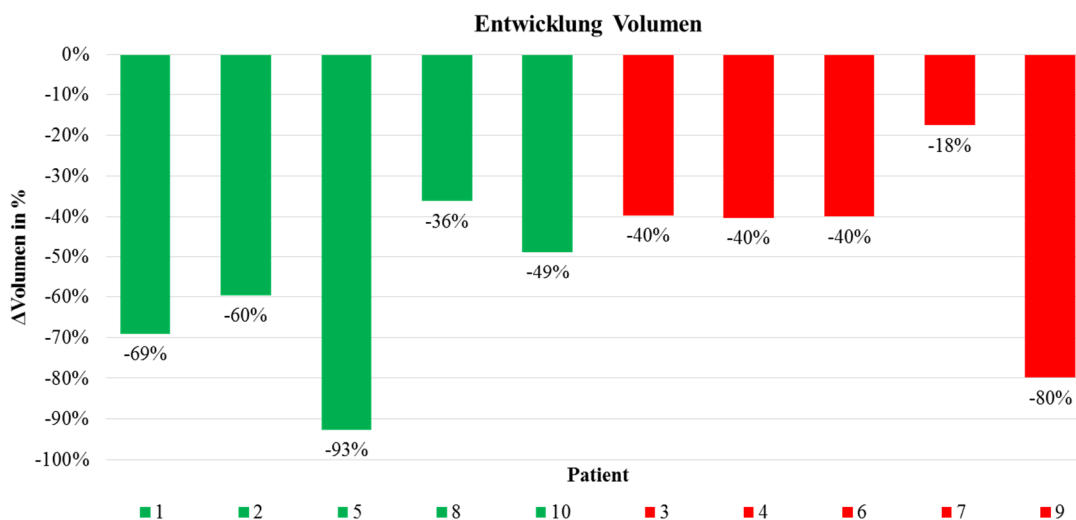


Abb. 21: Entwicklung Volumen MRT 1 zu MRT 2 in %; Grün = pCR, Rot = non-pCR

Patient	1	2	5	8	10	3	4	6	7	9
MRT 1	10,06	14,99	2,18	19,51	11,55	4,85	18,71	55,71	48,12	25,12
MRT 2	3,11	6,05	0,16	12,44	5,9	2,92	11,16	33,39	39,68	5,05

Tab. 12: Absolute Werte für das Volumen bei MRT 1 und MRT 2

Ähnlich wie bei den RECIST-Messungen, bestanden auch bei den Tumorumfängen bereits vor Therapiebeginn Größenunterschiede zwischen den Patientengruppen. Tumoren, die eine spätere histopathologische pCR erreichten, wiesen dabei ein kleineres Volumen auf als Tumoren mit non-pCR. Zudem zeigten die beiden Patientengruppen im Therapieverlauf eine unterschiedlich starke Abnahme des Volumens.

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Ziel unserer Studie war es durch die Quantifizierung der hämodynamischen Gewebeparameter F_P , V_P , PS und MTT bereits nach dem 1. Zyklus der neoadjuvanten Chemotherapie das Therapieansprechen zu beurteilen, um so möglichst früh im Therapieverlauf Patientinnen mit pCR (Responder) von Patientinnen mit non-pCR (non-Responder) zu differenzieren. Gerade unter antiangiogener Therapie mit Bevacizumab bestand die Annahme, dass die Perfusionsquantifizierung bei der Responseprädiktion dem etablierten RECIST-Verfahren und der Tumolvolumetrie überlegen ist.

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass sich das von uns beschriebene Verfahren der Perfusionsquantifizierung für die Bestimmung der hämodynamischen Gewebeparameter eignet. Die Werte für V_P und PS stimmten sehr gut mit vergleichbaren Studien überein. F_P hingegen wies höhere Werte auf als in der Literatur beschrieben. Hierfür war vermutlich unsere Verwendung eines „delay“ ursächlich – also die Berücksichtigung der unterschiedlichen Ankunftszeiten des Kontrastmittels. Die Änderungen der hämodynamischen Gewebeparameter, die sich im Therapieverlauf ergaben, konnten mit unserem Verfahren ebenfalls sinnvoll abgebildet werden. Vor allem F_P und V_P zeigten durchschnittlich eine deutliche Abnahme im Verlauf. Anders als erwartet, konnten wir bei keinem hämodynamischen Gewebeparameter eindeutige unterschiedliche Entwicklungen für die zwei Patientengruppen feststellen, die es ermöglicht hätten Responder von Non-Respondern zu differenzieren. Die Entwicklung der RECIST-Durchmesser und der Volumetrie wiesen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf. Die Volumetrie zeigte dabei im Durchschnitt aber deutlichere Unterschiede zwischen den Patientengruppen als die RECIST-Durchmesser.

Zusammenfassend konnten therapiebedingte Veränderungen der Hämodynamik des Tumorgewebes mit Hilfe der hämodynamischen Gewebeparameter beschrieben werden. Eine Prädiktion der Therapieresponse mit Differenzierung von Respondern (pCR) und Non-Respondern (non-pCR) war aber weder durch die Gewebeparameter, noch RECIST oder die Volumetrie nach dem 1. Zyklus der neoadjuvanten Chemotherapie möglich.

6.2 Methodik

6.2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

In die vorliegende Studie wurden Patientinnen mit histologisch gesichertem, einseitigem, solidem, lokal fortgeschrittenem Brustkrebs (Stadium $>cT2$, N0 oder N+, M0) aufgenommen und entsprechend ihres Her2-Status zwei verschiedenen Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Tumoren befanden sich somit in vergleichbaren lokalen Tumorstadien. Das Patientenkollektiv erwies sich zudem bezüglich des histologischen Subtyps und der Differenzierung als sehr homogen, da alle 10 Tumoren histologisch als NSTs eingestuft wurden, davon 2 als mäßig und 8 als schlecht differenziert. Hinsichtlich der Rezeptoreigenschaften jedoch unterschieden sich die Tumoren in triple-positiv (Her2-Typ, n=1), triple-negativ (basaler Typ, n=5) und hormonrezeptorsensitiv/Her2-negativ (luminal A/B-Typ, n=4).

Die Patientenkollektive in aktuellen Perfusionsstudien weisen jedoch zum Teil nicht nur Unterschiede bezüglich der untersuchten Rezeptorsubtypen auf, sie unterscheiden sich zusätzlich auch bei Histologie und Grading der Tumoren [3, 68, 72, 108]. Ganz besonders problematisch für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse sind zudem unterschiedliche Therapieschemata, wie sie in einigen Studien verwendet wurden [23, 53, 68, 109, 112]. In unserer Studie wurden alle Patientinnen über die gleiche Zeitspanne mit einer einheitlichen NAC mit Bevacizumab und Docetaxel behandelt, die lediglich bei einer Patientin mit positivem Her2-Rezeptorstatus um Trastuzumab ergänzt wurde. Therapiebedingte Unterschiede der hämodynamischen Entwicklung der Tumoren konnten so weitestgehend ausgeschlossen werden.

Die Einschlusskriterien für eine vollständige MRT-radiologische Datenerhebung mit Perfusionsmessungen erfüllten nur 10 Patientinnen. Grund hierfür war eine vorzeitige Beendigung der Studie, da der monoklonale Antikörper Bevacizumab gemäß aktueller Leitlinien nur noch für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen ist und für die neoadjuvante Chemotherapie des Her2-positiven, primären Mammakarzinoms eine duale Her2-Blockade mittels Trastuzumab und Pertuzumab erfolgen sollte [2, 30, 51]. Das Patientenkollektiv teilte sich jedoch gleichmäßig in jeweils 5 Patientinnen mit pCR und 5 Patientinnen mit non-pCR. Die Ergebnisse wurden mit deskriptiver Statistik ausgewertet, da sich die geringe Patientenzahl nicht für eine statistisch signifikante Auswertung eignete. Mit Hilfe der deskriptiven Datenanalyse wurde nach einem ersten Trend gesucht, der in

kommenden Studien genauer untersucht werden sollte. Für weitere Studien sind eine größere Fallzahl, ein homogenes Patientenkollektiv bezüglich des Hormonrezeptorstatus sowie ein einheitliches Therapieschema für alle Patientinnen erforderlich.

6.2.2 MR-Bildgebung

Die DCE-MRI ist ein komplexes radiologisches Verfahren und erfordert eine durchdachte Auswahl der einzelnen Untersuchungsparameter. Entscheidende Faktoren sind hier unter anderem die Wahl der Feldstärke, des Injektionsprotokolls, des Kontrastmittels und der Pulssequenz zur Bildakquisition, die hinsichtlich zeitlicher und örtlicher Auflösung sowie einem ausreichenden Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (contrast-to-noise-ratio, CNR) optimiert werden muss. Alle diese technischen Parameter beeinflussen sich gegenseitig, sodass bei ihrer Auswahl Kompromisse eingegangen werden mussten. Eine präzise Quantifizierung der Gewebeparameter mittels DCE-MRI erfordert vor allem eine ausreichend hohe zeitliche Auflösung und ein hohes CNR – zwei im Widerspruch stehende Anforderungen. [23, 88, 89] Das CNR beschreibt das Verhältnis der maximalen Signaländerung nach Kontrastmittelgabe zum Signal der Baseline-Untersuchung und ist abhängig von der zeitlichen Auflösung, sowie anderen Faktoren, wie zum Beispiel dem Baseline-Signal und damit dem untersuchten Gewebetyp [88]. Wird eine hohe zeitliche Auflösung gewählt, verschlechtert sich das CNR erheblich [44]. Dementsprechend musste, um das CNR nicht unnötig zu vermindern, die minimale zeitliche Auflösung gewählt werden, die für eine präzise Perfusionsquantifizierung gerade ausreichend ist. Hierfür wird empfohlen die zeitliche Auflösung, also den zeitlichen Abstand zwischen den einzelnen Bildakquisitionen mindestens kürzer zu wählen als die Zeitspanne der schnellsten zu untersuchenden Prozesse der Kontrastmittelkinetik. Der schnellste zeitliche Prozess der Kontrastmittelverteilung ist die erste Passage des Kontrastmittelbolus durch das beobachtete Gewebe. Sie wird als mittlere Durchgangszeit (MTT) bezeichnet und befindet sich im Bereich einiger Sekunden (3-5 s). Für die Bestimmung des Plasmaflusses wird deshalb mindestens eine zeitliche Auflösung von 2 Sekunden empfohlen. Die gesamte Akquisitionszeit der Perfusionsaufnahmen sollte sich hingegen an den zeitlich längsten zu messenden Prozessen der Kontrastmittelkinetik orientieren. Wird also nur die Perfusion anhand der Gewebeparameter Plasmafluss F_P und Volumen V_P gemessen, ist eine Zeitspanne von 60 Sekunden ausreichend. Wird allerdings wie in unserer Studie auch die Permeabilität mittels PS gemessen, sollte die Akquisitionszeit im Bereich mehrerer Minuten liegen. [44, 88] Für unsere Studie wählten wir eine zeitliche Auflösung von 2 Sekunden und

nur eine Gesamtaufnahmezeit von 60 Sekunden, da die Perfusionsaufnahmen in das konventionelle MRT-Protokoll integriert werden mussten. Hieraus ergaben sich Limitationen bei der Beurteilung des PS.

