

Lisa Carmen Loi

Dr. med.

Chemical exchange saturation transfer-Magnetresonanz-Mammographie bei 7 Tesla

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Priv. -Doz. Dr. med. Dipl.-Phys. Daniel Paech

Das Mammakarzinom ist weltweit die häufigste Krebserkrankung und krebserkrankte Todesursache der Frau. Daher hat die Weiterentwicklung der bildgebenden Mammakarzinom-Diagnostik, neben der Optimierung der Therapiemaßnahmen, einen wesentlichen Stellenwert, um die Prognose der Betroffenen zukünftig weiter zu verbessern. Im Rahmen der Magnetresonanz-Mammographie (MR-Mammographie) bietet insbesondere die Chemical exchange saturation transfer (CEST)-Bildgebung einen vielversprechenden und komplementären Ansatz, da diese auf einem endogenen Kontrastmechanismus basiert und subzelluläre Gewebeeinformationen generiert. Vor allem der Amid-Protonen-Transfer (APT)-CEST-Kontrast, der sich durch seine hohe Sensitivität für endogene Veränderungen der Proteinexpressionsmuster in malignen Tumorzellen auszeichnet, wurde bereits erfolgreich zur Differenzierung von Mammakarzinom-Arealen und gesundem Brustparenchym angewandt. In den bisherigen Studien blieben jedoch verschiedene Störfaktoren unberücksichtigt, wie B_0 - und B_1 -Magnetfeldinhomogenitäten, fettsignalbedingte Artefakte sowie T_1 - und T_2 -Relaxationseffekte des Wassers. Folglich bestand das Ziel dieser Studie darin, die in der neuroonkologischen Bildgebung schon etablierte relaxationskompensierte und fettkorrigierte APT-CEST-MRT erstmals bei Mammakarzinompatientinnen anzuwenden und zu evaluieren, ob dieser optimierte Kontrast eine Unterscheidung zwischen Mammakarzinom-Arealen und gesundem Brustparenchym erlaubt. Zudem sollte eine Korrelationsanalyse zwischen den APT-CEST-Signalintensitäten und dem Proliferationsindex Ki-67 durchgeführt werden. Daneben sollte im Rahmen einer zweiten Studie erstmals der Einfluss menstruationszyklusbedingter Brustparenchymveränderungen auf die APT-CEST-Signalintensitäten untersucht werden.

Insgesamt wurden zehn Patientinnen mit einem neu diagnostizierten Mammakarzinom sowie zehn Probandinnen ohne Vorerkrankungen der Brust in diese Studien eingeschlossen. Alle Patientinnen wurden vor Therapiebeginn und nach der sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie untersucht. Die Biopsie ergab bei acht Patientinnen ein invasiv duktales Mammakarzinom (IDC) vom nicht-spezifischen Typ und bei zwei Patientinnen ein IDC vom muzinösen Typ.

Die Untersuchungen der Probandinnen erfolgten jeweils in der ersten und zweiten Zyklushälfte. Nach Durchführung der CEST-Untersuchungen an einem 7 Tesla MR-Tomographen erfolgte eine Multi-Pool-Lorentz-Fit-Analyse. Anschließend wurden die APT-CEST-Signalintensitäten nach Korrektur der B_0 - und B_1 -Magnetfeldinhomogenitäten, des Fettsignals sowie der T_1 - und T_2 -Relaxationseffekte quantifiziert. Zur statistischen Analyse der Signalintensitäten in Mammakarzinom-Arealen gegenüber denjenigen in gesundem Brustparenchym wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Zudem wurde eine Pearson-Korrelationsanalyse zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen den APT-CEST-Signalintensitäten und dem Proliferationsindex Ki-67 durchgeführt. Der statistische Vergleich der Signalintensitäten innerhalb eines Menstruationszyklus erfolgte unter Verwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Im Ergebnis wurde festgestellt, dass sich Mammakarzinom-Areale von gesund erscheinendem Brustparenchym von Patientinnen und Probandinnen durch signifikant höhere relaxationskompensierte und fettkorrigierte APT-CEST-Signalintensitäten unterscheiden (Mittelwert und Standardabweichung (SD): $6,70 \pm 1,38$ %Hz; $3,56 \pm 0,54$ %Hz; $3,70 \pm 0,68$ %Hz, $p = 0,001$). Des Weiteren wurde eine moderate positive Korrelation der APT-CEST-Signalintensitäten mit dem Ki-67-Index beobachtet ($R^2 = 0,367$, $r = 0,606$, $p = 0,11$). Dahingegen waren innerhalb eines Menstruationszyklus keine signifikanten Unterschiede der APT-CEST-Signalintensitäten im Brustparenchym der Probandinnen feststellbar (Median und Interquartilsabstand: $3,36$ und $0,87$ %Hz; $3,38$ und $0,71$ %Hz, $p = 1,00$).

Folglich stellt die relaxationskompensierte und fettkorrigierte APT-CEST-MRT eine zuverlässige, nicht-invasive Bildgebungsmethode zur Detektion von Mammakarzinom-Arealen dar und bietet komplementäre Informationen zur konventionellen MR-Mammographie. Darüber hinaus geht aus diesen Studien hervor, dass die beobachteten menstruationszyklusbedingten, nicht signifikanten Signalintensitätsänderungen zwischen der ersten und zweiten Zyklushälfte im Vergleich zum Signalintensitätsanstieg in Mammakarzinom-Arealen in Bezug auf das physiologische Brustparenchym vernachlässigbar erscheinen. Abschließend bildet diese Studie die Grundlage zur Weiterentwicklung der relaxationskompensierten und fettkorrigierten APT-CEST-Metrik, um diese Bildgebungstechnik perspektivisch in der klinischen Mammakarzinom-Diagnostik zu implementieren und damit die diagnostischen Möglichkeiten der MR-Mammographie zukünftig zu erweitern.