

Franziska König  
Dr. med.

## **Innovative Brustkrebsfrüherkennung mittels nicht-invasiver MRT-Diagnostik: Ein multiparametrischer, quantitativer Ansatz zur Differenzierung von Mamma-Läsionen**

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Heinz-Peter Schlemmer

Die vorliegende Doktorarbeit evaluiert ein innovatives Verfahren zum Einsatz in der Charakterisierung von unklaren Läsionen der weiblichen Brust mittels diffusionsgewichteter MRT (Magnetresonanztomographie)-Diagnostik. Hierbei wurde ein multiparametrischer, quantitativer Ansatz auf Basis der diffusionsgewichteten MRT untersucht, mit dem Ziel, eine schnelle, nicht-invasive und belastungsarme Methode zur Charakterisierung unklarer Röntgen-Mammographie-Befunde zu erforschen, um die Rate an falsch-positiven Befunden zu reduzieren und unnötige Biopsien zu vermeiden.

Im Rahmen zweier prospektiver, multizentrischer Studien wurden Frauen mit suspekten Mamma-Läsionen in der Röntgen-Mammographie und Indikation zur Biopsie analysiert. Die erste Studie schloss Teilnehmerinnen des Mammographie-Screening-Programms ein, die zweite Studie betrachtete das Patientenspektrum der kurativen Mammographie. Beiden Studien gemein war das Vorliegen einer BI-RADS 4/5-Läsion in der Röntgen-Mammographie inklusive bestehender Indikation zur Biopsie sowie die genutzten Gerätetechniken und Konfigurationsparameter der diffusionsgewichteten MRT. Die Studienteilnehmerinnen wurden mittels kontrastmittelverstärkter MRT gemäß dem aktuellen diagnostischen Standard und zusätzlich mit einer diffusionsgewichteten Sequenz (b-Wert-Spektrum: 0-1500 s/mm<sup>2</sup>) untersucht. Ein Qualitätsmanagementsystem sollte eine optimale Vergleichbarkeit zwischen den Geräteherstellern gewährleisten. Mit Hilfe zweier unterschiedlicher Bildbearbeitungsmethoden wurden die zu analysierenden Regionen segmentiert und unter Verwendung vier verschiedener Fitting-Methoden (ADC (Apparent Diffusion Coefficient)-, IVIM (Intravoxel Incoherent Motion)-, Kurtosis- und FROC (Fractional Order Calculus)-Modell) acht quantitative Parameter als Korrelate der Gewebemikrostruktur für jede suspekte Läsion generiert. Die quantitative Analyse schloss auch eine binäre logistische Regressionsanalyse mit ein, so dass ein multiparametrischer Score-Wert als Klassifikator für die Dignität der Läsionen berechnet werden konnte. Der Score wurde zunächst im Kontext der „Screening“-Studie erforscht und auf diesem Datensatz entsprechend etabliert. Durch die Durchführung der zweiten Studie konnte die Übertragbarkeit dieser quantitativen Scoring-Methode auf ein weiteres Kollektiv explorativ untersucht werden. Die diagnostische Leistung des entwickelten multiparametrischen DWI (Diffusion Weighted Imaging)-Ansatzes wurde mit der Leistung der Radiologen:innen verglichen, die auf der Basis eines vollständigen diagnostischen Kontrastmittel-MRT-Protokolls befundeten. Auf der vorliegenden Datenbasis konnte die Rate an falsch-positiven Röntgen-Mammographie-Befunden bei einem Sensitivitätsniveau von 97 % um bis zu 68 % reduziert, und dahingehend ein bemerkenswert hoher Zielerreichungsgrad in Bezug auf die Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit nachgewiesen werden.

Im Rahmen der ersten Studie („Screening“-Studie) stellte sich der multiparametrische Score als bester Klassifikator heraus und erreichte bei einem klinisch relevanten Sensitivitätsniveau von 97 % eine Spezifität von 65 %. Im Vergleich dazu lieferte die konventionelle Befundung

auf Basis der kontrastmittelverstärkten MRT eine Sensitivität von 89 % sowie eine Spezifität von 79 %.

In der zweiten Studie („Kurativ“-Studie) erzielte unter Verwendung des Standard-segmentierungsverfahrens der Kurtosis-Parameter aus dem Kurtosis-Fittingmodell die beste Performance mit einer Spezifität von 68 %, gefolgt vom multiparametrischen Score mit einer Spezifität von 66 % in Bezug auf das klinisch relevante Sensitivitätsniveau. Die Radiologen:innen erreichten auf diesem Datensatz eine Spezifität von 57 % bei einer Sensitivität von 97 %. Der Kurtosis-Parameter ist auch vor dem Hintergrund von Aufwand und Nutzen in Verbindung mit der semi-automatischen Segmentierungsvariante besonders hervorzuheben, denn mit einer resultierenden Spezifität von 64 % bei einer Sensitivität von 97 % liegt der Wert weiter auf einem hohen Niveau und über dem Spezifitätswert der Radiologen:innen.

Der vorgestellte innovative, ganzheitliche Forschungsansatz zur Verbesserung der onkologischen Mamma-Diagnostik konnte in beiden Studien bei hoher Sensitivität von 97 % bis zu 68 % der falsch-positiven Läsionen der Röntgen-Mammographie quantitativ und somit weitgehend untersucherunabhängig richtig charakterisieren. Die Ergebnisse unterstützen damit weitergehende Validierungsstudien, um das Diagnoseverfahren zu optimieren in dem Bestreben, die Translation dieser Methode, die überzeugende gesellschaftlich relevante Merkmale aufweist, in den klinischen Alltag zu erreichen.