Die MRT-Untersuchungen unserer Studie wurden an einem 3-Tesla-MRT (Magnetom Verio Syngo MR B19, Siemens Healthcare, Erlangen) durchgeführt. Diese hohe Feldstärke trug wesentlich dazu bei, ein ausreichend hohes CNR zu erreichen [59].

Für die dynamischen Perfusionsaufnahmen wählten wir eine dreidimensionale gespoilte Gradientenecho-Sequenz. Die 3D-Bildgebung hatte hierbei einige Vorteile gegenüber der 2D-Bildgebung. Es konnten dünnere Schichten und somit auch kleinere Voxel, bei einem gleichzeitig besseren CNR als bei 2D-Aufnahmen gemessen werden [105]. Zudem erreichen 2D-Aufnahmen zwar leicht die geforderte zeitliche Auflösung, sind aber bei der Definition von AIF und Tumorregion aufgrund ihrer schlechten Ortsauflösung stark eingeschränkt [88]. Die zeitlich geringer aufgelösten 3D-Aufnahmen konnten durch parallele Bildgebung und andere Beschleunigungstechniken, wie die TWIST-Technik (s.u.), ebenfalls eine ausreichende zeitliche Auflösung erreichen und zusätzlich eine bessere räumliche Auflösung gewährleisten [87, 97].

Ein weiterer Vorteil der 3D-Bildgebung war die Vermeidung des Inflow-Effekts durch die Messung der AIF in einem Teil der Aorta ascendens, der weit innerhalb des gemessenen Bildvolumens lag. Der Inflow-Effekt entsteht durch den kontinuierlichen arteriellen Blutfluss, der relaxierte Protonen in bereits angeregte Schichten transportiert. Werden diese Protonen dann ebenfalls angeregt, führen sie zu einem zusätzlichen Signalanstieg und so zu einer Überschätzung der AIF und einer Unterschätzung der Gewebeparameter. Wird für die AIF jedoch ein Bereich einer Arterie definiert, der weit innerhalb des angeregten Bildvolumens liegt, wie in unserer Arbeit die Aorta ascendens, sind die Protonen bei der Passage der zu untersuchenden Bildschichten bereits in einem Gleichgewichtszustand und der Inflow-Effekt kann vernachlässigt werden.[81, 88]

Die hohe zeitliche Auflösung von 2 Sekunden erreichten wir durch die Verwendung der parallelen Bildgebungstechnik GRAPPA („Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions“), der View-Sharing-Technik TWIST („Time-resolved Angiography With Interleaved Stochastic Trajectories“) und der Gradienten-Echo-Sequenz, die wesentlich schneller ist als Spinecho-Sequenzen, da bei ihr der anfängliche 180° - Puls entfällt [105].

Die View-Sharing-Technik TWIST arbeitet mit dem sog. „Undersampling“, das auf eine vollständige Darstellung des k-Raums für jedes einzelne Bild verzichtet. Beim

„Undersampling“ wird das Zentrum des k-Raums (p_A) für jedes Bild vollständig akquiriert, die Bildpunkte der Peripherie (p_B) werden hingegen nur in wechselnden Teilbereichen erfasst. Aus den einzelnen, zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessenen Teilbereichen ergibt sich dann das gesamte Bild der Peripherie. Für eine hohe zeitliche Auflösung müssen möglichst niedrige Werte für p_A und p_B gewählt werden, allerdings verschlechtert sich dadurch auch die Bildqualität und es entstehen Artefakte in der Bildkonstruktion, die zu Störungen der Konzentrations-Zeit-Kurven führen. Song et al. konnten nachweisen, dass bei einem Wert von 0,20 für p_A und p_B der Fehler der Konzentrations-Zeit-Kurven am geringsten ist und gleichzeitig eine ausreichende Beschleunigung gewährleistet wird. Mit 0,24 für p_A und 0,22 für p_B lagen unsere Werte für das Undersampling des k-Raums in genau diesem Bereich [87].

Die TWIST-Technik wurde in unserer Studie noch um die parallele Bildgebungstechnik „GRAPPA“ mit einem Beschleunigungsfaktor von 2 ergänzt. Parallele Bildgebungs-Algorithmen wie GRAPPA arbeiten ebenfalls mit einem Undersampling des k-Raums, indem sie nur jede zweite oder dritte phasencodierende Zeile des k-Raums auslesen. Die fehlenden Daten des k-Raums werden anschließend mit Hilfe der räumlichen Informationen zusätzlicher Empfängerspulen rekonstruiert. Die parallele Bildgebung ist keine eigenständige Sequenz und kann mit anderen Beschleunigungstechniken und allen Sequenzen kombiniert werden. [17]

Wie beschrieben ermöglichten die Beschleunigungstechniken TWIST und GRAPPA eine hohe zeitliche Auflösung, führten aber gleichzeitig zu einer Verringerung des CNR. Sourbon et al. zeigten in ihrer Studie über die zerebrale Perfusion allerdings, dass ein hohes CNR die Voraussetzung für eine präzise Messung der Gewebeparameter ist. Neben einer hohen magnetischen Feldstärke kann eine Verbesserung des CNR auch durch eine Vergrößerung der Voxel erreicht werden [89]. Die Größe der Voxel ist jedoch begrenzt, da für die Messung der AIF mindestens eines, besser aber mehrere Voxel vollständig in das Lumen der für die AIF verwendeten Arterie passen müssen. Sind die Voxel zu groß und überschreiten die Gefäßgrenzen, kommt es zu partialen Volumeneffekten. Grund hierfür ist, dass sich die AIF dann aus dem Signal des arteriellen Blutflusses sowie des umgebenden Gewebes zusammensetzt. Es kommt folglich zu einer Unterschätzung der AIF. [28] In unserer Studie wurde die AIF in der Aorta ascendens, der größten Arterie des Körpers gemessen und folglich konnten größere Voxel mit $2.8 \times 2.8 \times 3.0 \text{ mm}^3$ ($23,52 \text{ mm}^3$) verwendet werden. Zusätzlich wurde die AIF mit ausreichendem Abstand zu den Gefäßwänden definiert, um partiale Volumeneffekte zu minimieren.

Mit der Wahl einer hohen Frequenzbandbreite, die eine kurze Echozeit von 0,75 ms ermöglichte, konnten T2*-Effekte bei der Bildgebung minimiert werden. Die Repetitionszeit wurde mit 2,08 ms ebenfalls sehr kurz gewählt, um vor allem die geforderte zeitliche Auflösung zu erreichen. Der Anregungswinkel musste dann an die Anforderungen der gewählten TE und TR angepasst werden. [31, 43] Größere Anregungswinkel ermöglichen eine optimale Messung der Signalintensität und gewährleisten so auch bei höheren Kontrastmittelkonzentrationen noch eine Linearität zwischen MR-Signal und Kontrastmittelkonzentration, die eine wichtige Voraussetzung für die Messung der AIF ist. Hohe Anregungswinkel transportieren jedoch auch mehr Energie in das Gewebe und führen so zu einer Erhöhung der Specific Absorption Rate (SAR). Die SAR beschreibt die Energieabsorption, also die Erwärmung des Körpers und wurde in unserer Studie bereits durch die hohe Feldstärke und die kurze Repetitionszeit erhöht. [43, 88]

Um den Schwellenwert für die SAR nicht zu überschreiten wurde deshalb ein Anregungswinkel von 19° verwendet. Für eine Repetitionszeit von 2,08 ms war dieser Winkel ebenfalls mit dem Erreichen einer ausreichenden Signalintensität vereinbar.

Für unsere Studie wurde das Kontrastmittel Gadobutrol (Gadovist, Bayer Schering) in einer Standarddosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht verwendet und den Patientinnen mittels standardisiertem Injektionsprotokoll über einen Perfusor injiziert. Um den „first pass“ des Kontrastmittels nachvollziehen zu können, wird dafür eine Bolusinjektion mit einer Flussrate von 2-4 ml/s empfohlen. [43]

Leider kann es vor allem bei der Verwendung größerer Arterien für die AIF meistens nicht verhindert werden, dass es zu einer Sättigung des MR-Signals kommt noch bevor der Peak der Kontrastmittelkonzentration erreicht wird. Ein weiterer Konzentrationsanstieg kann dann nicht mehr adäquat über das MR-Signal gemessen werden und es kommt zu einer Unterschätzung der AIF und einer Überschätzung der hämodynamischen Parameter. Für eine Senkung des Konzentrationspeaks kann die Injektionszeit verlängert oder die Kontrastmitteldosis gesenkt werden. Beides würde allerdings das CNR im Gewebe stark vermindern und eine Beurteilung der Boluspassage erschweren, weshalb wir darauf verzichteten. [43, 88]

6.2.4 Perfusionsquantifizierung

Wahl der AIF

Die Bestimmung der hämodynamischen Gewebeparameter eines Tumors mittels DCE-MRI erfordert die genaue Messung der AIF, also der Kontrastmittelkonzentration in einem großen, den Tumor versorgenden Blutgefäß. Die Bestimmung einer personalisierten AIF ist eine zentrale Herausforderung der quantitativen Perfusionsbildgebung, da sie eine hohe zeitliche Bildauflösung erfordert und von Inflow-Effekt und partialem Volumeneffekt beeinflusst werden kann. Um diese Probleme zu umgehen und um eine bessere örtliche Auflösung sowie ein höheres CNR zu erreichen, entschieden sich einige Studien für die Wahl einer standardisierten populationsbasierten AIF. [52, 53, 69, 108, 109] Die AIF ist allerdings neben der Kontrastmitteldosis und dem Injektionsprotokoll auch von individuellen Faktoren wie der Nierenfunktion, dem HZV und dem Körpergewicht abhängig und kann deswegen große individuelle Unterschiede aufweisen. Durch eine standardisierte AIF werden diese Unterschiede nicht ausreichend abgebildet und es kann so zu erheblichen Fehlern bei der Bestimmung der Gewebeparameter kommen [4, 74].

Für verlässlichere und präzisere Werte wurde in unserer Studie eine personalisierte AIF verwendet. Die hierfür geforderte hohe zeitliche Auflösung erreichten wir, wie in Kapitel 6.2.3. beschrieben, durch die Verwendung der parallelen Bildgebungstechnik GRAPPA, der View-Sharing-Technik TWIST und der Gradienten-Echo-Sequenz. Der Inflow-Effekt konnte durch die Wahl der Gefäßregion weit innerhalb des angeregten Bildvolumens verhindert werden. Partiale Volumeneffekte wurden zudem durch eine ausreichend kleine Voxelgröße und eine Segmentation der Region mit ausreichend Abstand zur Gefäßwand minimiert.

Zeitliche und räumliche Auflösung

Die in unserer Studie verwendete hohe zeitliche Auflösung führte zwangsläufig zu einer schlechten räumlichen Auflösung der Perfusionsaufnahmen, die eine morphologische Beurteilung und somit eine genaue Bestimmung der Regionen für AIF und Tumorregion erschwerte. In der vorliegenden Studie wurde diese Problematik umgangen, indem die Regionen auf Subtraktionsbildern eingezeichnet wurden, die durch eine hohe räumliche Auflösung und hohe Bildqualität eine genaue Abgrenzung und Segmentation des Tumorgewebes ermöglichten. Anschließend wurden diese Segmentationen auf die Perfusionsbilder umgerechnet. Auf diese Weise konnten präzise Segmentationen angefertigt

werden ohne gleichzeitig auf eine hohe zeitliche Auflösung der Perfusionsaufnahmen verzichten zu müssen (vgl. Abb. 9).

Segmentation der Regionen

Die Analyse der Kontrastmittelkinetik wurde anhand von Regionen durchgeführt, für die das gesamte Tumolvolumen gewählt wurde. Diese Methode sollte gegenüber der Verwendung einzelner selektiver Regionen bevorzugt werden [50]. Sie hatte den Vorteil, gemittelte und somit repräsentative Werte des Kontrastmittelenhancements des gesamten Tumors zu bestimmen. Kleinere Regionen repräsentieren hingegen nur einen Ausschnitt der oft sehr heterogenen Tumoren und es besteht die Gefahr zum Beispiel durch die versehentliche Segmentation nekrotischer Tumorbereiche die Kontrastmittelanreicherung zu unterschätzen. Zudem kommt es während des Therapieverlaufs zu Veränderungen der Tumormorphologie, die es bei der Verwendung von Einzelschichten für Folgeuntersuchungen erschweren, vergleichbare und repräsentative Tumorregionen zu definieren.

Modell für die Perfusionsquantifizierung

Für die Bestimmung der Impulsantwortfunktion und die Berechnung der Gewebeparameter F_P , V_P , PS und MTT musste eine geeignete modellbasierte Methode der Tracerkinetik-Theorie gewählt werden. Modellbasierte Methoden definieren die mathematische Struktur der Residuenfunktion und treffen so Annahmen über die Physiologie des Gewebes, sowie das Verteilungsmuster des Kontrastmittels im Gewebe. [43, 44] Folglich war es wichtig eine modellbasierte Methode zu wählen, die die Eigenschaften des untersuchten Gewebes unter Berücksichtigung des Akquisitionsprotokolls optimal abbilden konnte. Im Allgemeinen sollte dabei immer das einfachste Modell gewählt werden, das die Bestimmung der Perfusionsparameter anhand der ermittelten Daten ermöglicht, auch wenn sich komplexere Modelle mit einer größeren Anzahl von Parametern prinzipiell besser eignen würden. Um dieses Problem zu lösen und ein geeignetes Modell zu bestimmen, kann das Akaike Informationskriterium (Akaike information criterion, AIC) verwendet werden. Das AIC vergleicht die gegebenen Modelle und bewertet dabei eine hohe Anzahl an Parametern als negativ. [24] Für unsere Datenerhebung eignete sich das 2-Kompartiment-Uptake-Modell am besten. Es geht von einer geringen Kontrastmittelkonzentration im Interstitium aus und war damit für unsere Untersuchung gut geeignet. Grund für die geringe Kontrastmittelkonzentration im Interstitium war hierbei die kurze Aufnahmedauer (60s) der Perfusionsaufnahmen, die nicht ausreichte, um den zeitlich längeren Prozess der Kontrastmittelverteilung im Interstitium mit zu erfassen. Des Weiteren konnte das

2-Kompartiment-Uptake-Modell die physiologischen Eigenschaften unseres Gewebes optimal darstellen (siehe Kapitel 4.3.2). Mittels 2-Kompartiment-Uptake-Modell konnten die Gewebeparameter F_P , V_P , PS und MTT berechnet werden. Eine Bestimmung des extrazellulären Volumens V_E hingegen konnte aufgrund der geringen Kontrastmittelanreicherung im Interstitium nicht vorgenommen werden. [44]

6.3 Ergebnisse

Plasmafluss - F_P

Der Plasmafluss F_P beschreibt das Volumen (ml) des Plasmaflusses, das durch 100 g Gewebe/min fließt und wurde unseres Wissens in Brusttumorgewebe nur in zwei weiteren Studien mittels DCE-MRI gemessen. Bei der Basisuntersuchung der unbehandelten Tumoren lag der mittlere Wert für F_P bei $209,47 (14,32 - 810,49) \frac{ml}{100 g min}$ und damit deutlich über dem Wert von Georgiou et al. mit $0,81 (0,34 - 1,36) \frac{ml}{ml min}$ und Brix et al. mit $61 (\pm) 25 \frac{ml}{100 g min}$ [9, 23]. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass der Plasmafluss bei unserer Auswertung durch die zusätzliche Bestimmung eines Delays zwischen den Kontrastmittel-Ankunftszeiten überschätzt wurde. Außerdem ergab sich der hohe mittlere Wert für F_P auch durch einzelne Ausreißer, die bei der geringen Patientenzahl zu stark ins Gewicht fielen.

Der Plasmafluss reduzierte sich in unserer Studie bereits nach dem 1. Zyklus Chemotherapie im Mittel um $-59,8\%$ und damit stärker als bei Georgiou et al., die eine mittlere -47% -ige Abnahme des Plasmaflusses sogar erst nach dem zweiten Zyklus beschrieben. Grund für die deutlichere Reduktion könnten Unterschiede im Chemotherapieprotokoll gewesen sein. Georgiou et al. verwendeten unterschiedliche neoadjuvante Therapieschemata mit klassischen Zytostatika wie Epirubicin, Cyclophosphamid, Docetaxel und Cisplatin. In der vorliegenden Studie wurde hingegen unter anderem der monoklonale Antikörper Bevacizumab eingesetzt, der die Aktivierung des VEGF-Rezeptors inhibiert und so nachweislich zu einer starken Einschränkung der Tumorperfusion führt [104]. Während des Therapieverlaufs zeigte der Plasmafluss F_P nur geringfügige Unterschiede der prozentualen Abnahme zwischen Patientinnen mit pCR ($-58,4\%$) und non-pCR ($-45,4\%$), weshalb eine deutliche Differenzierung zwischen den Patientengruppen nicht möglich war. Wir konnten allerdings aufzeigen, dass sich das von uns verwendete Verfahren für eine Bestimmung von F_P eignet und Veränderungen des Plasmaflusses nachweist. F_P ist somit ein interessanter

Parameter für die Beurteilung der Therapieresponse und stellt eine gute Alternative zu der von anderen Studien verwendeten Transferkonstante (k^{Trans}) dar.

Für k^{Trans} konnten bereits einige gute Ergebnisse hinsichtlich der Responseprädiktion erzielt werden [3, 23, 104, 108, 112]. Bei Wedam et al. zum Beispiel zeigte sich eine deutliche Abnahme von k^{Trans} nach einem Zyklus Chemotherapie mit Bevacizumab. Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern hinsichtlich k^{Trans} wurden jedoch nicht beobachtet [104]. Ah-See et al. konnten hingegen in ihrer Studie an 37 Patientinnen sogar nachweisen, dass k^{Trans} nach dem zweiten Zyklus Chemotherapie bei Patientinnen mit einem frühen Therapieansprechen signifikant abnimmt. Auf diese Weise konnte eine Prädiktion von Respondern zu 73% und Non-Respondern zu 94% vorgenommen werden [3]. k^{Trans} ist allerdings sehr abhängig von der Art der Datenerhebung, weshalb aktuelle Studienergebnisse bezüglich der Vergleichbarkeit stark eingeschränkt sind. Grund hierfür ist, dass sich der Parameter k^{Trans} aus einer Kombination von Plasmafluss F_P und dem PS zusammensetzt. Beide Parameter stellen aber unterschiedliche Anforderungen an die zeitliche Auflösung der Perfusionsaufnahmen und erschweren so ihre gleichzeitige präzise Messung. Vor allem bei einer langsamen Kontrastmittelanreicherung des Tumorgewebes bedarf es für die Bestimmung von PS längerer Akquisitionszeiten, die bei einer gleichzeitig hohen zeitlichen Auflösung für F_P kaum erreicht werden können. Die frühen Modelle der Tracerkinetik der 1. Generation nutzten k^{Trans} , weil sie F_P und PS nicht getrennt bestimmen konnten. Neuere Modelle der 2. Generation hingegen ermöglichen eine gesonderte Bestimmung beider Parameter. [90]

Plasmavolumen - V_P

Das Plasmavolumen V_P lag vor Beginn der Chemotherapie bei $25,86 (12,39 - 53,44) \frac{ml}{100 ml}$ und stimmte gut mit den Ergebnissen von Georgiou et al. $(0,24 (0,04 - 0,49) \frac{ml}{ml})$ und Brix et al. $(0,25 (\pm) 0,10 \frac{ml}{ml})$ überein [9, 23]. Georgiou et al. konnten im Therapieverlauf keine relevanten Änderungen für V_P beschreiben, wohingegen in unserer Studie eine mittlere Reduktion um -38,8% beobachtet wurde. Grund hierfür könnte ebenfalls die Chemotherapie mit Bevacizumab gewesen sein. Die Abnahme von V_P zwischen der Basisuntersuchung und nach dem 1. Zyklus Chemotherapie zeigte für Responder (-32%) und Non-Responder (-45,6%) einen ähnlichen Trend und war für eine verlässliche Differenzierung nicht ausreichend.

Permeability-surface area product - PS

Das PS, welches das Plasmavolumen (ml) beschreibt, das pro 100 ml eines Gewebes/min durch die Kapillarwand extravasiert, lag bei unserer Basisuntersuchung im Mittel bei 19,17 (0,73 - 43,31) $\frac{ml}{100 ml min}$ und somit in einem ähnlichen Bereich wie bei Georgiou et al. mit 0.10 (0.05–0.37) $\frac{ml}{ml min}$. Im Therapieverlauf ergaben sich bei der Entwicklung des Parameters jedoch große Unterschiede innerhalb der einzelnen Patientengruppen. Eine Differenzierung von Patientinnen mit pCR und non-pCR durch das PS war daher nicht möglich. Wir gingen davon aus, dass die uneinheitlichen Ergebnisse mit der von uns gewählten Bildakquisition zusammenhingen, die nicht optimal für die Messung des PS geeignet war. Mit dem PS wird das Plasmavolumen beschrieben, das pro Minute über die Kapillarwand diffundiert. Für die Messung des PS sollten deshalb lange Gesamtbildakquisitionszeiten im Bereich mehrerer Minuten gewählt werden. Besonders wichtig sind diese langen Messzeiten bei Tumortypen mit einer langsamen Kontrastmittelpassage in das Interstitium, um auch die später einsetzenden Phasen der Kontrastmittelkinetik detektieren zu können. [44] In unserer Arbeit wurde allerdings für die dynamischen Perfusionsmessungen nur eine Gesamtakquisitionszeit von 60 s verwendet, sodass wir von einer erheblichen Ungenauigkeit der Ergebnisse für PS ausgehen mussten.

Mean Transit Time - MTT

Die MTT beschreibt die Zeitspanne der Gewebepassage eines Kontrastmittelpartikels und ergibt sich letztlich aus dem Verhältnis von Plasmavolumen V_P zu Plasmafluss F_P [44]. Sie liefert somit keine zusätzlichen Informationen über die Hämodynamik des Tumorgewebes und war deshalb in unserer Arbeit nur von untergeordneter Bedeutung. Wie es unter der antiangiogenen Therapie zu erwarten war, verlängerte sich die durchschnittliche MTT in beiden Patientengruppen. Allerdings waren die Veränderungen in den einzelnen Gruppen jeweils zu inhomogen, um einen Trend zu beschreiben.

RECIST und Volumetrie

Die EUSOMA empfiehlt die eindimensionalen RECIST-Messungen des Tumordurchmessers und einige Studien zeigten, dass eine Beurteilung der Therapieresponse mit diesem Verfahren möglich ist [10, 62, 65, 82, 108]. Allerdings ist die Evaluation nach RECIST-Kriterien ausschließlich auf die Größenänderung des Tumors bezogen und vernachlässigt die frühen hämodynamischen Veränderungen in den Tumoren, die bei einer antiangiogenen Therapie auftreten [4, 18, 96]. Für unsere Studie wurden die eindimensionalen Messungen der Tumordurchmesser wie in den RECIST 1.1-Leitlinien

durchgeführt und anschließend ausgewertet [18]. Um die Tumoren möglichst gut abgrenzen zu können, nutzten wir die besonders kontrastreichen Subtraktionsbilder. Hierbei war auffällig, dass die morphologischen Eigenschaften des Tumors und seine meist inhomogenen Veränderungen während der Therapie mittels RECIST nur äußerst unzureichend abgebildet werden konnten. Die durchschnittlichen Durchmesser bei der Basisuntersuchung und nach dem 1. Zyklus Chemotherapie lagen jedoch mit 45,5 (14 - 75) mm und 38,1 (13 - 66) mm im Bereich der Werte vergleichbarer Studien [10, 12, 62, 70, 108]. Bei der prozentualen Abnahme der Durchmesser früh im Therapieverlauf konnten keine Unterschiede zwischen Patientinnen mit pCR (-14,2%) und Patientinnen mit non-pCR (-15,4%) festgestellt werden. Bei Partridge et al. erreichten die Tumordurchmesser eine ähnliche mittlere Abnahme nach dem 1. Zyklus Chemotherapie und eine Differenzierung der Patientengruppen konnte ebenfalls nicht vorgenommen werden [70]. Nur Minarikova et al. beschrieben RECIST als geeignet für eine frühe Differenzierung zwischen Patientinnen mit non-pCR und pCR - allerdings erst nach dem 3. Zyklus der Chemotherapie und somit zu einem deutlich späteren Zeitpunkt als in unserer Studie [62].

Die Tumorummetrie stellt, wie bereits in einigen Studien beschrieben, eine gute Alternative zu RECIST dar. In unserer Studie wurde sie über die Summe der einzelnen Voxel der Segmentationen berechnet. Die Segmentationen orientierten sich dabei am Kontrastmittel-Enhancement des Tumors und konnten auf diese Weise sowohl die morphologischen Besonderheiten der einzelnen Tumoren als auch ihre Veränderungen im Therapieverlauf präziser abbilden als RECIST. Außerdem ermöglichte die Volumetrie über das Kontrastmittelenhancement auch gewissermaßen eine qualitative Einschätzung der Hämodynamik. Das durchschnittliche Volumen lag bei der Basisuntersuchung bei 21,08 (2,18 - 55,71) cm³ und nach dem 1. Zyklus bei 11,99 (0,16 - 39,68) cm³ und entsprach damit sehr gut den Werten vergleichbarer Studien [12, 57, 70]. Einige Studien konnten die Volumetrie bereits als geeigneten Parameter für eine Beurteilung der Therapieresponse beschreiben [12, 41, 57, 70]. Hylton et al. wiesen an 216 Patientinnen nach, dass die Therapieresponse zu einem frühen Zeitpunkt mit der Volumetrie deutlich besser abgeschätzt werden kann als mit den eindimensionalen RECIST-Messungen [41]. Auch in unserer Studie zeigte die Volumetrie mit einer durchschnittlichen Abnahme von -61,4% bei Patientinnen mit pCR und von -43,6% bei Patientinnen mit non-pCR, deutlichere Unterschiede zwischen den Patientengruppen als die Abnahme der RECIST-Durchmesser. Obwohl diese Unterschiede nicht signifikant und aufgrund der geringen Patientenzahl in ihrer

Aussagekraft deutlich eingeschränkt sind, bestätigen sie doch die positiven Ergebnisse aktueller Studien.

Es ist wichtig zu erwähnen, dass sich die beiden Patientengruppen bei unseren Untersuchungen bereits vor der Therapie und auch nach dem 1. Zyklus bezüglich ihrer durchschnittlichen Tumorgröße, sowohl bei der Volumetrie als auch bei den RECIST-Messungen unterschieden. Zwar beschreiben Patridge et al. und Pickles et al. das Basisvolumen vor Therapiebeginn als guten Parameter für die Vorhersage des krankheitsfreien Überlebens (DFS) [70, 72], jedoch konnte unseres Wissens eine Vorhersage des Therapieansprechens nur anhand der Größe eines Tumors in der aktuellen Literatur bisher nicht nachgewiesen werden. Wir gehen deshalb davon aus, dass sich diese Beobachtung zufällig aus unserem kleinen Patientenkollektiv ergab und deshalb als nicht repräsentativ zu werten ist.

6.4 Limitationen

Es gab einige Limitationen, die bei der Beurteilung unserer Studie berücksichtigt werden müssen. Die größte Limitation war die geringe Anzahl von 10 Patientinnen, die uns für die Untersuchungen zur Verfügung stand. Grund hierfür war eine vorzeitige Beendigung der Studie, da der monoklonale Antikörper Bevacizumab gemäß aktueller Leitlinien nur noch für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen ist und für die neoadjuvante Chemotherapie des Her2-positiven, primären Mammakarzinoms eine duale Her2-Blockade mittels Trastuzumab und Pertuzumab empfohlen wird [2, 30, 51]. Bei diesem kleinen Patientenkollektiv entschieden wir uns für eine ausschließlich deskriptive statistische Auswertung der Daten. Sie sollte dabei helfen einen möglichen ersten Trend der Ergebnisse zu beschreiben, der allerdings erst in weiteren Studien mit größerer Patientenzahl genauer untersucht werden muss.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit war, dass sich die untersuchten Tumoren hinsichtlich ihrer Rezeptorsubtypen unterschieden. Neuere Studien zeigen, dass sich die Effizienz des Therapiemonitorings der NAC mittels MRT für die verschiedenen Rezeptorsubtypen des Mammakarzinoms unterscheidet [33, 54]. Folglich ist anzunehmen, dass auch die Möglichkeit einer frühen Responseprädiktion von den einzelnen Rezeptorsubtypen abhängig ist. Anhand unseres Patientenkollektivs konnte weder ein Rezeptorsubtyp gesondert, noch die Unterschiede zwischen den verschiedenen Rezeptorsubtypen untersucht werden.

Die Wahl des geeigneten Tracerkinetik-Modells war eine weitere Problematik dieser Studie. Die Modelle der Tracerkinetik treffen stark vereinfachte Annahmen über die Verteilung des Kontrastmittels im Tumorgewebe. Falls das von uns verwendete 2-Kompartiment-Uptake-Modell nicht optimal geeignet war, um die tatsächliche Kontrastmittelverteilung im Tumorgewebe zu beschreiben, sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Sinn des üblichen „bias-variance tradeoffs“ mit einem systematischen Fehler belastet. Für die dynamischen Perfusionsmessungen wurde in unserer Arbeit nur eine Gesamtakquisitionszeit von 60 s gewählt. Diese Zeitspanne war zu kurz, um vor allem bei Tumortypen mit einer langsamen Kontrastmittelpassage später einsetzende Phasen der Kontrastmittelkinetik zu detektieren und das PS zuverlässig messen zu können [44]. Unsere Ergebnisse für PS waren deshalb fehlerbehaftet und eigneten sich nicht für eine aussagekräftige Interpretation.

In der aktuellen Literatur existieren viele verschiedene Verfahren für die Perfusionsquantifizierung, die zum Teil erhebliche Unterschiede bezüglich der Perfusionsparameter, des MRT-Protokolls sowie bei der Wahl der AIF und des Tracerkinetic-Modells aufweisen. Dieser Mangel an Standardisierung erschwerte den Vergleich und die Einordnung unserer Ergebnisse in die aktuelle Literatur.

Die Volumetrie war ebenfalls nur eingeschränkt vergleichbar, da auch für dieses Verfahren verschiedene Methoden und Software-Programme verwendet werden. Außerdem fehlten für die Volumetrie einheitliche Empfehlungen für den Umgang mit nekrotischen Tumorbereichen sowie Stanzen und Clipmarkierungen.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Die neoadjuvante Chemotherapie (NAC) vor Operation hat für die Behandlung von Brustkrebs in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Das Erreichen einer pathologischen Komplettremission (pCR) ist ein wichtiger Endpunkt der Therapie und dient als Surrogatparameter für die Langzeitprognose hinsichtlich DFS und OS. [26] Es ist deshalb wünschenswert das Ansprechen auf die NAC in Form einer pCR schon früh im Therapieverlauf, z.B. nach dem 1. Zyklus Chemotherapie abzuschätzen, um Non-Responder zu identifizieren, die Therapie individuell anzupassen und unnötige Nebenwirkungen einer unwirksamen Chemotherapie zu vermeiden. Die kontrastmittelgestützte Mamma-MRT wird dabei als ein Verfahren der Wahl für die Evaluation des Therapieansprechens erachtet [56, 79, 82, 110].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es anhand der im Rahmen der Galadonstudie erfassten MRT-Daten, das etablierte Verfahren RECIST, die Tumorummetrie und die hämodynamischen Gewebeparameter F_p , V_p , PS und MTT hinsichtlich ihrer Wertigkeit für die frühe Responseprädiktion zu untersuchen.

Für die GALADON-Studie (Studennummer: 2009-013331-37) unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Nadia Harbeck wurden an den Universitätskliniken der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität München brustkrebserkrankte Patientinnen rekrutiert und mit einer neoadjuvanten Chemotherapie (NAC) behandelt. Die Untersuchungen wurden vor Therapiebeginn und nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie an einem 3-Tesla-MRT mit einem standardisierten MRT-Protokoll akquiriert. Die Messungen der längsten eindimensionalen Tumordurchmesser nach RECIST, sowie die Volumetrie wurden auf den kontrastreichen Subtraktionsbildern durchgeführt. Für die Bestimmung der Gewebeparameter wurden während und nach der Kontrastmittelgabe über eine Zeitspanne von 60 s T1-gewichtete Aufnahmen mit einer hohen zeitlichen Auflösung von 2s akquiriert. Die Berechnung der Gewebeparameter erfolgte anschließend über eine personalisierte AIF und nach den Prinzipien der Tracerkinetik mit Verwendung des 2-Kompartiment-Uptake-Modells.

Anders als erwartet, konnten unsere Untersuchungen nur für 10 Patientinnen durchgeführt werden. 5 Patientinnen erreichten hierbei nach der NAC eine pCR. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs wurden die Ergebnisse mittels deskriptiver Statistik analysiert und auf Unterschiede zwischen Patientinnen mit pCR (Responder) und Patientinnen mit non-pCR (Non-Responder) untersucht. Während des Therapieverlaufs reduzierte sich F_p

durchschnittlich um -59,8 % und V_P um -38,8 %. Responder und Non-Responder wiesen hinsichtlich dieser Entwicklung allerdings zu geringe Unterschiede auf, um eine eindeutige Differenzierung vornehmen zu können. PS und MTT konnten ebenfalls keinen eindeutigen Trend aufzeigen.

Auch die RECIST-Messungen ergaben für beide Patientengruppen durchschnittlich eine nahezu identische Abnahme der Tumordurchmesser. Die deutlichste, allerdings nicht signifikante Differenzierung der beiden Patientengruppen ermöglichte die Volumetrie mit einer durchschnittlichen Volumenabnahme von -61,4% für Responder und -43,6% für non-Responder.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass sich das von uns verwendete Verfahren für die quantitative Bestimmung der hämodynamischen Gewebeparameter F_P und V_P eignet. Veränderungen dieser Parameter im Rahmen der antiangiogenen Therapie konnten erfasst werden und ermöglichten eine Evaluation des Therapieansprechens. Eine frühe Differenzierung von Respondern und Non-Respondern nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie war weder mittels hämodynamischer Gewebeparameter noch RECIST und Volumetrie möglich. Die deutlichsten, wenn auch nicht signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen konnten für die Volumetrie beschrieben werden.

Die Ergebnisse unserer Studie sind unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahl zu betrachten und stellen nur einen ersten Trend dar. In künftigen Studien sollte unser Verfahren zur quantitativen Bestimmung der hämodynamischen Gewebeparameter an einem größeren Patientenkollektiv eingesetzt werden. Eine nach Rezeptorsubtypen des Mammakarzinoms differenzierte Untersuchung wäre dabei besonders wünschenswert. Allgemein sollte für die Bestimmung der Gewebeparameter mittels DCE-MRI in Zukunft eine höhere methodische Standardisierung geschaffen werden, um die Ergebnisse besser untereinander und vor allem mit RECIST vergleichen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Abramson, R.G., Li, X., Hoyt, T.L., Su, P.F., Arlinghaus, L.R., Wilson, K.J., Abramson, V.G., Chakravarthy, A.B., und Yankeelov, T.E., Early assessment of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy by semi-quantitative analysis of high-temporal resolution DCE-MRI: preliminary results. *Magn Reson Imaging*, 2013. 31(9): p. 1457-64.
2. AGO Breast Committee, Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer, Recommendations 2018, www.ago-online.de/ (abgerufen am: 12.07.2018).
3. Ah-See, M.L., Makris, A., Taylor, N.J., Harrison, M., Richman, P.I., Burcombe, R.J., Stirling, J.J., d'Arcy, J.A., Collins, D.J., Pittam, M.R., Ravichandran, D., und Padhani, A.R., Early changes in functional dynamic magnetic resonance imaging predict for pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2008. 14(20): p. 6580-9.
4. Arlinghaus, L.R., Li, X., Levy, M., Smith, D., Welch, E.B., Gore, J.C., und Yankeelov, T.E., Current and future trends in magnetic resonance imaging assessments of the response of breast tumors to neoadjuvant chemotherapy. *J Oncol*, 2010.
5. Bauner, K.U., Sourbron, S., Picciolo, M., Schmitz, C., Theisen, D., Sandner, T.A., Reiser, M.F., und Huber, A.M., MR first pass perfusion of benign and malignant cardiac tumours-significant differences and diagnostic accuracy. *Eur Radiol*, 2012. 22(1): p. 73-82.
6. Berg, W.A., Gutierrez, L., NessAiver, M.S., Carter, W.B., Bhargavan, M., Lewis, R.S., und Ioffe, O.B., Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*, 2004. 233(3): p. 830-49.
7. Bernard-Marty, C., Lebrun, F., Awada, A., und Piccart, M.J., Monoclonal antibody-based targeted therapy in breast cancer: current status and future directions. *Drugs*, 2006. 66(12): p. 1577-91.
8. Böcker, W., Denk, H., Heitz, P.U., Höfler, G., Kreipe, H., und Moch, H., Pathologie, Kapitel Mamma. 5. Auflage, 2012, München: Elsevier.
9. Brix, G., Kiessling, F., Lucht, R., Darai, S., Wasser, K., Delorme, S., und Griebel, J., Microcirculation and microvasculature in breast tumors: pharmacokinetic analysis of dynamic MR image series. *Magn Reson Med*, 2004. 52(2): p. 420-9.
10. Cheung, Y.C., Chen, S.C., Su, M.Y., See, L.C., Hsueh, S., Chang, H.K., Lin, Y.C., und Tsai, C.S., Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat*, 2003. 78(1): p. 51-8.

11. Cho, N., Im, S.-A., Kang, K.W., Park, I.-A., Song, I.C., Lee, K.-H., Kim, T.-Y., Lee, H., Chun, I.K., Yoon, H.-J., und Moon, W.K., Early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of single-voxel ¹H-magnetic resonance spectroscopy and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *European Radiology*, 2016. 26(7): p. 2279-90.
12. Choi, W.J., Kim, W.K., Shin, H.J., Cha, J.H., Chae, E.Y., und Kim, H.H., Evaluation of the Tumor Response After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Correlation Between Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging and Pathologic Tumor Cellularity. *Clin Breast Cancer*, 2017.
13. Christian, T.F., Aletras, A.H., und Arai, A.E., Estimation of absolute myocardial blood flow during first-pass MR perfusion imaging using a dual-bolus injection technique: comparison to single-bolus injection method. *J Magn Reson Imaging*, 2008. 27(6): p. 1271-7.
14. Clauser, P., Pinker, K., Helbich, T.H., Kapetas, P., Bernathova, M., und Baltzer, P.A., Fat saturation in dynamic breast MRI at 3 Tesla: is the Dixon technique superior to spectral fat saturation? A visual grading characteristics study. *Eur Radiol*, 2014. 24(9): p. 2213-9.
15. Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J.P., Wolmark, N., Bonnefoi, H., Cameron, D., Gianni, L., Valagussa, P., Swain, S.M., Prowell, T., Loibl, S., Wickerham, D.L., Bogaerts, J., Baselga, J., Perou, C., Blumenthal, G., Blohmer, J., Mamounas, E.P., Bergh, J., Semiglazov, V., Justice, R., Eidtmann, H., Paik, S., Piccart, M., Sridhara, R., Fasching, P.A., Slaets, L., Tang, S., Gerber, B., Geyer, C.E., Jr., Pazdur, R., Ditsch, N., Rastogi, P., Eiermann, W., und von Minckwitz, G., Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 384(9938): p. 164-172.
16. de Azambuja, E., Holmes, A.P., Piccart-Gebhart, M., Holmes, E., Di Cosimo, S., Swaby, R.F., Untch, M., Jackisch, C., Lang, I., Smith, I., Boyle, F., Xu, B., Barrios, C.H., Perez, E.A., Azim, H.A., Jr., Kim, S.B., Kuummel, S., Huang, C.S., Vuylsteke, P., Hsieh, R.K., Gorbunova, V., Eniu, A., Dreosti, L., Tavartkiladze, N., Gelber, R.D., Eidtmann, H., und Baselga, J., Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol*, 2014. 15(10): p. 1137-46.
17. Deshmane, A., Gulani, V., Griswold, M.A., und Seiberlich, N., Parallel MR imaging. *J Magn Reson Imaging*, 2012. 36(1): p. 55-72.
18. Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L.H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., und Verweij, J., New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009. 45(2): p. 228-47.
19. Elston, C.W. und Ellis, I.O., Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 1991. 19(5): p. 403-10.

20. Fancellu, A., Turner, R.M., Dixon, J.M., Pinna, A., Cottu, P., und Houssami, N., Meta-analysis of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ. *Br J Surg*, 2015. 102(8): p. 883-93.
21. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., und Bray, F., Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136(5): p. E359-86.
22. Fischer, U. und Baum, F., Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. 1. Auflage, 2014, Stuttgart: Thieme.
23. Georgiou, L., Sharma, N., Broadbent, D.A., Wilson, D.J., Dall, B.J., Gangi, A., und Buckley, D.L., Estimating breast tumor blood flow during neoadjuvant chemotherapy using interleaved high temporal and high spatial resolution MRI. *Magn Reson Med*, 2017.
24. Glatting, G., Kletting, P., Reske, S.N., Hohl, K., und Ring, C., Choosing the optimal fit function: comparison of the Akaike information criterion and the F-test. *Med Phys*, 2007. 34(11): p. 4285-92.
25. Gollub, M.J., Gultekin, D.H., Akin, O., Do, R.K., Fuqua, J.L., 3rd, Gonen, M., Kuk, D., Weiser, M., Saltz, L., Schrag, D., Goodman, K., Paty, P., Guillem, J., Nash, G.M., Temple, L., Shia, J., und Schwartz, L.H., Dynamic contrast enhanced-MRI for the detection of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol*, 2012. 22(4): p. 821-31.
26. Gradishar, W.J., Anderson, B.O., Balassanian, R., Blair, S.L., Burstein, H.J., Cyr, A., Elias, A.D., Farrar, W.B., Forero, A., Giordano, S.H., Goetz, M., Goldstein, L.J., Hudis, C.A., Isakoff, S.J., Marcom, P.K., Mayer, I.A., McCormick, B., Moran, M., Patel, S.A., Pierce, L.J., Reed, E.C., Salerno, K.E., Schwartzberg, L.S., Smith, K.L., Smith, M.L., Soliman, H., Somlo, G., Telli, M., Ward, J.H., Shead, D.A., und Kumar, R., NCCN Guidelines Insights Breast Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015. 13(12): p. 1475-85.
27. Hammond, M.E., Hayes, D.F., Dowsett, M., Allred, D.C., Hagerty, K.L., Badve, S., Fitzgibbons, P.L., Francis, G., Goldstein, N.S., Hayes, M., Hicks, D.G., Lester, S., Love, R., Mangu, P.B., McShane, L., Miller, K., Osborne, C.K., Paik, S., Perlmutter, J., Rhodes, A., Sasano, H., Schwartz, J.N., Sweep, F.C., Taube, S., Torlakovic, E.E., Valenstein, P., Viale, G., Visscher, D., Wheeler, T., Williams, R.B., Wittliff, J.L., und Wolff, A.C., American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*, 2010. 134(7): p. e48-72.
28. Hansen, A.E., Pedersen, H., Rostrup, E., und Larsson, H.B., Partial volume effect (PVE) on the arterial input function (AIF) in T1-weighted perfusion imaging and limitations of the multiplicative rescaling approach. *Magn Reson Med*, 2009. 62(4): p. 1055-9.

29. Harbeck, N., GALADON-Molecular Imaging for Response Assessment of Bevacizumab+Docetaxel as Neoadjuvant Chemotherapy in Primary Breast Cancer, Evaluation of the Predictive Impact of Molecular Imaging Concerning Response to Neoadjuvant Cytotoxic-Antiangiogenic Therapy (Pathological Complete Response). Studienprotokoll WSG-AM05. 2011, Köln: Westdeutsche Studiengruppe GMBH.
30. Harbeck, N. und Gnant, M., Breast cancer. *The Lancet*, 2017. 389(10074): p. 1134-1150.
31. Hargreaves, B., Rapid Gradient-Echo Imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 2012. 36(6): p. 1300-1313.
32. Hawighorst, H., Libicher, M., Knopp, M.V., Moehler, T., Kauffmann, G.W., und Kaick, G., Evaluation of angiogenesis and perfusion of bone marrow lesions: role of semiquantitative and quantitative dynamic MRI. *J Magn Reson Imaging*, 1999. 10(3): p. 286-94.
33. Hayashi, Y., Takei, H., Nozu, S., Tochigi, Y., Ichikawa, A., Kobayashi, N., Kurosumi, M., Inoue, K., Yoshida, T., Nagai, S.E., Oba, H., Tabei, T., Horiguchi, J., und Takeyoshi, I., Analysis of complete response by MRI following neoadjuvant chemotherapy predicts pathological tumor responses differently for molecular subtypes of breast cancer. *Oncol Lett*, 2013. 5(1): p. 83-89.
34. Hellriegel, M., Bauerschmitz, G., und Emons, G., Hormontherapie. Mammakarzinom: Substanzklassen für die endokrine Therapie. *GebFra - DGGG-Gesellschaftsausgaben*, 2013(03): p. 866-70.
35. Hendrix, A. und Krempe, J., Magnete, Spins und Resonanzen: Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie. 2008, Erlangen: Siemens AG Medical Solutions, Siemens Healthineers.
36. Heywang-Köbrunner, S.H. und Schreer, I., Bildgebende Mammadiagnostik-Untersuchungstechnik, Befundmuster, Differenzialdiagnose und Interventionen. 3. Auflage, 2015, Thieme: München.
37. Higgins, M.J. und Baselga, J., Targeted therapies for breast cancer. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011. 121(10): p. 3797-03.
38. Houssami, N., Turner, R., Macaskill, P., Turnbull, L.W., McCready, D.R., Tuttle, T.M., Vapiwala, N., und Solin, L.J., An individual person data meta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. *J Clin Oncol*, 2014. 32(5): p. 392-401.
39. Houssami, N., Turner, R.M., und Morrow, M., Meta-analysis of pre-operative magnetic resonance imaging (MRI) and surgical treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2017. 165(2): p. 273-283.
40. Huh, J.-I., Calvo, A., Stafford, J., Cheung, M., Kumar, R., Philp, D., Kleinman, H.K., und Green, J.E., Inhibition of VEGF receptors significantly impairs mammary cancer growth in C3(1)/Tag transgenic mice through antiangiogenic and non-angiogenic mechanisms. *Oncogene*, 2004. 24(5): p. 790-800.

41. Hylton, N.M., Blume, J.D., Bernreuter, W.K., Pisano, E.D., Rosen, M.A., Morris, E.A., Weatherall, P.T., Lehman, C.D., Newstead, G.M., Polin, S., Marques, H.S., Esserman, L.J., und Schnall, M.D., Locally advanced breast cancer: MR imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy--results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. *Radiology*, 2012. 263(3): p. 663-72.
42. Hylton, N.M., Gatsonis, C.A., Rosen, M.A., Lehman, C.D., Newitt, D.C., Partridge, S.C., Bernreuter, W.K., Pisano, E.D., Morris, E.A., Weatherall, P.T., Polin, S.M., Newstead, G.M., Marques, H.S., Esserman, L.J., und Schnall, M.D., Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Functional Tumor Volume by MR Imaging Predicts Recurrence-free Survival-Results from the ACRIN 6657/CALGB 150007 I-SPY 1 TRIAL. *Radiology*, 2016. 279(1): p. 44-55.
43. Ingrisich, M., Quantification of cerebral hemodynamics with dynamic contrast-enhanced MRI. 2011. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität.
44. Ingrisich, M. und Sourbron, S., Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT: a primer. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 2013. 40(3): p. 281-300.
45. Jackson, A., O'Connor, J.P., Parker, G.J., und Jayson, G.C., Imaging tumor vascular heterogeneity and angiogenesis using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Clin Cancer Res*, 2007. 13(12): p. 3449-59.
46. Johansen, R., Jensen, L.R., Rydland, J., Goa, P.E., Kvistad, K.A., Bathen, T.F., Axelson, D.E., Lundgren, S., und Gribbestad, I.S., Predicting survival and early clinical response to primary chemotherapy for patients with locally advanced breast cancer using DCE-MRI. *J Magn Reson Imaging*, 2009. 29(6): p. 1300-7.
47. Kaufmann, M., Hortobagyi, G.N., Goldhirsch, A., Scholl, S., Makris, A., Valagussa, P., Blohmer, J.U., Eiermann, W., Jackesz, R., Jonat, W., Lebeau, A., Loibl, S., Miller, W., Seeber, S., Semiglazov, V., Smith, R., Souchon, R., Stearns, V., Untch, M., und von Minckwitz, G., Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*, 2006. 24(12): p. 1940-9.
48. Knopp, M.V., Weiss, E., Sinn, H.P., Mattern, J., Junkermann, H., Radeleff, J., Magener, A., Brix, G., Delorme, S., Zuna, I., und van Kaick, G., Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumors. *J Magn Reson Imaging*, 1999. 10(3): p. 260-6.
49. Kumler, I., Christiansen, O.G., und Nielsen, D.L., A systematic review of bevacizumab efficacy in breast cancer. *Cancer Treat Rev*, 2014. 40(8): p. 960-73.
50. Leach, M.O., Brindle, K.M., Evelhoch, J.L., Griffiths, J.R., Horsman, M.R., Jackson, A., Jayson, G.C., Judson, I.R., Knopp, M.V., Maxwell, R.J., McIntyre, D., Padhani, A.R., Price, P., Rathbone, R., Rustin, G.J., Tofts, P.S., Tozer, G.M., Vennart, W., Waterton, J.C., Williams, S.R., und Workman, P., The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations. *Br J Cancer*, 2005. 92(9): p. 1599-610.

51. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 12.07.2018).
52. Li, S.P., Makris, A., Beresford, M.J., Taylor, N.J., Ah-See, M.L., Stirling, J.J., d'Arcy, J.A., Collins, D.J., Kozarski, R., und Padhani, A.R., Use of dynamic contrast-enhanced MR imaging to predict survival in patients with primary breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Radiology*, 2011. 260(1): p. 68-78.
53. Li, X., Abramson, R.G., Arlinghaus, L.R., Kang, H., Chakravarthy, A.B., Abramson, V.G., Farley, J., Mayer, I.A., Kelley, M.C., Meszoely, I.M., Means-Powell, J., Grau, A.M., Sanders, M., und Yankeelov, T.E., Combined DCE-MRI and DW-MRI for Predicting Breast Cancer Pathological Response After the First Cycle of Neoadjuvant Chemotherapy. *Invest Radiol*, 2015. 50(4): p. 195-204.
54. Loo, C.E., Straver, M.E., Rodenhuis, S., Muller, S.H., Wesseling, J., Vrancken Peeters, M.J., und Gilhuijs, K.G., Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol*, 2011. 29(6): p. 660-6.
55. Makris, A., Powles, T.J., Ashley, S.E., Chang, J., Hickish, T., Tidy, V.A., Nash, A.G., und Ford, H.T., A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol*, 1998. 9(11): p. 1179-84.
56. Mann, R.M., Kuhl, C.K., Kinkel, K., und Boetes, C., Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*, 2008. 18(7): p. 1307-18.
57. Martincich, L., Montemurro, F., De Rosa, G., Marra, V., Ponzzone, R., Cirillo, S., Gatti, M., Biglia, N., Sarotto, I., Sismondi, P., Regge, D., und Aglietta, M., Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat*, 2004. 83(1): p. 67-76.
58. Mauri, D., Pavlidis, N., und Ioannidis, J.P., Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(3): p. 188-94.
59. Michaely, H.J., Kramer, H., Oesingmann, N., Lodemann, K.-P., Miserock, K., Reiser, M.F., und Schoenberg, S.O., Intraindividual Comparison of MR-Renal Perfusion Imaging at 1.5 T and 3.0 T. *Investigative Radiology*, 2007. 42(6): p. 406-411.
60. Mieog, J.S., van der Hage, J.A., und van de Velde, C.J., Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, Issue 2. Art. No.: CD005002. DOI:10.1002/14651858.CD005002.pub2.

61. Mikami, W.K., Kazama, T., Sato, H., Yokota, H., Higashide, T., Horikoshi, T., Motoori, K., Miyazawa, Y., Nagashima, T., und Uno, T., Fat suppression strategies in MR imaging of breast cancer at 3.0 T: comparison of the two-point Dixon technique and the frequency selective inversion method. *Japanese Journal of Radiology*, 2013. 31(9): p. 615-622.
62. Minarikova, L., Bogner, W., Pinker, K., Valkovic, L., Zaric, O., Bago-Horvath, Z., Bartsch, R., Helbich, T.H., Trattnig, S., und Gruber, S., Investigating the prediction value of multiparametric magnetic resonance imaging at 3 T in response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur Radiol*, 2016.
63. Moré, J.J., *The Levenberg-Marquardt algorithm: Implementation and theory*. In *Numerical Analysis.*, in G. A. Watson, Ed. *Lecture Notes in Mathematics*. 1978, Springer Berlin Heidelberg. p. 105–116.
64. Morris EA, C.C., Lee CH, et al., ACR BI-RADS® Magnetic Resonance Imaging. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. *American College of Radiology, Reston, VA*, 2013.
65. Nicoletto, M.O., Nitti, D., Pescarini, L., Corbetti, F., Mencarelli, R., Cappetta, A., Galligioni, A., Poglioni, C., Marchet, A., Bozza, F., Ghiotto, C., Griggio, L., Zavagno, G., Donach, M.E., und Di Maggio, C., Correlation between magnetic resonance imaging and histopathological tumor response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Tumori*, 2008. 94(4): p. 481-8.
66. Nitz, W., Runge, V., und Schmeets, S., *Praxiskurs MRT, Anleitung zur MRT-Physik über klinische Beispiele*. 2. Auflage, 2011, Stuttgart: Georg Thieme.
67. Nolden, M., Zelzer, S., Seitel, A., Wald, D., Muller, M., Franz, A.M., Maleike, D., Fangerau, M., Baumhauer, M., Maier-Hein, L., Maier-Hein, K.H., Meinzer, H.P., und Wolf, I., The Medical Imaging Interaction Toolkit: challenges and advances : 10 years of open-source development. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2013. 8(4): p. 607-20.
68. Padhani, A.R., Hayes, C., Assersohn, L., Powles, T., Makris, A., Suckling, J., Leach, M.O., und Husband, J.E., Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast-enhanced MR imaging: initial clinical results. *Radiology*, 2006. 239(2): p. 361-74.
69. Parker, G.J., Roberts, C., Macdonald, A., Buonaccorsi, G.A., Cheung, S., Buckley, D.L., Jackson, A., Watson, Y., Davies, K., und Jayson, G.C., Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med*, 2006. 56(5): p. 993-1000.
70. Partridge, S.C., Gibbs, J.E., Lu, Y., Esserman, L.J., Tripathy, D., Wolverson, D.S., Rugo, H.S., Hwang, E.S., Ewing, C.A., und Hylton, N.M., MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *AJR Am J Roentgenol*, 2005. 184(6): p. 1774-81.

71. Perez, E.A., Romond, E.H., Suman, V.J., Jeong, J.H., Davidson, N.E., Geyer, C.E., Jr., Martino, S., Mamounas, E.P., Kaufman, P.A., und Wolmark, N., Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*, 2011. 29(25): p. 3366-73.
72. Pickles, M.D., Manton, D.J., Lowry, M., und Turnbull, L.W., Prognostic value of pre-treatment DCE-MRI parameters in predicting disease free and overall survival for breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol*, 2009. 71(3): p. 498-505.
73. Plana, M.N., Carreira, C., Muriel, A., Chiva, M., Abreira, V., Emparanza, J.I., Bonfill, X., und Zamora, J., Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol*, 2012. 22(1): p. 26-38.
74. Port, R.E., Knopp, M.V., und Brix, G., Dynamic contrast-enhanced MRI using Gd-DTPA: interindividual variability of the arterial input function and consequences for the assessment of kinetics in tumors. *Magn Reson Med*, 2001. 45(6): p. 1030-8.
75. Price, D.J., Miralem, T., Jiang, S., Steinberg, R., und Avraham, H., Role of vascular endothelial growth factor in the stimulation of cellular invasion and signaling of breast cancer cells. *Cell Growth Differ*, 2001. 12(3): p. 129-35.
76. Ranpura, V., Hapani, S., und Wu, S., Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Jama*, 2011. 305(5): p. 487-94.
77. Rastogi, P., Anderson, S.J., Bear, H.D., Geyer, C.E., Kahlenberg, M.S., Robidoux, A., Margolese, R.G., Hoehn, J.L., Vogel, V.G., Dakhil, S.R., Tamkus, D., King, K.M., Pajon, E.R., Wright, M.J., Robert, J., Paik, S., Mamounas, E.P., und Wolmark, N., Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*, 2008. 26(5): p. 778-85.
78. Rausch, D.R. und Hendrick, R.E., How to optimize clinical breast MR imaging practices and techniques on Your 1.5-T system. *Radiographics*, 2006. 26(5): p. 1469-84.
79. Reiser, M., Kuhn, F., und Debus, J., *Duale Reihe Radiologie*. 3. Auflage, 2011, Stuttgart: Thieme.
80. Robert-Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, 2017. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html/ (abgerufen am: 12.12.2017).
81. Roberts, C., Little, R., Watson, Y., Zhao, S., Buckley, D.L., und Parker, G.J., The effect of blood inflow and B(1)-field inhomogeneity on measurement of the arterial input function in axial 3D spoiled gradient echo dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med*, 2011. 65(1): p. 108-19.

82. Sardanelli, F., Boetes, C., Borisch, B., Decker, T., Federico, M., Gilbert, F.J., Helbich, T., Heywang-Kobrunner, S.H., Kaiser, W.A., Kerin, M.J., Mansel, R.E., Marotti, L., Martincich, L., Mauriac, L., Meijers-Heijboer, H., Orecchia, R., Panizza, P., Ponti, A., Purushotham, A.D., Regitnig, P., Del Turco, M.R., Thibault, F., and Wilson, R., Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*, 2010. 46(8): p. 1296-316.
83. Schott, A.F., Roubidoux, M.A., Helvie, M.A., Hayes, D.F., Kleer, C.G., Newman, L.A., Pierce, L.J., Griffith, K.A., Murray, S., Hunt, K.A., Paramagul, C., and Baker, L.H., Clinical and Radiologic Assessments to Predict Breast Cancer Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2005. 92(3): p. 231-38.
84. Sharma, U., Danishad, K.K., Seenu, V., and Jagannathan, N.R., Longitudinal study of the assessment by MRI and diffusion-weighted imaging of tumor response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *NMR Biomed*, 2009. 22(1): p. 104-13.
85. Sinn, H.P. und Kreipe, H., A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)*, 2013. 8(2): p. 149-54.
86. Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M., Press, M., Mackey, J., Glaspy, J., Chan, A., Pawlicki, M., Pinter, T., Valero, V., Liu, M.C., Sauter, G., von Minckwitz, G., Visco, F., Bee, V., Buyse, M., Bendahmane, B., Tabah-Fisch, I., Lindsay, M.A., Riva, A., and Crown, J., Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2011. 365(14): p. 1273-83.
87. Song, T., Laine, A.F., Chen, Q., Rusinek, H., Bokacheva, L., Lim, R.P., Laub, G., Kroeker, R., and Lee, V.S., Optimal k-space sampling for dynamic contrast-enhanced MRI with an application to MR renography. *Magn Reson Med*, 2009. 61(5): p. 1242-8.
88. Sourbron, S., Technical aspects of MR perfusion. *Eur J Radiol*, 2010. 76(3): p. 304-13.
89. Sourbron, S., Ingrisich, M., Siefert, A., Reiser, M., and Herrmann, K., Quantification of cerebral blood flow, cerebral blood volume, and blood-brain-barrier leakage with DCE-MRI. *Magn Reson Med*, 2009. 62(1): p. 205-17.
90. Sourbron, S.P. und Buckley, D.L., Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability. *Phys Med Biol*, 2012. 57(2): p. R1-33.
91. Stauber, M. und Weyerstahl, T., Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe. 3 ed. 2007, Stuttgart: Thieme.
92. Sun, Y.S., He, Y.J., Li, J., Li, Y.L., Li, X.T., Lu, A.P., Fan, Z.Q., Cao, K., and Ouyang, T., Predictive value of DCE-MRI for early evaluation of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in resectable primary breast cancer: A single-center prospective study. *Breast*, 2016. 30: p. 80-86.

93. Symmans, W.F., Peintinger, F., Hatzis, C., Rajan, R., Kuerer, H., Valero, V., Assad, L., Poniecka, A., Hennessy, B., Green, M., Buzdar, A.U., Singletary, S.E., Hortobagyi, G.N., und Pusztai, L., Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2007. 25(28): p. 4414-22.
94. Taylor, J.S. und Reddick, W.E., Evolution from empirical dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging to pharmacokinetic MRI. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000. 41(1): p. 91-110.
95. The Division of Medical and Biological Informatics of the German Research Center (DKFZ), *DIPP. Version 2015.07.9000*. 2015.
96. Therasse, P., Eisenhauer, E.A., und Verweij, J., RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer*, 2006. 42(8): p. 1031-9.
97. Tudorica, L.A., Oh, K.Y., Roy, N., Kettler, M.D., Chen, Y., Hemmingson, S.L., Afzal, A., Grinstead, J.W., Laub, G., Li, X., und Huang, W., QIN. A Feasible High Spatiotemporal Resolution Breast DCE-MRI Protocol for Clinical Settings. *Magnetic resonance imaging*, 2012. 30(9): p. 1257-67.
98. Tumorzentrum-München, *Manual-Mammakarzinome, Kapitel Bildgebung und interventionelle Diagnostik*. 14. Auflage, 2013, München: Zuckschwerdt.
99. Tumorzentrum-München, *Manual-Mammakarzinome, Kapitel Pathologie der Mammakarzinome*. 14. Auflage, 2013, München: Zuckschwerdt
100. Tumorzentrum-München, *Manual-Mammakarzinome, Kapitel Primär systemische Therapie*. 14. Auflage, 2013, München: Zuckschwerdt.
101. Turkbey, B., Thomasson, D., Pang, Y., Bernardo, M., und Choyke, P.L., The role of dynamic contrast-enhanced MRI in cancer diagnosis and treatment. *Diagn Interv Radiol*, 2010. 16(3): p. 186-92.
102. Untch, M. und Sittek, H., *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms: State of the Art 2008*. 5. Auflage, 2008, München: Zuckschwerdt.
103. von Minckwitz, G., Untch, M., Blohmer, J.-U., Costa, S.D., Eidtmann, H., Fasching, P.A., Gerber, B., Eiermann, W., Hilfrich, J., Huober, J., Jackisch, C., Kaufmann, M., Konecny, G.E., Denkert, C., Nekljudova, V., Mehta, K., und Loibl, S., Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. 30(15): p. 1796-804.
104. Wedam, S.B., Low, J.A., Yang, S.X., Chow, C.K., Choyke, P., Danforth, D., Hewitt, S.M., Berman, A., Steinberg, S.M., Liewehr, D.J., Plehn, J., Doshi, A., Thomasson, D., McCarthy, N., Koeppen, H., Sherman, M., Zujewski, J., Camphausen, K., Chen, H., und Swain, S.M., Antiangiogenic and antitumor effects of bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24(5): p. 769-77.

105. Weishaupt, D., Köchli, V.D., und Marincek, B., Wie funktioniert MRI? - Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 7.Auflage, 2014, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
106. Wittekind, C., Asamura, H., und Sobin, L.H., TNM-Atlas, ein illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage, 2015, Weinheim: Union for international Cancer Control (UICC).
107. Wolmark, N., Wang, J., Mamounas, E., Bryant, J., und Fisher, B., Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2001(30): p. 96-102.
108. Woolf, D.K., Padhani, A.R., Taylor, N.J., Gogbashian, A., Li, S.P., Beresford, M.J., Ah-See, M.-L., Stirling, J., Collins, D.J., und Makris, A., Assessing response in breast cancer with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: Are signal intensity–time curves adequate? *Breast Cancer Research and Treatment*, 2014. 147(2): p. 335-43.
109. Yankeelov, T.E., Lepage, M., Chakravarthy, A., Broome, E.E., Niermann, K.J., Kelley, M.C., Meszoely, I., Mayer, I.A., Herman, C.R., McManus, K., Price, R.R., und Gore, J.C., Integration of quantitative DCE-MRI and ADC mapping to monitor treatment response in human breast cancer: initial results. *Magn Reson Imaging*, 2007. 25(1): p. 1-13.
110. Yeh, E., Slanetz, P., Kopans, D.B., Rafferty, E., Georgian-Smith, D., Moy, L., Halpern, E., Moore, R., Kuter, I., und Taghian, A., Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 2005. 184(3): p. 868-77.
111. Yin, W., Jiang, Y., Shen, Z., Shao, Z., und Lu, J., Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS ONE*, 2011,6(6):e21030. DOI:10.1371/journal.pone.0021030.
112. Yu, Y., Jiang, Q., Miao, Y., Li, J., Bao, S., Wang, H., Wu, C., Wang, X., Zhu, J., Zhong, Y., Haacke, E.M., und Hu, J., Quantitative analysis of clinical dynamic contrast-enhanced MR imaging for evaluating treatment response in human breast cancer. *Radiology*, 2010. 257(1): p. 47-55.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1a-c: Ohne magnetisches Feld rotieren die Spins ungeordnet um ihre eigene Achse (a). Wirkt ein äußeres Magnetfeld, richtet sich ein Teil der Spins in Richtung des Hauptmagnetfeldes B_0 aus und es entsteht die Längsmagnetisierung M_Z (b). Ein geeigneter HF-Impuls kann die Längsmagnetisierung M_Z genau um 90° , in die M_{XY} -Ebene auslenken und es entsteht die Quermagnetisierung M_{XY} (c). [35]...16	
Abb. 2: Exponentieller Wiederaufbau der Längsmagnetisierung M_Z mit der Zeitkonstante T_1 . [35]	17
Abb. 3: Exponentieller Abbau der Quermagnetisierung mit der Zeitkonstante T_2 . Nach dem HF-Puls rotieren die Spins 1, 2 und 3 phasenkohärent und bilden eine starke Quermagnetisierung. Mit zunehmender T_2 -Zeit geraten die Spins wieder außer Phase und der magnetische Summenvektor verliert zunehmend an Größe bis die Quermagnetisierung schließlich vollständig verschwunden ist. [35].....	18
Abb. 4 a-b: In einem homogenen Magnetfeld B_0 besitzen alle Spins die gleiche Larmorfrequenz ω_0 (a). Ein inhomogenes Magnetfeld mit Gradient hat an jeder Stelle eine unterschiedliche Feldstärke. Aufgrund der Proportionalität von Feldstärke und Larmorfrequenz ω_0 , präzedieren die Spins längs der Feldrichtung mit unterschiedlicher Geschwindigkeit (b). [35]	19
Abb. 5: Positionierung der Schichtebenen mittels Gradiententechnik. [35]	19
Abb. 6: Aufbau eines MR-Bildes. [35].....	20
Abb. 7: Frequenzcodierung entlang der x-Achse und Phasencodierung entlang der y-Achse. [35].....	22
Abb. 8: Verlauf typischer Zeitsignalintensitätskurven der dynamischen Mamma-MRT nach Kontrastmittelgabe. [36]	27
Abb. 9: Segmentation eines Primärtumors auf axialen, sagittalen und coronaren Schichtbildern der SUB3-Sequenz (oben), 3D-Darstellung des Tumorgewebes (unten). [95]	39
Abb. 10: Kontrastmittelkonzentrationskurve in der Aorta (Beispiel Pat. 8, 2. MRT)	40
Abb. 11: Näherungsweise KM-Konzentrationskurven des Tumorgewebes, die sich aus dem Zeitverlauf der Signalintensität nach KM-Gabe ergeben (Pat. 8, 2. MRT).	40
Abb. 12: 2-Kompartiment-Uptake-Modell mit Intravasal- und extravasalem Extrazellulärraum. Die Annahme einer konstant geringen KM-Konzentration im Extrazellulärraum verhindert eine Bestimmung des extrazellulären Volumens (VE). [43].....	41
Abb. 13: Kontrastmittelkonzentrationskurve des Tumorgewebes im zeitlichen Verlauf mit berechneten Gewebeparametern (Beispiel Pat. 8, 2. MRT).....	42
Abb. 14 a-b: Messung des maximalen LAD eines Primärtumors (a). Messung des maximalen SAD eines vergrößerten Lymphknotens (b).	43
Abb. 15: Volumenberechnung in cm^3 . [95].....	44
Abb. 16: Entwicklung FP MRT 1 zu MRT 2 in %; Grün = pCR, Rot = non-pCR.	47
Abb. 17: Entwicklung V_P MRT 1 zu MRT 2 in %; Grün = pCR, Rot = non-pCR.	48
Abb. 18: Entwicklung PS MRT 1 zu MRT 2 in %; Grün = pCR, Rot = non-pCR.	49
Abb. 19: Entwicklung MTT MRT 1 zu MRT 2 in %; Grün = pCR, Rot = non-pCR.	50
Abb. 20: Entwicklung RECIST MRT 1 zu MRT 2 in %; Grün = pCR, Rot = non-pCR.	51
Abb. 21: Entwicklung Volumen MRT 1 zu MRT 2 in %; Grün = pCR, Rot = non-pCR	52

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: pTNM- Klassifikation und Stadieneinteilung des Mammakarzinom nach UICC 2014 [106].....	8
Tab. 2: Allgemeine Richtlinien der systemischen Chemotherapie des primären Mammakarzinoms [30].....	10
Tab. 3: Therapieschemata nach Her2-Status	36
Tab. 4: Sequenzparameter der Perfusionsaufnahmen.....	38
Tab. 5: Patientendaten und Tumoreigenschaften	45
Tab. 6: Ergebnisse RECIST-Messung, Perfusionsquantifizierung und Volumetrie für die 1. und 2. MRT-Untersuchung; R = Durchmesser in mm, Resp. = Response-Klassifikation nach RECIST; F_P und PS in ml100 ml min, V_P in ml100 ml, MTT in s, V = Volumen in cm^3	46
Tab. 7: Absolute Werte für F_P bei MRT 1 und MRT 2	47
Tab. 8: Absolute Werte für V_P bei MRT 1 und MRT 2.....	48
Tab. 9: Absolute Werte für PS bei MRT 1 und MRT 2	49
Tab. 10: Absolute Werte für MTT bei MRT 1 und MRT 2	50
Tab. 11: Absolute Werte für RECIST bei MRT 1 und MRT 2.....	51
Tab. 12: Absolute Werte für das Volumen bei MRT 1 und MRT 2	52

Abkürzungsverzeichnis

AIC	Akaike information criterion (dt.: Akaike Informationskriterium)
AIF	Arterielle Inputfunktion
CNR	Contrast-to-noise-ratio (dt.: Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis)
CR	Complete response
DCE-MRI	Dynamic contrast-enhanced MRI (dt.: dynamische kontrastmittelgestützte MRT)
EUSOMA	European Society of Breast Cancer Specialists
FLAIR-Sequenz	Fluid-attended-inversion-recovery-Sequenz
F _p	Plasmafluss
Her2-Status	humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-Status
HF-Impuls	Hochfrequenz-Impuls
k _{Trans}	Transferkonstante
LAD	Long axis diameter (dt.: Längsachsendurchmesser)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	Mean transit time (dt.: mittlere Durchgangszeit)
NAC	Neoadjuvante Chemotherapie
Non-TL	Non Target Läsionen
NST	Invasives Karzinom, no specific type
OS	Overall survival (dt.: Gesamtüberleben)
pCR	Pathologic complete response (dt.: patho. Komplettremission)
PD	Progressive disease
PR	Partial response
PS	Permeability-surface area product (dt.: Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SAD	Short axis diameter (dt.: Kurzachsendiameter)
SD	Stable disease
STIR-Sequenz	Short-tau-inversion-recovery-Sequenz
TE	Echo time (dt.: Echozeit)
TL	Target Läsionen
TR	Time of repetition (dt.: Repetitionszeit)
V _E	Extrazelluläres Volumen
VEGF	Vascular endothelial growth factor (dt.: vaskulärer epithelialer Wachstumsfaktor)
V _P	Plasmavolumen

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei allen Menschen bedanken, die mich beim Verfassen dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser für die freundliche Überlassung meines Dissertationsthemas und die Möglichkeit der Promotion am Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Dr. med. Karin Hellerhoff und Herrn Dr. rer. nat. Michael Ingrisch bedanken. Sie haben mich stets bei allen Fragen und Problemstellungen unterstützt. Ohne ihre engagierte und sachkundige Betreuung wäre meine Arbeit nicht möglich gewesen.

Meinen Dank möchte ich auch Frau Professor Dr. med. Nadia Harbeck als Leiterin des Brustzentrums der Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie allen Mitarbeitern und Teilnehmerinnen der Galadonstudie aussprechen.

Meiner Familie, besonders meinen Eltern und meiner Freundin Caroline Deider bin ich ganz besonders dankbar für ihre Ermutigungen und die unermüdliche Unterstützung.

Meiner Großmutter, Charlotte Hegele, sei diese Arbeit gewidmet.

Eidesstattliche Versicherung

Huber, Adrian

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**MRT-Perfusionsmessung zur Responseprädiktion des Mammakarzinoms unter
neoadjuvanter Chemotherapie**

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.

München, 30.01.2019

Ort, Datum

Adrian Huber

Unterschrift Doktorand